

Medikamentenallergien

-

Ein unterschätzter Trigger bei chronischen Entzündungen

5. September 2012, 15.00 Uhr

**Dr. Volker von Baehr
Institut für Medizinische Diagnostik MVZ GbR, Berlin**

Herausforderung Arzneimittelallergie

- jedes Medikament kann allergische Reaktionen auslösen (auch die Nicht-verschreibungspflichtige Präparate)
- Allergien sind für ca. $\frac{1}{4}$ aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen verantwortlich (Merk, 2003)
- schwere, prolongierte und tödliche Verläufe möglich
- alle 4 Allergietypen nach Coombs und Gell können auftreten
- nicht immer „Allergie-typische“ Symptome
„drug induced diseases can mimic practically every naturally occurring clinical disease“

A. Goldberg, Textbook of adverse drug reactions, 1985

Symptome der Arzneimittelallergie

Anaphylaxie

Hepatitis (erhöhte Transaminasen) und Nephritis

Interstitielle Pneumonie

Unterschiedlichste Haut- und Schleimhautmanifestationen

Gastritis/Kolitis (auch *leaky gut*)

Vaskulitis mit Befall sämtlicher Organe einschließlich zentralem und peripherem Nervensystem

Goodpasture-Syndrom

Granulozytopenien, Lymphozytopenien, Anämie

Nur ca. 1/3 sind mit Hautmanifestationen assoziiert

(Merk 2003)

Nicht jede Unverträglichkeit ist eine Allergie!

Nicht jede Allergie ist durch IgE vermittelt!

Es gibt 4 Typen der Allergie !

Typ I - Reaktion vom Sofort-Typ „Heuschnupfen-Typ“

Auslösung:

Medikament → **IgE** → **Mastzellen
Basophile** → **Histamin
(u.a. Mediatoren)** → **Entzündung**

Erkrankungen

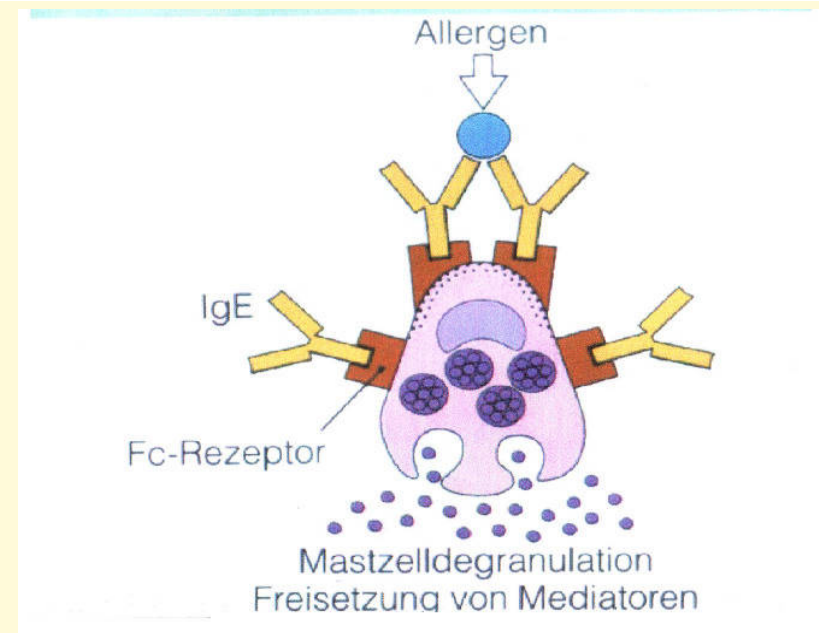
Atemwegserkrankungen

Allergische Rhinitis „Heuschnupfen“
Allergisches Asthma

Anaphylaktische Reaktionen

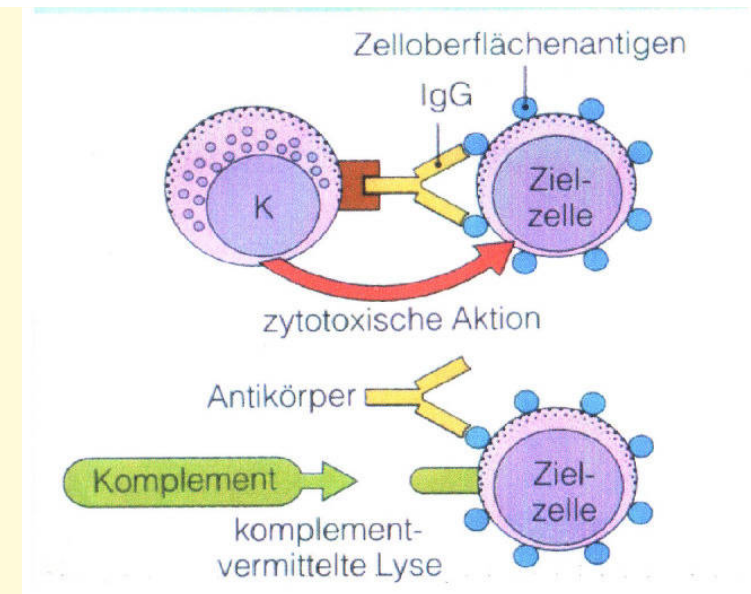
Insektengifte, Hausstaubmilbenantigene
Medikamente
Nahrungsmittel
Chemische Substanzen

Atopische Dermatitis



Typ II – IgG-oder IgM- vermittelte Reaktion

Zytotoxischer Typ



Auslösung

IgG bindet an Medikamenten-modifizierte Zelloberfläche → **Komplementaktivierung** → **Zytolyse**

Erkrankungen

Medikamenten-bedingte autoimmune hämolytische Anämie

Medikamenten-bedingte Agranulozytose

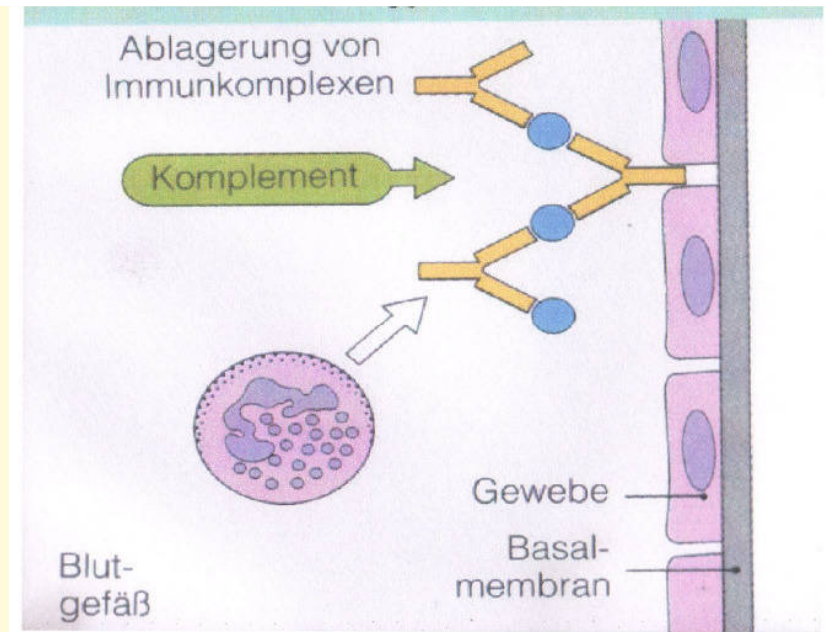
Blutgruppen-Divergenz

Transfusionszwischenfälle

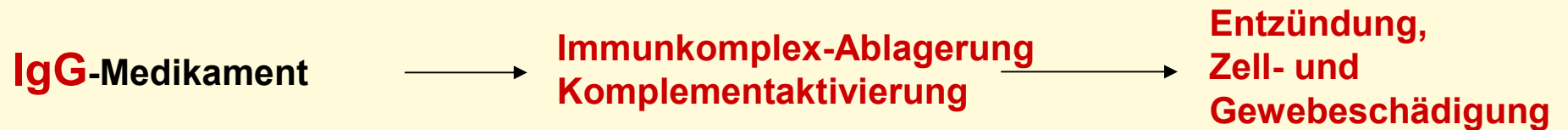
Rhesusfaktor-Divergenz

M. haemolyticus neonatorum

Typ III – IgG-vermittelte Reaktion Immunkomplex-Typ



Auslösung:



Erkrankungen

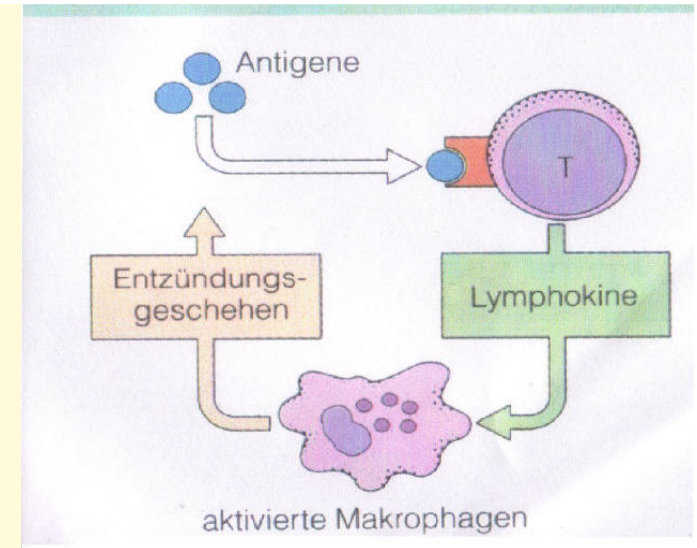
Vaskulitis (z.B. systemischer Lupus erythematodes, oft Medikamenten-bedingt)

Glomerulonephritis

Arthritis

Alveolitis (Vogelzüchterlunge, Farmerlunge)

Typ IV – T-Zell-vermittelter Typ „Spättyp“



Auslösung



Erkrankungen

Kontakt-Dermatitis

auf Kontaktallergene

Medikamentenallergien

Metall- und Acrylatallergien

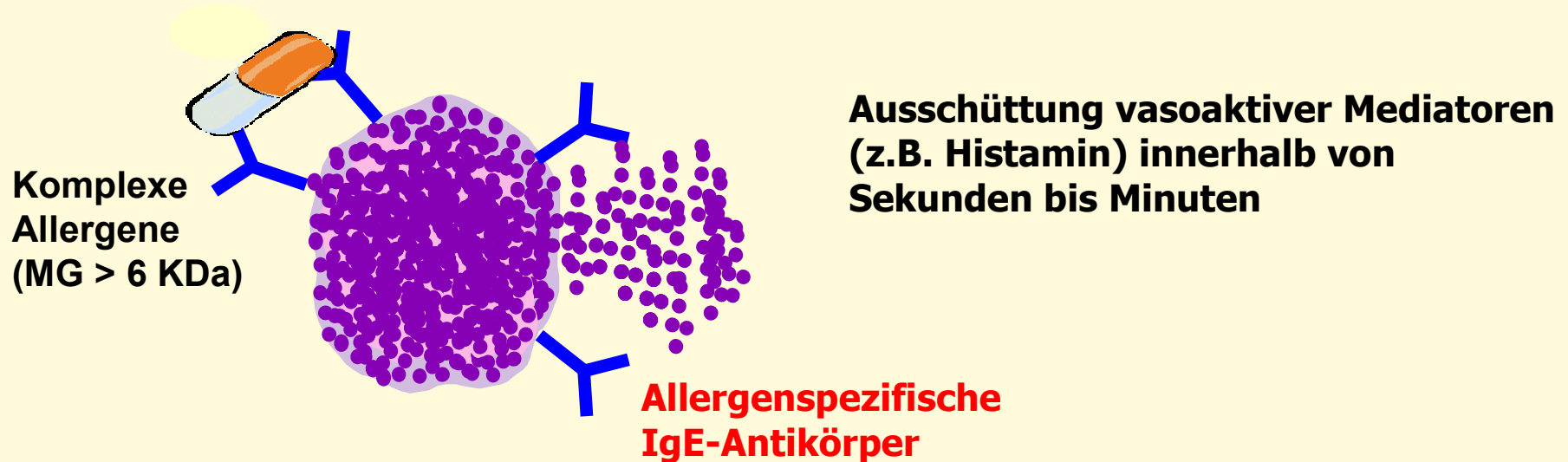
viele Berufsallergien



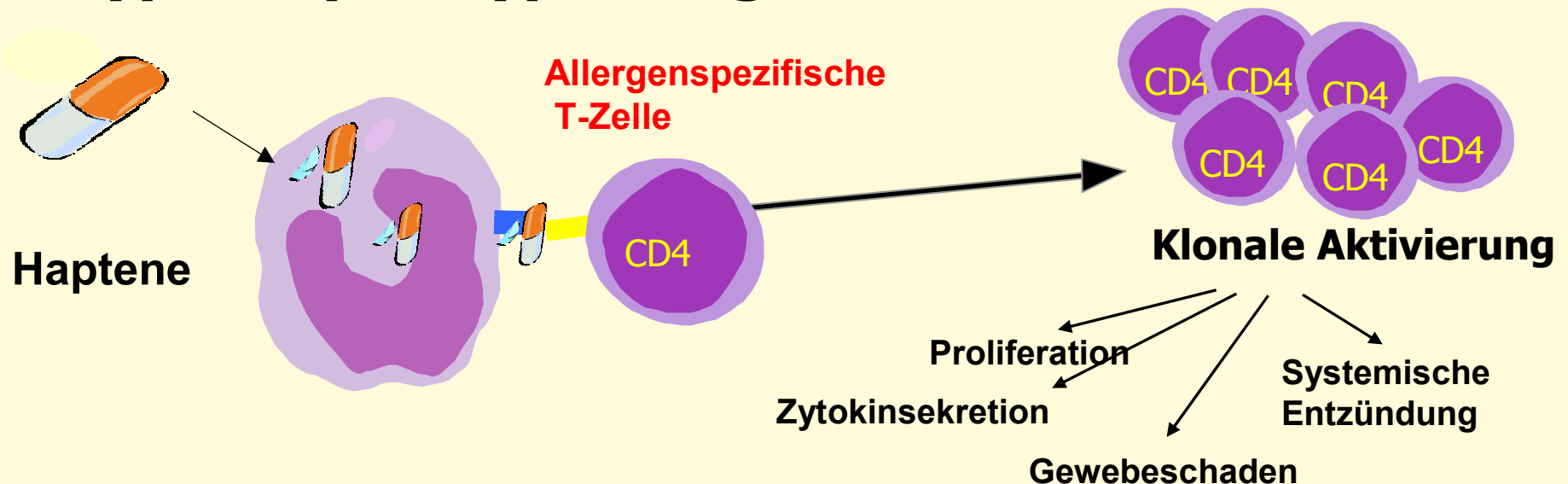
Medikamentenallergie?

Im Labor kann die Sensibilisierung als Grundlage für die Diagnosestellung nachgewiesen werden.

Typ I Sofort-Typ Allergie



Typ IV Spät-Typ-Allergie



IgE / Pricktest oder LTT ?

Die Klinik entscheidet

Typ I-Sofort-Reaktion

Beginn: < 10 Minuten – 2h

IgE-vermittelt oder
Pseudoallergie
(Flush, **Urtikaria**, **Quaddel**,
Anaphylaxie)

**Spezifisches IgE oder
Basophilen-Degranulationstest
(BDT)**

Typ IV-Spät-Reaktion

Beginn: nach Stunden/ Tagen

T-Zell-vermittelt (**Ekzem** oder
systemische Manifestationen
u.a. Hepatitis)

**Lymphozytentransformationstest
(LTT)**



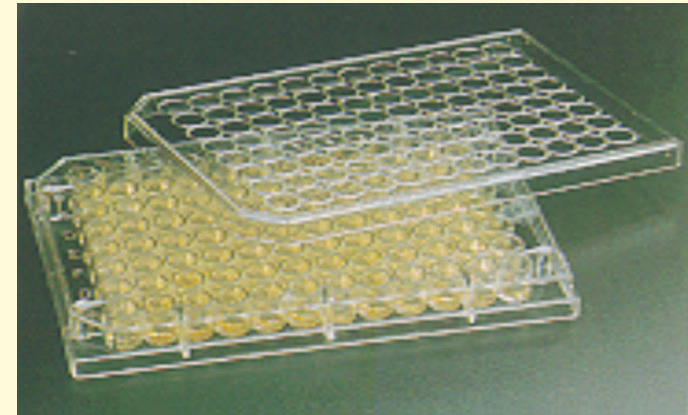
Lymphozytentransformationstest zum Nachweis einer zellulären Sensibilisierung auf Medikamente (Typ IV-Spätreaktion)

Der Lymphozytentransformationstest (LTT)

1. Gewinnung der Lymphozyten und Monozyten aus Heparinblut durch Dichtegradientenzentrifugation



2. Überführung von $1,2 \times 10^6$ /ml vitalen Zellen in eine Zellkulturplatte (3-fach)



3. Zugabe von Testantigen (Medikamente)

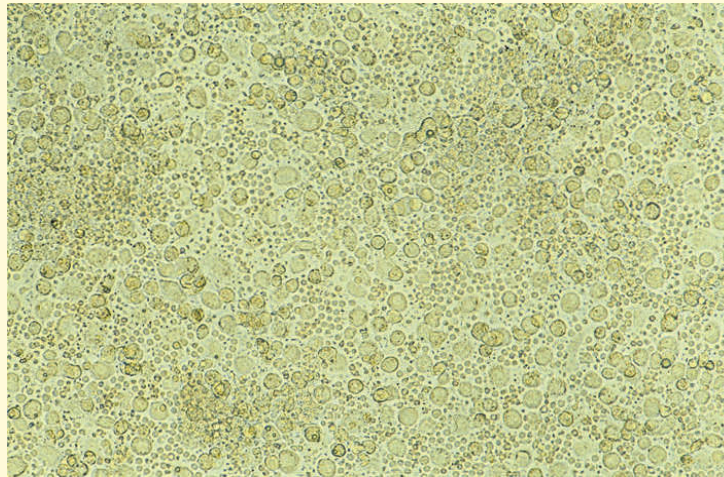


4. Inkubation für 6 Tage, 37°C , $5\%\text{CO}_2$

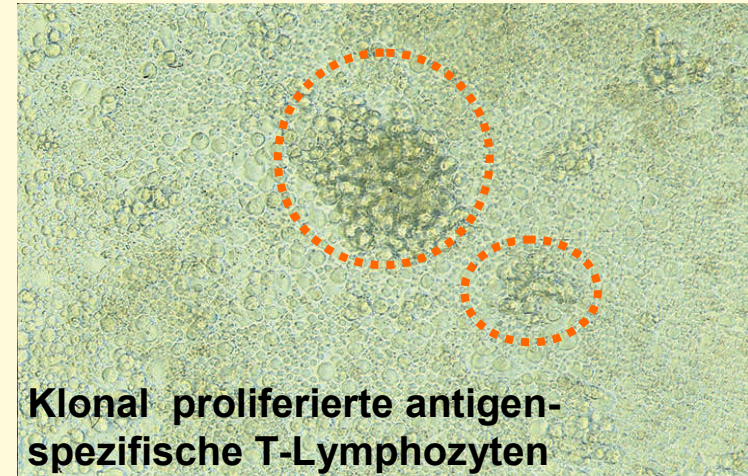


Ergebnis nach 6 Tagen

Keine Sensibilisierung

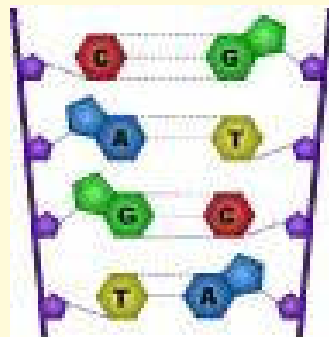


Sensibilisierung nachgewiesen

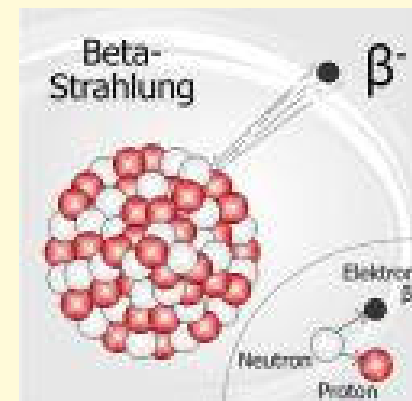


Klonal proliferierte antigen-spezifische T-Lymphozyten

5. Quantifizierung der antigeninduzierten DNA-Neusynthese durch Bestimmung des ^3H -Thymidin-Einbaus



6. Messung der DNA-Neusynthese im Beta-Counter



Ärztlicher Befundbericht

Patient	Geburtsdatum	Tagesnummer	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236	
Eingang 01.05.2012	Ausgang 08.05.2012	Versicherung Privat	Kennz. OI/II/III	

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest Medikamente** (Heparinblut)

Patient

Flunazul 50 mg Kps.

1:50		SI 5,7
1:250		5,0
1:1000		5,4

Kontrollproband

1:50	1,2
1:250	1,0
1:1000	1,0

Stimulationsindizes <3 bei einem parallel getesteten gesunden Kontrollprobanden schließen eine unspezifische Aktivierung durch das aufgearbeitete native Medikament weitestgehend aus.

Basalwert 957 cpm	Positivkontrolle (Antigen) 69,0 SI	Mitogenkontrolle (PWM) 81,8 SI
--------------------------	---	---------------------------------------

Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung .

Die angegebenen Werte neben den Balken sind die Stimulationsindizes (SI) für das Medikament (Mittelwert von Mehrfachansätzen), das in 3 Verdünnungsstufen getestet wird. Die Ergebnisse sind als Balken zusätzlich dargestellt. Der Stimulationsindex ist der Quotient aus der medikamenteninduzierten- und der unstimulierten Thymidineinbaurate (Leerwert in cpm). Ein SI > 3 bedeutet eine mehr als dreifache Aktivierung im Vergleich zum Leerwert und beweist die Existenz von zirkulierenden spezifischen T-Zellen im Patientenblut (positives Ergebnis, zelluläre Sensibilisierung). Ein SI < 2 gilt als sicher negativ. Ergebnisse zwischen 2 und 3 sind als grenzwertig anzusehen (schwache bzw. fragliche Sensibilisierung), die ggf. kontrolliert werden sollten.

Befund:

Im LTT Nachweis einer zellulären Sensibilisierung gegenüber dem nativ im Test eingesetzten Präparat "Flunazul 50 mg". Somit spricht der Befund dafür, dass gegenüber der Wirksubstanz oder einem darin enthaltenen Füll- oder Hilfsstoff eine Sensibilisierung im Sinne einer Typ IV-Immunreaktion vorliegt.

In den 2008er Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes wird der LTT auf Medikamente uneingeschränkt empfohlen (Kat. 1A)

Einstufung durch die RKI-Kommission

Unter der Voraussetzung, dass die beschriebenen Qualitätsaspekte beachtet werden, kann man den LTT nach dem Bewertungsraster der Kommission [68] folgendermaßen einordnen:

Spezifischer LTT zum Nachweis einer medikamentös-allergischen Reaktion und einer Sensibilisierung gegenüber Beryllium: Kategorie IA (Zitat: „Eine Maßnahme kann bei gegebener umweltmedizinischer Indikation uneingeschränkt empfohlen werden“).

Empfehlung des Robert Koch-Instituts

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch -
Gesundheitsschutz 2008 · 51
DOI 10.1007/s00103-008-0641-3
Online publiziert:
© Springer Medizin Verlag 2008

„Qualitätssicherung beim Lymphozytentransformationstest“ – Addendum zum LTT-Protokoll der RKI-Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“

Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“

Kasuistik: Medikamentenallergie

32 j. Patientin
wegen eitriger fieberhafter
Bronchitis
Penicillin oral

nach 48 h Exanthem,
Übelkeit und Pruritus



Der Nachweis von spezifischem IgE gegen Medikamente liefert nur selten brauchbare Ergebnisse.

Leitlinie DGAI 2006 – JDDG, Vol4.

Ärztlicher Befundbericht

Patient		Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum	Versicherung:	Kasse
		2501221		Kennziffer OI/II/III:	
Eingang	05.11.02	Ausgang	06.11.02	Vorbefunde	

Untersuchung/Material: ****Allergiediagnostik**

RAST (spezifisches IgE)

Normalwert

c10 Penicillin G	< 0,35	KU/L	< 0,35
c20 Penicillin V	< 0,35	KU/L	< 0,35
c61 Erythromycin	< 0,35	KU/L	< 0,35
c204 Amoxicillin	< 0,35	KU/L	< 0,35

Vielen Dank für Ihre Überweisung.
Wir haben folgenden Befund erhoben:

Ärztlicher Befundbericht

Patient	Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum	Versicherung:	Kasse
	3028574		Kennziffer OI/II/III:	
Eingang 07.02.02	Ausgang 16.02.02	Vorbefunde		

Untersuchung/Material: ****Lymphozytentransformationstest Profil - Medikamente** (Heparinblut)

Patient

Penicillin

1:20		6,8
1:100		5,7
1:500		5,1

Penicillin V Stada

1:20		5,7
1:100		5,3
1:500		4,5

Kontrollproband

1:20		1,1
1:100		1,0
1:500		1,0

1:20		1,0
1:100		0,9
1:500		1,0

Basalwert 1369 cpm

PPD 18,6 SI

PWM 19,2 SI

Die basale Zellproliferationsrate von < 3000 und Stimulationsindizes von > 10 bei den Positivkontrollen sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.

Die angegebenen Werte neben den Balken sind die Stimulationsindizes (SI) für das Medikament (Mittelwert von Mehrfachansätzen), das in 3 Verdünnungsstufen getestet wird. Die Ergebnisse sind als Balken zusätzlich dargestellt. Der Stimulationsindex ist der Quotient aus der medikamenteninduzierten- und der unstimulierten Thymidineinbaurate (Leerwert in cpm). Ein SI > 3 bedeutet eine mehr als dreifache Aktivierung im Vergleich zum Leerwert und beweist die Existenz von zirkulierenden spezifischen T-Zellen im Patientenblut (positives Ergebnis, zelluläre Sensibilisierung). Ein SI < 2 gilt als sicher negativ. Ergebnisse zwischen 2 und 3 sind als grenzwertig anzusehen (schwache bzw. fragliche Sensibilisierung), die ggf. kontrolliert werden sollten.

Befund:

Im LTT Nachweis einer Sensibilisierung im Sinne einer Typ IV-Immunreaktion gegenüber Penicillin.

Fall 2
Makulopapulöses Exanthem

Patient 45. Jahre, m

Amoxicillin (3 x 500 mg)
bei Bronchitis

Exanthem ab Tag 6

Stop Amoxicillin
Topische Steroide
Antihistaminika 6 d



Ärztlicher Befundbericht

Vielen Dank für Ihre Überweisung.
Wir haben folgenden Befund erhoben:

Patient	Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum	Versicherung: Kasse
Eingang	Ausgang		

Untersuchung/Material: **Lymphozytentransformationstest Profil - Medikamente** (Heparinblut)

Patient

Amoxicillin

1:50		SI
1:250		<u>3,8</u>
1:1000		<u>6,5</u>

Cefuroxim

1:50		1,0
1:250		1,0
1:1000		1,0

Kontrollproband

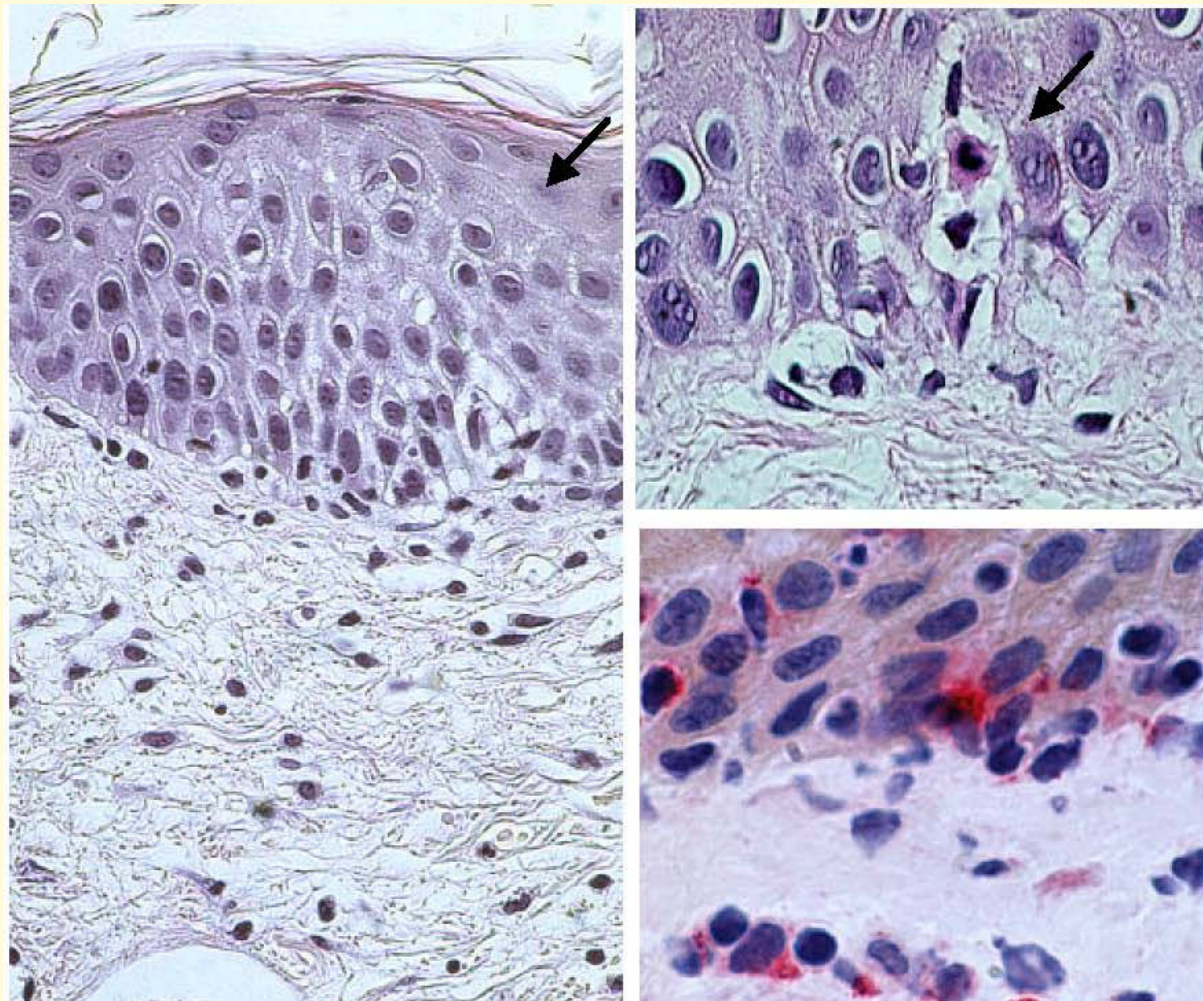
SI

1:50	1,0
1:250	1,0
1:1000	1,0

Stimulationsindizes < 3 beim einem parallel getesteten gesunden Kontrollprobanden schließen eine unspezifische Aktivierung durch das aufgearbeitete native Medikament weitestgehend aus.

Histologie:

Makulopapulöses Exanthem bei Penicillinallergie, deutliche Lymphozytäre Infiltration in Epidermis und Dermis



Bei der Urtikaria gibt es keine zelluläre Infiltration



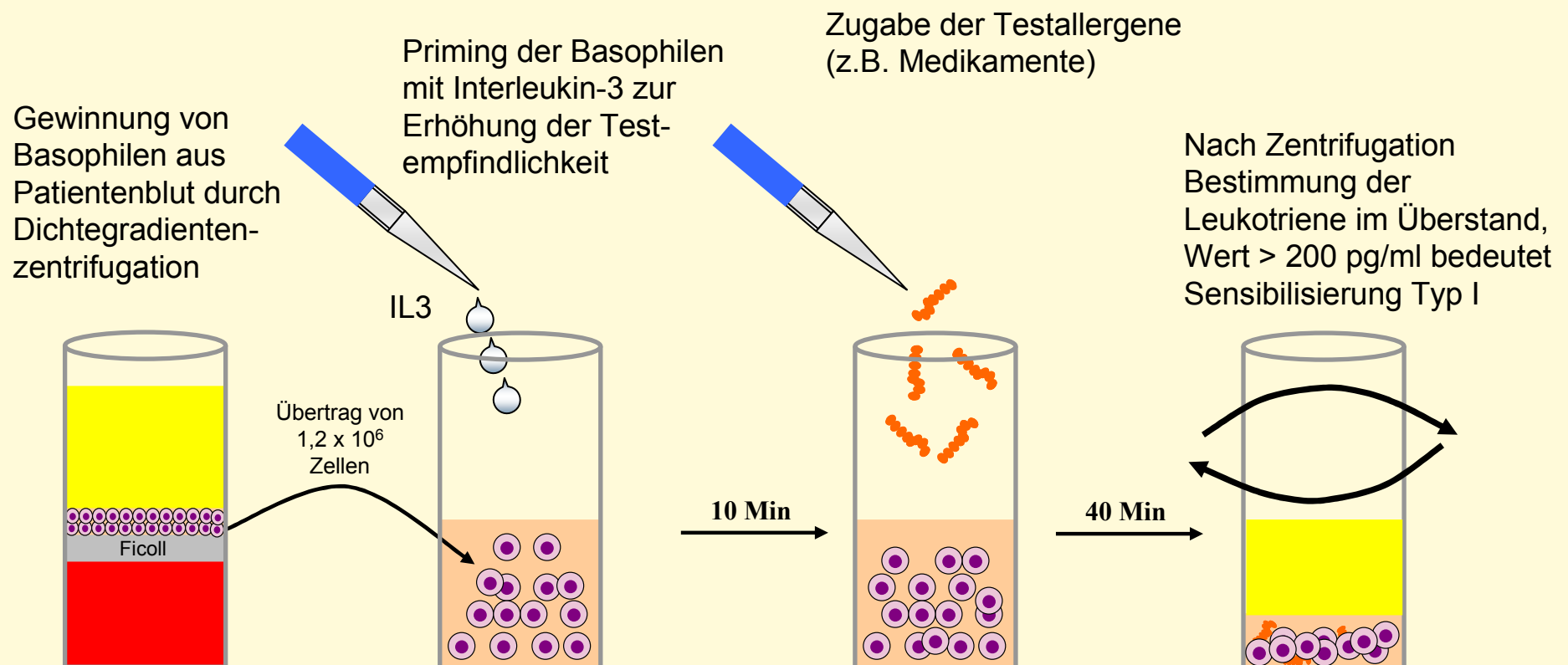
Basophilen-Degranulationstest (BDT)

**Synonyme: Basophilen-Aktivierungstest (BAT)
CAST-Test,
Leukotrien-Release-Test**

Test für die Typ I-Allergie (IgE)

**Alternative zum spezifischen IgE wenn dieses nicht
automatisiert im CAP-Test (RAST) verfügbar ist.**

Basophilen-Degranulationstest (CAST-Methodik)



Basophilen-Degranulationstest (BDT)

Die durch das jeweilige Allergen induzierte Leukotrienmenge wird in pg/ml angegeben und kennzeichnet bei Werten > 200 pg/ml eine bestehende Sensibilisierung auf das entsprechende Allergen.

Allergen 1	530	pg/ml	< 200
Metoprolol 100 1A			

Interpretation

Nachweis einer Sensibilisierung vom Soforttyp (Typ I) auf das nativ getestete Präparat Metoprolol 100 1A.

Zu testende Medikamente müssen als geblisterte Tablette oder Ampulle zusammen mit dem Blut ins Labor geschickt werden.

Ausnahme: Standardallergene (Wirkstoffe) die im Labor verfügbar sind (Liste unter „Literatur zur Online-Fortbildung“)

Basophilen-Degranulationstest (BDT)

Die durch das jeweilige Allergen induzierte Leukotrienmenge wird in pg/ml angegeben und kennzeichnet bei Werten > 200 pg/ml eine bestehende Sensibilisierung auf das entsprechende Allergen.

Allergen 1	843	pg/ml	< 200
(1) Metronidazol Sandoz			

Allergen 2	732	pg/ml	< 200
(2) Metronidazol-Serag			

Allergen 3	799	pg/ml	< 200
(3) Metronidazol Metrosa 7,5			

Interpretation

Nachweis einer Sensibilisierung vom Soforttyp (Typ I) auf alle drei nativ getesteten Präparate. Dieses macht es sehr wahrscheinlich, dass tatsächlich eine Sensibilisierung auf den Wirkstoff Metronidazol vorliegt.

Die positive Reaktion auf Metronidazol-Präparate verschiedener Hersteller spricht für eine Allergie auf den Wirkstoff

Basophilen-Degranulationstest (BDT)

Die durch das jeweilige Allergen induzierte Leukotrienmenge wird in pg/ml angegeben und kennzeichnet bei Werten > 200 pg/ml eine bestehende Sensibilisierung auf das entsprechende Allergen.

Allergen 1	1243	pg/ml	< 200
(1) Lys-Aspirin			

Allergen 2	1566	pg/ml	< 200
(2) Diclofenac			

Allergen 3	<50	pg/ml	< 200
(3) Ibuprofen			

Interpretation

Nachweis einer Sensibilisierung vom Soforttyp (Typ I) auf Aspirin und Diclofenac. Auf Ibuprofen liegt keine Sensibilisierung vor.

Medikamentenunverträglichkeit

Wirkstoffbedingte
Nebenwirkung

Allergie auf den Wirkstoff
oder (selten) galenische Füll-
substanzen

Typ I

Typ II

Typ III

Typ IV

Pricktest
IgE-spez.

Keine spez. Allergiediagnostik

Epikutantest

Basophilen-
Degranulationstestes

Blutbild
Zytopenie

Vaskulitis
(evtl. IgG's)

LTT

2 ml EDTA-Blut
je Präparat

LTT-Abnahmesets
im Labor anfordern

Medikament ggf. mit einsenden (Tablette, Ampulle)
(Wirkstoffe z.T.auch als Standardallergene vorhanden)

Die Kosten für den LTT, BDT und die spezifische IgE-Bestimmung werden für die Fragestellung -Medikamentenallergie- von den Gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Abacavir-Hypersensitivitäts-Reaktion (HRS)

Abacavir: zur Behandlung bei HIV-Infektionen

Handelsname: Ziagen® (Nukleosid-Analoga RT-Hemmer - NRTI)

nach Einnahme von Abacavir:

systemisches Geschehen, ausgeprägtes Krankheitsgefühl

Kopfschmerz

Hautbeteiligung (70 %)

Fieber (80 %)

gastrointestinal Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe)

respiratorische Symptome (Atemnot, Husten, Halsschmerzen)

Abgrenzung von grippalem Infekt oder Magen-Darm-Infektion
oft sehr schwierig !

Eine HSR kann tödlich enden, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt wird !

Die Abacavir-Hypersensitivität ist eng assoziiert mit HLA-B*57:01

Molekulardiagnostik/-Genetik

HLA-B*57:01

(PCR)

positiv

Das nachgewiesene HLA-Merkmal B*57:01 ist signifikant mit der Hypersensitivitäts-Reaktion auf Abacavir assoziiert.

In der kaukasischen Population haben Träger des HLA-Merkmals B*57:01 ein 170fach erhöhtes Risiko, eine HSR zu entwickeln.