

Pathophysiologie und therapeutisches Management von Arzneimittelreaktionen

Wolfgang Pfützner
Vortrag vom 18.06.2016

„Eine nicht beabsichtigte Wirkung, ausgelöst durch eine normalerweise für Prophylaxe, Diagnose oder Therapie angewandte Dosis.“

WHO, 1969

Typ A: „Verstärkung“

Pharmakologische Reaktion: dosisabhängig, vorhersehbar

Insulin: Normalisierung des Blutzuckerspiegels

▶ Einsatz: Diabetes mellitus

▶ Überdosierung -> „Unterzucker“ (Zittern, Unruhe, Übelkeit)

Typ A: „Verstärkung“

Pharmakologische Reaktion: dosisabhängig, vorhersehbar

Kortison: Entzündungshemmung

▶ Einsatz: Ekzeme, Neurodermitis, Psoriasis (Schuppenflechte)

▶ Langzeitanwendung -> Atrophie (Haut wird „dünner“, „brüchiger“)

Typ A: „Verstärkung“

Pharmakologische Reaktion: dosisabhängig, vorhersehbar

Isotretinoin: Reduktion der Talgproduktion

▶ Einsatz: Akne papulopustulosa

▶ Nebenwirkung -> trockene Haut, Juckreiz

Typ B: „Ungewöhnlich“

Hypersensitivitäts-Reaktion:

dosisunabhängig, nicht vorhersehbar

► Arzneimittel-Allergie:

„überschießende“ Reaktion

des Immunsystems gegen ein Medikament

Idiosynkrasie

Arzneimittelwirkung, die nicht auf dem Pharmakon, sondern der besonderen Beschaffenheit des Patienten beruht

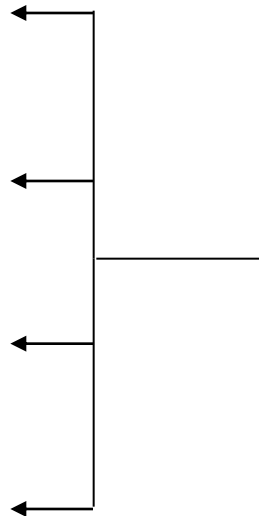
„Und irgendeiner, der dieses Heilmittel nicht kannte, bereitete es schwächer zu und in einer feineren Pulverform. Und er hatte damit zwar keine Wirkung auf den Stuhlgang, wohl aber eine um so stärkere auf den Urin. Er teilte uns diese Feststellung mit, da er sich wunderte, zugleich aber die wahre Ursache erforschen wollte. Er selbst glaubte, ..., dass eine gewisse Idiosynkrasie des betreffenden Patienten die Ursache der Erscheinung sei...“

Galen, Leibarzt von Marc Aurel (~131-201)

Wie kommt es zu einer Typ B-Nebenwirkung?

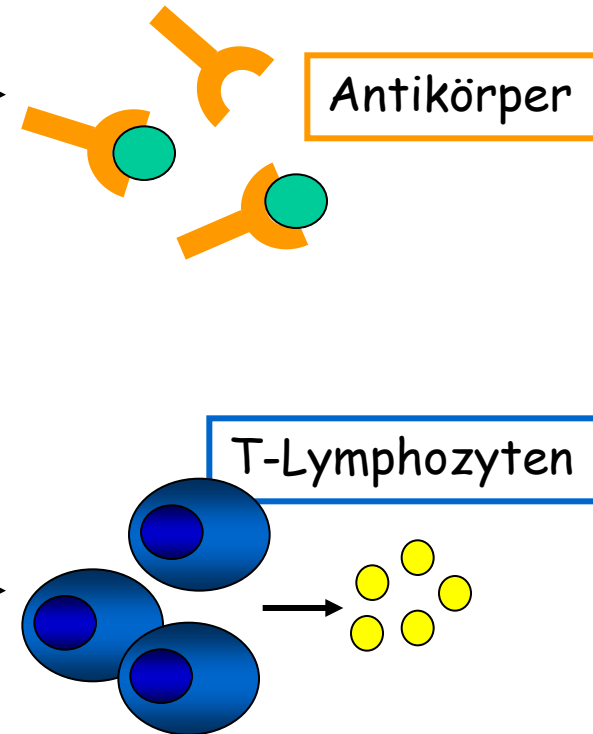
Pseudo-Allergie

unterschiedliche,
häufig noch
nicht bekannte
Mechanismen



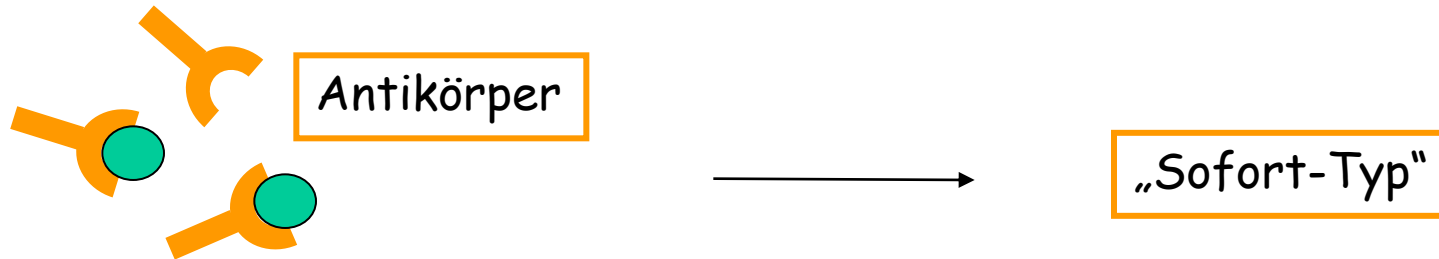
Immunologische oder
Nicht-immunologische Reaktion
(Reaktion bei Erstkontakt möglich)

Allergie

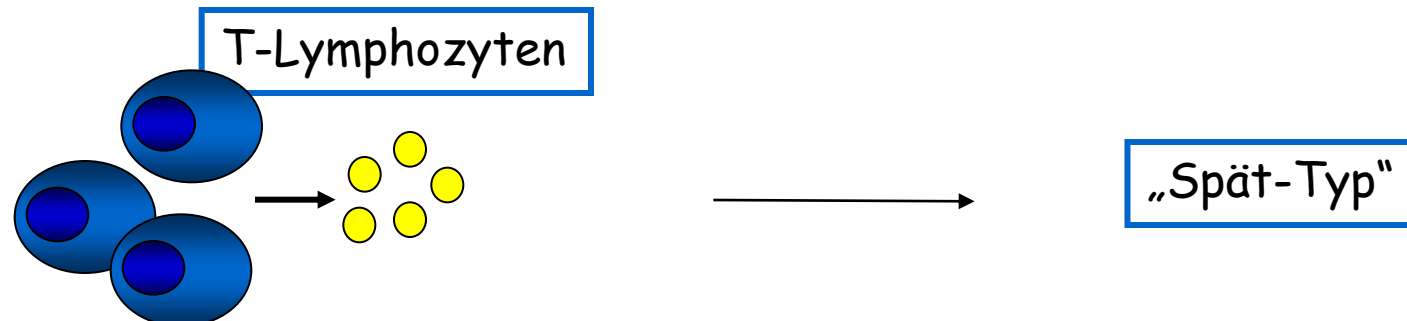


Immunologische Reaktion
(Erworben)

Akute Reaktion, gefährlich



Verzögerte Reaktion, beeinträchtigt



Unterscheidung von infektiösen Ausschlägen kann schwierig sein

	Arzneimittlexanthem	Kontrollen
Anzahl Probanden	53 (100%)	159 (100%)
davon mit Infektionen insges.	31 (58%)	12 (8%)
Atemwegs-Infektionen	15 (28%)	3 (2%)
Kutane Infektionen	5 (10%)	4 (3%)

Cohen, et al. Int J Dermatol 2001, 40:41-44

Diagnostik: Hauttests

1.) Pricktest, Intrakutantest

- Unterscheidung
 - akute, Soforttyp-Reaktion: positiv nach ~ 20min
 - verzögerte, Spättyp-Reaktion: positiv nach 2-3 Tagen
- Identifikation des ursächlichen Medikaments

Diagnostik: Hauttests

2.) Epikutantest

- Identifikation des ursächlichen Medikaments bei Spättyp-R.:
positiv nach ~ 2-3 Tagen

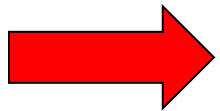
Epikutantest:

- Aussagekräftig für Spättyp-Exantheme, AGEP
(selten für DRESS, eher nicht für EEM, TEN)
- Spätreaktion: Ablesung nach 48-72 Stunden
- fixes toxisches Arzneiexanthem: Testung in loco
- (- Sofortreaktion: offen, Ablesung nach 20 min)

Zu beachten

- Sensitivität nimmt mit der Zeit ab
(Testung möglichst erste 6 Monaten nach der Reaktion)
- allergische Reaktion durch Stoffwechselprodukte nicht erfasst
- bei etlichen Formen keine Aussage möglich (Intoleranzen, Vaskulitis allergica, EEM, TEN...)

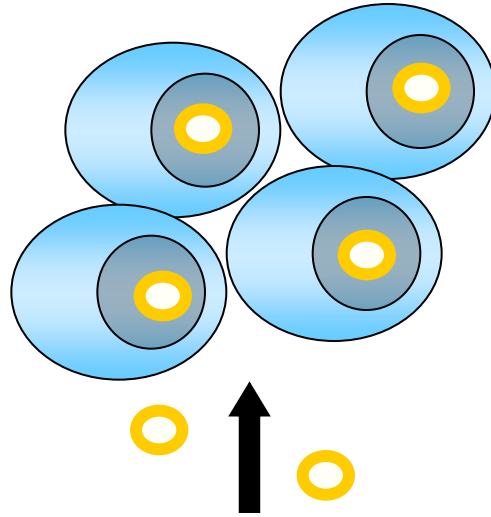
Und wenn die Hauttests negativ ausfallen ?



Provokationstest unter ärztlicher Kontrolle

Was ist mit In-vitro-Tests?

Proliferations-Assay



Einbau radioaktiv
markierten Thymidins

SI (Stimulationsindex):

Wachstum mit Arzneimittel / Wachstum ohne Arzneimittel

Positive Reaktion:

β-Laktame:

Vancomycin, NSAR, Röntgenkontrastmittel:

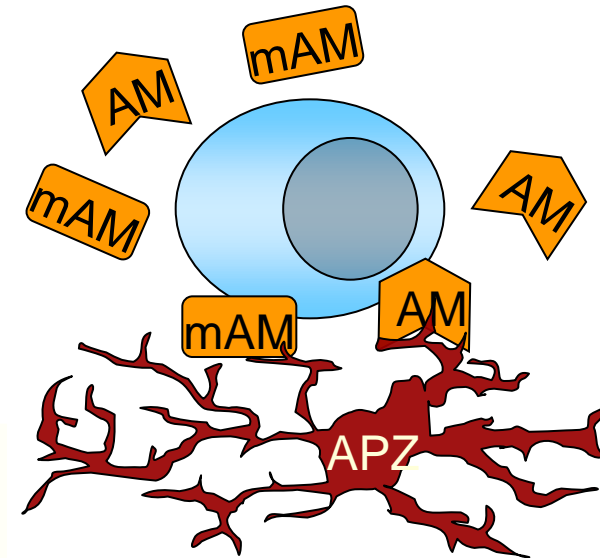
Negativkontrolle (Kontrollperson):

$$SI \geq 2$$

$$SI \geq 3$$

$$SI \geq 4$$

$$SI \leq 1$$



- Hohe inter- und intraindividuelle Variabilität

Ergebnis abhängig von: Zeitpunkt der Untersuchung
Verhältnis Lymphozyten zu Monozyten
Zusammensetzung des Plasmas
Konzentration u. Zubereitung des Arzneimittels...

- Durchführung als Triplicat !

- Immunsuppression ?

- Kontrollantigen (z.B. Tetanustoxoid) mittesten

- Sensitivität sehr variabel

Exanthem, AGEP, DRESS ~ 50 (-75) %

TEN, Vaskulitiden, andere < 10%

- Spezifität > 90 ? (CAVE: zumeist nicht durch Expositionstest überprüft !)