

# Epidemiologie der Medikamentenallergie

Lars Lange, St.-Marien-Hospital Bonn, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin

Medikamentenallergien sind ein wichtiges und häufiges Thema in der Kinderheilkunde. In einer pädiatrischen Praxis oder Klinik stellen sich fast täglich Kinder vor, von denen berichtet wird, dass sie in der Vergangenheit auf ein Medikament allergisch reagiert hätten, oder die aktuell ein Exanthem während einer medikamentösen Therapie entwickeln.

Auf der anderen Seite erfolgen Vorstellungen in kinderallergologischen Ambulanzen zur Diagnostik bei Verdacht auf eine Medikamentenallergie auffällig selten. Dies spiegelt eine große Unsicherheit im Umgang mit dem Thema wieder. Dieser Übersichtsartikel soll dazu dienen, aktuelle Informationen zur Häufigkeit einer Medikamentenallergie und zu deren Risikofaktoren darzustellen.

## Definition

Der Begriff Medikamentenallergie umfasst eine große Vielfalt an klinischen Bildern und immunologischen Mechanismen. Wichtig ist die Abgrenzung zu anderen unerwünschten Reaktionen auf Medikamente. Nach einer Einteilung der Weltgesundheitsorganisation WHO ist der Begriff Medikamentenallergie dann anzuwenden, wenn ein immunologischer Mechanismus, sei es IgE- oder T-Zell-vermittelt, gezeigt werden kann. Der umfassendere Begriff „Unerwünschte Arzneimittelwirkung“ (UAW) ist definiert als „schädliche und unbeabsichtigte Wirkung auf ein Medikament in einer Dosis, die normalerweise in der Behandlung eingesetzt wird.“ Die Reaktionen werden allgemein weiter in Typ-A- und Typ-B-Reaktionen un-

terteilt. Typ-A-Reaktionen sind häufig, dosisabhängig und vorhersagbar. Beispiele hierfür sind unter anderem eine Tachykardie nach Inhalation von Betamimetika oder die Entwicklung von Erbrechen nach der Gabe von Erythromycin. Ihr Auftreten ist u. a. abhängig vom Reifegrad und der Funktion der Metabolisierungssysteme sowie von der individuellen enzymatischen Ausstattung. Demnach ist hier ein höheres Risiko bei kleineren Kindern anzunehmen. Typ-B-Reaktionen umfassen seltene, nicht-dosisabhängige und unvorhersehbare Reaktionen. Hierunter fallen auch die allergischen Reaktionen. Sie machen 10 bis 30 Prozent aller UAW aus.

## Daten zur Häufigkeit

Die Informationen zur Häufigkeit von Medikamentenallergien bei Kindern sind spärlich. Da die Verordnungsgewohnheiten und der Zugang zu verschiedenen Medikamenten von Land zu Land variieren, sind die Erkrankungsraten im internationalen Vergleich unterschiedlich. Generell ist die Rate an UAW bei hospitalisierten Patienten höher als bei ambulant behandelten. Sie liegt je nach untersuchtem Kollektiv zwischen 1,6 und 16,8 Prozent bei stationär behandelten und zwischen 0,7 und 7,3 Prozent bei ambulant behandelten Patienten. Schwere allergische Reaktionen auf Medikamente im Sinne einer Anaphylaxie oder einer schweren kutanen Reaktion wie dem Stevens-Johnson-Syndrom, der toxischen epidermalen Nekrolyse oder dem DRESS-Syndrom sind besonders im Kindesalter sehr selten. Betrachtet man nur die Anaphylaxie, sind Medi-

kamente bei erwachsenen Patienten in Deutschland nach den Insektenstichen die zweithäufigsten Auslöser.

Eine repräsentative Untersuchung zu Verordnungsverhalten und beobachteten UAW wurde 1996 in mehreren Kinderarztpraxen in Brandenburg durchgeführt. Die Autoren kalkulierten eine Rate von 0,3 Prozent UAW pro Verordnung oder 0,9 Prozent pro behandeltem Kind, gemittelt über alle verordneten Substanzklassen. Häufigste Auslöser einer Reaktion waren mit 48 Prozent Antibiotika, gefolgt von Impfstoffen und Medikamenten für Atemwegserkrankungen. 50 Prozent der Reaktionen auf Antibiotika waren Ausschläge, 36 Prozent Störungen des Gastrointestinaltraktes.

Eine ähnliche Untersuchung in den USA fokussierte sich auf Ausschläge unter antibiotischer Therapie. 7,3 Prozent der Kinder, die mit Antibiotika behandelt waren, entwickelten einen Ausschlag im Laufe der Behandlung. Die Substanz, die am häufigsten zu Ausschlag führte, war Cefaclor. Ein Therapiezyklus hiermit führte bei 12,3 Prozent der Kinder zu einem Exanthem, danach folgten Sulfonamide mit 8,5, Penicilline mit 7,4 und andere Cephalosporine mit 2,6 Prozent. Erwähnenswert war auch die Rate an Serum-Krankheitsähnlicher allergischer Reaktion auf Cefaclor mit 1,9 Prozent der behandelten Patienten. Dieses Krankheitsbild geht zusätzlich zum Ausschlag mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Fieber und Gelenkschwellungen einher. Das gehäufte Auftreten dieser Erkrankung unter Cefaclor-Therapie wurde wiederholt beschrieben.

In einer eigenen Untersuchung an der Universitätskinderklinik in Köln befragten wir über 1.400 Eltern, die ihre Kinder in der Notaufnahme der Klinik vorstellten, mit Hilfe eines Fragebogens zum Thema Medikamentenallergie. 7,5 Prozent gaben an, dass das Kind schon einmal allergisch auf ein Medikament reagiert habe. Bei der weiteren Analyse der gegebenen Informationen zum klinischen Bild der stattgehabten Reaktion zeigte sich, dass nur 56 Prozent dieser Reaktionen überhaupt mit einem immunologischen Mechanismus vereinbar waren. Bei den anderen handelte es sich eindeutig um Typ-A-Reaktionen.

In der Analyse der Altersverteilung konnten wir feststellen, dass die unerwünschten Reaktionen bei jüngeren Kindern unter vier Jahren häufiger auftraten. Wenn man jedoch nur die Reaktionen betrachtete, deren klinisches Bild mit einer Allergie vereinbar war, nivellierte sich der Unterschied. Dies bestätigt, dass bei kleineren Kindern das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen höher liegt, da häufiger ein off-label-Gebrauch erfolgt und sich die Metabolisierungskapazitäten unterscheiden. Das Risiko einer immunologischen Reaktion ist vom Alter nicht wesentlich beeinflusst.

Die von den Eltern beschriebenen Reaktionen wurden in 85 Prozent der Fälle durch Antibiotika ausgelöst. Hauptauslöser in dieser Gruppe waren Aminopenicilline mit 33 Prozent, gefolgt von anderen Penicillinen mit 30, Cefaclor mit 12, Makroliden mit 8 und anderen Cephalosporinen mit 5 Prozent. Neben Antibiotika wurden zu fast gleichen Teilen nicht-steroidale Antiphlogistika, Kontrastmittel, Mukolytika und Impfungen genannt. Nur sechs Reaktionen waren schwer, d. h. sie führten zur Hospitalisierung; davon waren zwei anaphylaktische Reaktionen. Nur 22 Prozent der Reaktionen traten am ersten Behandlungstag auf. Alle weiteren waren Spätreaktionen als Hinweis auf ein T-Zell-vermitteltes Geschehen.

Besonders bemerkenswert war, dass immerhin 44 Prozent der Eltern in ihrer Einschätzung hinsichtlich der vermuteten Medikamentenallergie falsch lagen und eine Allergie ohne weitere Diagnostik al-

lein anhand einer rudimentären Anamnese ausgeschlossen werden konnte. Dies weist auf eine mangelhafte Kommunikation zwischen Eltern und betreuendem Arzt hin. Die Angabe einer Medikamentenallergie durch die Eltern sollte immer hinterfragt werden. Selbst wenn ein allergologischer Pathomechanismus möglich scheint, kann dieser bei weitergehender Diagnostik in den meisten Fällen ausgeschlossen werden. In unserer Studie stellten sich nur vier der befragten Patienten zur Durchführung weiterer Diagnostik vor. Bei zweien konnte mittels Hauttestung und Provokation eine Allergie ausgeschlossen werden.

Eine ähnliche Studie in Portugal ging noch einen Schritt weiter, indem die Kinder, bei denen der Verdacht auf eine Medikamentenallergie geäußert wurde, konsequent nachuntersucht wurden. Initial gaben 10 Prozent der Eltern an, ihr Kind habe schon einmal unerwünscht auf ein Medikament reagiert, 6 Prozent erklärten, es läge eine Medikamentenallergie vor. 90 Prozent der Kinder mit dem Verdacht auf eine Allergie wurden weiter untersucht. In 45 Prozent der Fälle war es den Kollegen möglich, die Allergie allein anhand einer detaillierten Anamneseerhebung auszuschließen. Die weitere Diagnostik umfasste Hauttests und Provokationstestungen. Letztlich konnte bei 94 Prozent der Patienten eine Allergie ausgeschlossen werden.

Dieser Ausschluss einer Allergie ist auch vor dem sozioökonomischen Hintergrund wichtig. Die Kosten der antibiotischen Therapie betragen in einer Untersuchung an Erwachsenen in Dänemark 119 Euro bei nicht penicillin-allergischen Patienten und 239 Euro bei penicillin-allergischen Patienten.

## Risikofaktoren einer Medikamentenallergie

Eine klassische Atopieanamnese ist kein Risiko für die Entwicklung einer Medikamentenallergie. Nur ganz vereinzelt finden sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko bei positiver Familienanamnese. Diese Studien gründeten sich jedoch nur auf Fragebogen-Antworten, so dass von

einer veränderten Wahrnehmung der befragten Eltern ausgegangen werden kann, wenn diese selber betroffen sind.

Die genetische Ausstattung eines Individuums sowie dessen ethnischer Hintergrund haben jedoch einen Einfluss auf die Metabolisierung der Medikamente und damit auf entstehende Reaktionen. Am Beispiel des Abacavir konnte in den letzten Jahren ein klarer Zusammenhang zwischen einzelnen HLA-Typen und dem Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion gezeigt werden.

Das Risiko für die Entwicklung einer Allergie ist dann erhöht, wenn die Medikamente parenteral oder kutan verabreicht werden. Es wird ebenfalls durch repetitive Gaben erhöht.

Einige Erkrankungen führen zu einer erhöhten Rate an allergischen Reaktionen auf Medikamente durch eine Stimulation des Immunsystems. Dies gilt für Autoimmunerkrankungen und Infektionen mit dem HI-Virus sowie Viren der Herpes-Familie (HHV 6, EBV etc.).

## Fazit

Zusammenfassend sind allergische Reaktionen auf Medikamente häufige Phänomene. Die wesentlichen Auslöser im Kindesalter sind Antibiotika, gefolgt von nicht-steroidalen Antiphlogistika. Schwere Reaktionen sind selten. Der Großteil der in Deutschland bei Kindern beobachteten Reaktionen sind Exantheme als Spätreaktionen während einer antibiotischen Therapie. Eltern nehmen aber auch andere unerwünschte Reaktionen auf ein Medikament als allergische Reaktion war. Die Aufgabe des Kinderarztes ist es, diese Reaktionen zu thematisieren und bei Bedarf eine allergologische Diagnostik einzuleiten. Nach durchgeführter Diagnostik lässt sich eine Allergie in der weit überwiegenden Zahl der Patienten ausschließen.

*Dr. med. Lars Lange  
St.-Marien-Hospital  
Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin  
Robert-Koch-Str.1, 53115 Bonn  
E-Mail: Lars.Lange@marien-hospital-bonn.de*

## Literatur

- [1] Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C: The prevalence of suspected and challenge-verified Penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 357–62.
- [2] Cars O, Molstad S, Melander A: Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357: 1851–53.
- [3] Cetinkaya F, Cag Y: Penicillin sensitivity among children without a positive history for penicillin allergy. *Ped Allergy Immunol* 2004; 15: 278–280.
- [4] de Shazo RD, Kemp SF: Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA* 1997; 278: 1895–1906.
- [5] Edwards A, Aronson JK: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–1259.
- [6] Horen B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M: Adverse drug reactions and off-label drug use in pediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 665–70.
- [7] Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL: Antibiotic rashes in children. *Arch Dermatol* 2000; 136: 849–54.
- [8] Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M: Incidence of adverse drug reactions in pediatric in/outpatients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 77–83.
- [9] Johansson S, Bieber T, Dahl R et al.: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832–836.
- [10] Lange L, van Koningsbruggen S, Rietschel E: Questionnaire-based survey of life-time prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Ped Allergy Immunol* 2008; 19: 634–638.
- [11] Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J: Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics* 2006; 118: 555–562.
- [12] Lewis MA, Kuhl-Habich D, von Rosen J: Drug use and adverse event monitoring in German children. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39: 507–12.
- [13] Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Da Cas R, Giaquinto C, Cantarutti L: Active monitoring of adverse drug reactions in children. *Lancet* 2000; 355: 1613–14.
- [14] Orhan F, Karakas T, Cakir M, Akkol N, Bahat E, Sonmez FM, Gedik Y: Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren. *Ped Allergy Immunol* 2008; 19: 82–85.
- [15] Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, Walecki P, Bourgeois ML, de Blic J, Scheinmann P: Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy* 2007; 62: 42–46.
- [16] Rebello Gomes ER, Demoly P: Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 309–16.
- [17] Rebello Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P: Drug allergy Claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2007; 38: 191–198.
- [18] Sanchez E, Torres MJ, Mayorga C, Reche M, Padial A, Romano A, Blanca M: Adverse drug reactions with an immunological basis: from clinical practice to basic research. *Allergy* 2002; 57: 41–44.
- [19] Sanz E, Boada J: Adverse drug reactions in pediatric outpatients. *Int J Clin Pharm Res* 1987; 7: 169–72.
- [20] Van der Linden PD, van der Lei J, Vlug AE, Stricker BH: Skin reactions to antibacterial agents in general practice. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 703–8.
- [21] WHO: International drug monitoring: the role of national centers. *Tech Rep Ser WHO* 1972, no 498.
- [22] Whyte J, Greenan E: Drug usage and adverse drug reactions in pediatric patients. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66: 767–75.

# Pathomechanismen der Medikamentenallergie

Benno Schnyder, Inselspital, Universität Bern, Klinik und Polikliniken für Rheumatologie und klinische Immunologie/Allergologie

## Unerwünschte Medikamentenwirkungen und Medikamentenallergien

Unerwünschte Medikamentenwirkungen sind häufig. Sie werden etwa bei 20 Prozent der Spital-Patienten beobachtet [1]. Sie können mit einer neu auftretenden Krankheit oder einer Verschlechterung der Grundkrankheit verwechselt werden. Für die Weiterbehandlung ist es oft wichtig, dass der zugrunde liegende Pathomechanismus identifiziert wird. Unerwünschte Medikamentenwirkungen können wie folgt unterteilt werden [2]:

- Typ-A-Reaktionen, die durch pharmakologische oder toxische Eigenschaften bedingt sind und bei allen Individuen vorkommen können. Etwa 80 Prozent aller unerwünschten Medikamentenwirkungen sind Typ-A-Reaktionen.
- Typ-B-Reaktionen (so genannte Hypersensitivitätsreaktionen), die nur bei Individuen mit bestimmter Prädisposition auftreten und daher kaum vorhersehbar sind. Darunter fallen sowohl die sog. idiosynkratischen Reaktionen z. B. infolge eines genetischen Defektes wie auch spezifische Immunreaktionen.

Medikamentenallergien sind diejenigen Hypersensitivitätsreaktionen respektive Typ-B-Reaktionen, die durch eine spezifische Immunantwort hervorgerufen werden.

## Wie kann das Immunsystem mit Medikamenten sensibilisiert werden?

Bei einer Sensibilisierung mit einem bestimmten Medikament werden medikamentenspezifische naive Lymphozyten zum ersten Mal stimuliert (primäre Stimulation), reifen dann aus und vermehren

sich (klonale Expansion). Davon können T-Zellen allein oder zusammen mit B-Zellen betroffen sein. In der Regel dauert eine Sensibilisierung einige wenige Tage und verläuft klinisch stumm.

### T-Zell-Sensibilisierung:

Von außen zugeführte Proteinantigene werden in der Regel von antigenpräsentierenden Zellen (APC) aufgenommen, prozessiert und als Oligopeptide auf dem „Major Histocompatibility Complex“ (MHC) präsentiert. Die meisten Medikamente sind nicht Proteine, sondern relativ kleine Moleküle. Bei einer Sensibilisierung werden sie oder ihre Stoffwechselprodukte als so genannte Haptene an ein Trägerprotein (Carrier) gebunden. Dieses veränderte Protein (Hapten-Carrier-Komplex) wird von APC aufgenommen, zu einem modifizierten Peptid prozessiert und nach dem Transport in lokal drainierenden Lymphknoten präsentiert (Abb. 1). Dort wird dann der Medikament-Peptid-MHC-Komplex von naiven T-Zellen mit entsprechender T-Zell-Rezeptoren (TCR)-Spezifität erkannt [3, 4].

### Antikörper-Sensibilisierung

Medikamente können als Hapten-Carrier-Komplexe unter Umständen nicht nur von T-Zellen, sondern auch von B-Zellen mit entsprechenden B-Zell-Rezeptoren erkannt werden. Dies führt zu einer Stimulation medikamenten-spezifischer B-Zellen, die mit T-Zell-Hilfe proliferieren und zu Plasmazellen differenzieren können. Je nach Zytokin-Milieu werden dann medikamenten-spezifische Antikörper vom IgE- oder IgM- respektive IgG-Typ gebildet.

### Kreuzreaktivität

Allergische Reaktionen mit Medikamenten sind auch bei Patienten möglich, die noch nie Kontakt mit dem auslösenden Medikament hatten und somit nicht über den oben beschriebenen Weg sensibilisiert wurden. Dies kann am besten mit Kreuzreaktionen erklärt werden. So konnten bei Patienten mit Cetuximab-induzierter Anaphylaxie Galactose-alpha-1,3-Galactose-spezifische IgE-Antikörper nachgewiesen werden, die

bereits vor der ersten Cetuximab-Behandlung vorhanden waren. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine Kreuzreaktion mit einer Struktur der ABO-Blutgruppe [5]. Auch bei Patienten mit Reaktionen auf Muskelrelaxantien wurden vorbestehende Antikörper nachgewiesen (wahrscheinlich Kreuzreaktion mit Pholcodin [6]).

### Effektorphase: Wie kommt es nach der Sensibilisierung bei erneutem Kontakt zu klinischen Symptomen?

Verschiedene Reaktionsformen in der Effektorphase bei Medikamentenallergien können nach Coombs und Gell eingeteilt werden. Die meisten Medikamentenallergien sind entweder IgE-vermittelt oder T-Zell-vermittelt. IgG-Antikörper-vermittelte Medikamentenallergien sind dagegen selten.

#### Typ I

Typ-I-Reaktionen sind IgE-vermittelte Medikamentenallergien. Ist ein Medikament oder sein Metabolit mehrfach an ein Trägerprotein gebunden, kann es spezifische IgE-Antikörper vernetzen (Cross-Linking). Antikörper, die an die Zellmembran von Mastzellen und basophilen Granulozyten gebunden sind, lösen damit eine Degranulation dieser Zellen aus [7]. Klinisch manifestieren sich IgE-vermittelte Medikamentenallergien meistens als Soforttypreaktion innerhalb einer Stunde nach Exposition mit Urtikaria und/oder Anaphylaxie.

#### Typ II

IgG-Antikörper erkennen zellgebundene Medikamente, weshalb diese durch Makrophagen oder NK-Zellen lysiert wer-

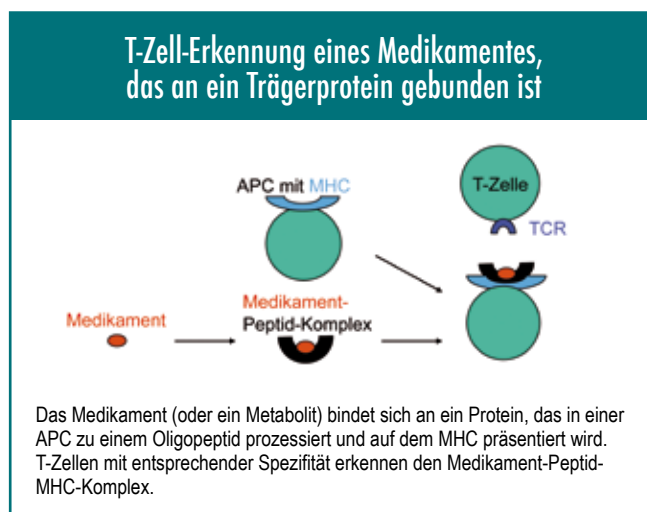


Abb. 1. APC = Antigen-präsentierende Zelle; MHC = Major Histocompatibility Complex; TCR = T-Zell-Rezeptor

den (z. B. Thrombopenien oder Hämolyse).

#### Typ III

IgG- oder IgM-Antikörper binden an multivalente Medikamenten-Antigene, so dass es zu Komplex-Formierungen kommt (z. B. Serumkrankheit).

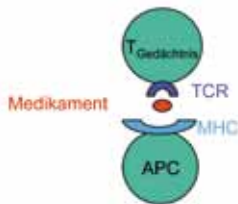
#### Typ IV

Typ-IV-Reaktionen sind T-Zell-vermittelt. Bei einem erneuten Kontakt kann das Medikament (oder sein Metabolit) wieder als Hapten-Carrier-Komplex in prozessierter Form auf APC präsentiert werden. Bei Erkennung durch gereifte T-Zellen kommt es zur Auslösung einer Entzündung (Abb. 1). Derartige Reaktionen sind gemäß Hapten-Konzept vor allem an der Stelle des erneuten Kontaktes zu erwarten und für Hautkontakt-Allergien recht gut dokumentiert [8, 9]. Bei oral aufgenommenen Medikamenten ist die primäre Kontaktstelle der Gastrointestinaltrakt und bei Haptenbildung durch Metabolisierung die Leber. Dementsprechend wären überwiegend gastrointestinale oder hepatische Reaktionen zu erwarten.

Klinisch stehen aber auch bei oraler respektive systemischer Gabe meistens Hautmanifestationen im Vordergrund. Mögliche Erklärung dafür sind pharmakologische Interaktionen mit Immunzellen (p-i-Konzept [10]): Medikamente sind meist kleinstmolekular und so konzipiert,



## Stimulation einer spezifischen T-Zelle durch direkte Interaktion mit einem Medikament (p-i-Konzept)



T-Gedächtnis-Zellen mit entsprechender Spezifität können durch eine Interaktion von Medikament und einem passenden MHC-Molekül direkt (und ohne Bindung an einen Träger) stimuliert werden.

Abb. 2. APC = Antigen präsenternde Zelle; MHC = Major Histocompatibility Complex; TCR = T-Zell-Rezeptor

dass sie mit biologischen Rezeptoren interagieren und diese stimulieren oder blockieren. Angesichts des großen Immunrepertoires kann angenommen werden, dass es T-Zell-Rezeptoren gibt, die mit einem bestimmten Medikament direkt (und ohne Bindung an einen Träger) interagieren können (Abb. 2). Tatsächlich zeigen experimentelle Daten, dass Medikamente mit entsprechend sensibilisierten T-Zell-Rezeptoren und MHC-Molekülen ohne fixe Bindung interagieren und dass so gereifte T-Zellen stimuliert werden können [11, 12]. Ein Großteil der gereiften Gedächtnis-T-Zellen befindet sich quasi als Sentinel-T-Zellen in der Haut, wo auch APC in hoher Dichte vorkommen [13, 14]. Da sich die meisten Medikamente bei oraler respektive systemischer Aufnahme in alle Gewebe und damit auch in die Haut verteilen, können Reaktionen der Haut mit dem p-i-Konzept auch bei systemischer Gabe gut erklärt werden.

T-Zell-vermittelte Medikamentenallergien führen typischerweise zu einer verzögerten Reaktion nach drei Tagen oder später. Bei ausgeprägter Sensibilisierung können sie aber schon nach wenigen Stunden auftreten. Typisch sind makulöse oder makulo-papulöse Exantheme, doch sind eine Vielzahl verschiedener anderer klinischer Manifestationen und selten auch lebensbedrohliche Reaktionen möglich. Aufgrund des Zytokinmusters

können Typ-IV-Reaktionen noch weiter unterteilt werden [10], wobei auch Mischbilder vorkommen:

- Typ IV a: mit TH1-Zytokinmuster, das zu einer Makrophagenaktivierung führt (z. B. Tuberkulin-Hauttestreaktion).
- Typ IV b: mit TH2-Zytokinmuster und Eosinophilenaktivierung (makulopapulöses Exantheme mit Eosinophilie).
- Typ IV c: mit Aktivierung zytotoxischer T-Zellen (z. B. bullöses Exantheme, Hepatitis).
- Typ IV d: mit Neutrophilenaktivierung (akute generalisierte exanthematische Pustulose).

## Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Medikamente und/oder ihre Metaboliten können als Hapten-Carrier-Komplexe von T-Zellen und unter Umständen auch von B-Zellen erkannt werden und zu einer Sensibilisierung führen. In der neueren Literatur gibt es vermehrt Hinweise, dass auch Kreuzreaktionen mit anderen Proteinen und/oder Xenobiotika vorkommen. Dies bedeutet, dass allergische Re-

aktionen nicht ausschließlich nur bei vorangehendem Kontakt respektive nach vorangehender Sensibilisierung durch das auslösende Medikament auftreten können, sondern dass allergische Reaktionen auch bei erstmaligem Kontakt mit einem Medikament möglich sind. Häufigste Mechanismen in der Effektorphase sind IgE-vermittelte oder T-Zell-vermittelte Reaktionen. Diese können nicht nur durch Hapten-Carrier-Komplexe, sondern auch durch direkte Interaktionen ausgelöst werden (p-i-Konzept). Allergien sind daher auch bei kleinemolekularen Medikamenten möglich, die nicht metabolisiert werden und keine Hapten-Carrier-Komplexe bilden.

Dr. med. Benno Schnyder  
 Inselspital, Universität Bern  
 Allergiepoliklinik, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie/  
 Allergologie  
 3010 Bern, Schweiz  
 E-Mail: benno.schnyder@insel.ch

## Literatur

- [1] Gomes ER, Demoly P: Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5, 309–316
- [2] Rawlins M, Thompson W: Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D, ed. *Text-book of adverse drug reactions*. New York: Oxford Press 1991: 18–45
- [3] Riley R, Leeder J: In vitro analysis of metabolic predisposition to drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Immunol* 1995; 99 (1):1–6
- [4] Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, Park BK: Immunological principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment. *Drug Saf* 2000; 23(6): 483–507
- [5] Chung CH, Mirakhur B, Chan E. et al.: Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008 Mar 13; 358 (11): 1109–1117
- [6] Harboe T, Johansson SG, Florvaag E, Oman H: Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2007 Dec; 62 (12): 1445–50
- [7] Kamyshashi T, Koretzky G: Proximal signaling events in FcεRI-mediated mast cell activation. *JACI* 2007; 544–552
- [8] Corbachev AV, Fairchild RL: Induction and regulation of T-cell priming for contact hypersensitivity. *Crit Rev Immunol* 2001; 21 (5): 451–472
- [9] Saint-Mezard P, Krasteva M, Chavagnac C et al. Afferent and efferent phases of allergic contact dermatitis (ACD) can be induced after a single skin contact with haptens: evidence using a mouse model of primary ACD. *J Invest Dermatol* 2003; 120 (4): 641–647
- [10] Pichler WJ: Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003; 21; 139 (8): 683–93
- [11] Schnyder B, Mauri-Hellweg D, Zanni M, Bettens F, Pichler WJ: Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alpha-beta T cell clones. *J Clin Invest* 1997; 10 (1): 136–141
- [12] Zanni MP, von Greysz S, Schnyder B et al.: HLA-restricted, processing- and metabolism-independent pathway of drug recognition by human alpha beta T lymphocytes. *J Clin Invest* 1998; 102 (8): 1591–1598
- [13] Clark RA, Chong B, Mirchandani N, et al.: The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol* 2006; 176 (7): 4431–4439
- [14] Schaerli P, Moser B: Chemokines: control of primary and memory T-cell traffic. *Immunol Res* 2005; 31 (1): 57–74

# Praktische Diagnostik der Medikamentenallergie im Kindes- und Jugendalter

## Teil 1: Soforttyp-Reaktionen

Hagen Ott<sup>1,4</sup>, Antje Schuster<sup>2</sup>, Bodo Niggemann<sup>3</sup>, Peter H. Höger<sup>4</sup>, Lars Lange<sup>5</sup> für die AG Medikamentenallergie

<sup>1</sup> Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Aachen, <sup>2</sup> Klinik für Kinderkardiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, <sup>3</sup> Pädiatrische Allergologie und Pneumologie, DRK Kliniken Westend, Berlin, <sup>4</sup> Abteilung für Pädiatrische Dermatologie und Allergologie, KKH Wilhelmstift, Hamburg, <sup>5</sup> Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, St.-Marien-Hospital, Bonn

### Einleitung

Bei anamnestischem Verdacht auf eine immunologische Arzneimittelreaktion ist gemäß aktueller Empfehlung des European Network for Drug Allergy (ENDA) und nach Auffassung der Arbeitsgemeinschaft Medikamentenallergie der GPA auch im Kindes- und Jugendalter eine stringente allergologische Diagnostik indiziert. Einerseits gilt es, eine unnötige Karenz und die Behandlung mit potenziell wirkungsärmeren oder teureren Alternativpräparaten zu verhindern. Andererseits müssen insbesondere Patienten mit anamnestisch schwerer Arzneimittelreaktion vor dem Risiko einer erneuten Exposition auch gegenüber kreuzreaktiven Substanzen bewahrt werden [1].

In einer zweiteiligen Serie soll nun in der Pädiatrischen Allergologie der aktuelle Stand der Diagnostik bei Medikamentenallergie beschrieben werden, aufgeteilt in die Diagnostik der IgE-medierten Soforttypreaktionen und die der zellulär vermittelten Spättypreaktionen.



Abb. 1: Am 5. Behandlungstag etwa eine Stunde nach Einnahme von Klarithromycin aufgetretene akute Urtikaria.

### Anamnese

Unabhängig vom vermuteten Reaktionstyp stellt eine ausführliche Anamnese die Basis jeder zielführenden Medikamentenallergie-Diagnostik dar und sollte mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens erhoben werden. Hierzu steht die kürzlich publizierte, deutschsprachige Version des „ENDA-Questionnaire on Drug Hypersensitivity“ zur Verfügung, der u. a. folgende Parameter strukturiert erfasst [2]:

- ärztliche Vordokumentation (z. B. Anästhesie-/Notfallprotokolle, Allergiepass),
- kutane Reaktionen (z. B. Urtikaria [Abb.



Abb. 2: Makulöses Exanthem nach Einnahme von Amoxicillin, Beginn am dritten Behandlungstag.

- 1], makulöses Exanthem [Abb. 2]),
- extrakutane Reaktionen (z. B. Dyspnoe, Kreislaufdysregulation),
- Zeitpunkt des ersten Auftretens (z. B. erster Behandlungstag),
- Intervall nach Medikamenteneinnahme (z. B. nach 30 Minuten),
- Reaktionsverlauf (z. B. Persistenz nach Umstellung auf Alternativpräparat),
- bisherige Diagnostik (z. B. Hauttestungen, spezifisches IgE, Expositionstestungen),
- allergische Reaktion oder Toleranz nach erneuter Einnahme.

### Hauttestungen

Ergibt die strukturierte Anamnese deutliche Hinweise auf eine Medikamentenallergie vom Soforttyp, sind zur weiterführenden Diagnostik allergologische Hauttestungen indiziert. Aufgrund einer rasch abnehmenden Sensitivität sollten diese innerhalb von sechs Monaten, nicht aber vor Ablauf der ersten vier Wochen nach der eigentlichen Arzneimittelreaktion erfolgen. Zudem

### Nicht-irritative Pricktest- und Intrakutantest-Konzentrationen ausgewählter Betalaktam-Antibiotika (modifiziert nach [5])

Medikamentenallergen (i.v.-Lösung)	Pricktestung [mg/ml]	Intrakutantestung [Verdünnung]
Amoxicillin	50	1:10
Piperacillin/Tazobactam	225	1:50
Benzylpenicilloyl (PPL)	0,004	1:10, pur <sup>a</sup>
Minor Determinant Mixture (MDM)	0,5	1:100, 1:10, pur <sup>a</sup>
Cefuroxim	75	1:10
Cefepime	20	1:10
Ceftazidim	100	1:10
Imipenem	12,5	1:10
Meropenem	12,5	1:10
Cefaclor <sup>b</sup>	125	–
Cefadroxil <sup>b</sup>	125	–

<sup>a</sup> Herstellerempfehlung: titrierte Intrakutantestung unabhängig von Anamnese  
<sup>b</sup> Cefadroxil, Cefaclor: jeweils keine i.v.-Lösung verfügbar

Tab. 1

können Prick- und insbesondere Intrakutantestungen mit Arzneimitteln in seltenen Fällen schwere Soforttypreaktionen induzieren [3]. Risikopatienten wie Säuglinge und Kleinkinder mit Arzneimittel-Anaphylaxie sollten daher in pädiatrisch-allergologischen Schwerpunktpraxen bzw. Ambulanzen untersucht werden, in denen eine adäquate Notfalltherapie sichergestellt ist.

Zur Pricktestung werden das mutmaßlich auslösende Medikament sowie kreuzallergene Wirkstoffe in löslicher Form eingesetzt. Optimalerweise erfolgt die Pricktestung mit dem nativen, zuvor tatsächlich eingesetzten Medikament (inkl. Zusatzstoffen) sowie – bei positiver Reaktion – mit dem angeschuldigten Wirkstoff in Reinsubstanz. Bei Testsubstanzen mit histaminliberierender Wirkung (z. B. Opiaten, Muskelrelaxanzien, Narkotika) sowie bei anamnestisch schwerer Arzneimittelreaktion ist eine sequenzielle Testung in abnehmender Verdünnung (z. B. 1:1000, 1:100, 1:10) zu empfehlen.

Nur bei negativem Pricktest kann zur Steigerung der diagnostischen Sensitivität nach individueller Abwägung eine

mit einem Durchmesser von jeweils ca. 3 mm erzeugt. Bei Ablesung nach 15 Minuten wird dann von einer positiven Reaktion ausgegangen, wenn die resultierende Quaddel mindestens 3 mm größer ist als diejenige der Negativkontrolle und eine erythematöse Umgebungreaktion zu beobachten ist [4]. Zur Vermeidung falsch positiver Resultate sind nicht-irritative, aber immunogene Testkonzentrationen zu wählen, die bisher lediglich für Betalaktam-Antibiotika (Tab. 1) sowie wenige Non-Betalaktam-Antibiotika (Tab. 2) beschrieben wurden [1, 5]. Die EAACI empfiehlt zur diagnostischen Abklärung bei V. a. eine Betalaktam-Allergie die Hautpricktestung bzw. Intrakutantests mit folgenden Haptenen: Penicillin-Majordeterminante Penicilloyl-Polylysin (PPL), „minor determinant mixture“ (MDM), Amoxicillin, Ampicillin und Cephalosporine (z. B. Cefaclor, Cefuroxim) [1, 6–8]. Klinisch evaluierte MDM- und PPL-Testlösungen können über einen spanischen Hersteller bezogen werden ([www.diater.com](http://www.diater.com)).

Auch wenn für das Kindes- und Jugendalter noch keine ausreichenden Da-

### Nicht-irritative Pricktest- und Intrakutantest-Konzentrationen ausgewählter Non-Betalaktam-Antibiotika (modifiziert nach [5])

Medikamentenallergen (i.v.-Lösung)	Pricktestung [mg/ml]	Intrakutantestung [Verdünnung]
Azithromycin	100	1:10.000
Erythromycin	50	1:1.000
Clindamycin	150	1:10
Tobramycin	80	1:10
Vancomycin	50	1:10.000

Tab. 2

Intrakutantestung erfolgen. Hierbei werden durch Injektion von 0,02–0,03 ml der Testlösung und einer Negativkontrolle (NaCl 0,9%) zunächst intradermale Quaddeln

ten zu wichtigen Testgütekriterien vorliegen, sind positive Prick- oder Intrakutantestreaktionen ein deutlicher Hinweis auf das Vorliegen einer Medikamentenallergie. So wurden bei bis zu 70 Prozent pädiatrischer Patienten mit Cephalosporinallergie positive Pricktestreaktionen beobachtet [9]. Im gleichen Sinne machen negative Hauttestbefunde eine IgE-vermittelte Medikamentenallergie unwahrscheinlich, schließen diese jedoch aufgrund negativer Vorhersagewerte von maximal ca. 90 Prozent nicht mit ausreichender Sicherheit aus [1].

### In-vitro-Diagnostik

Immunologische Laboruntersuchungen stellen eine wertvolle Ergänzung der Medikamentenallergie-Diagnostik dar und werden, soweit entsprechende Testreagenzien zur Verfügung stehen, gleichzeitig mit den Hauttestungen durchgeführt. Nur bei Kindern mit Z. n. schwerer Anaphylaxie sollten primär alle Möglichkeiten der In-vitro-Diagnostik ausgeschöpft werden, bevor In-vivo-Untersuchungen mit potenziellen Auslösern erfolgen.

Der serologische Nachweis arzneimittel-spezifischer IgE-Antikörper kann mit gut standardisierten Fluoreszenzimmunoassays (z. B. ImmunoCAP, Phadia, Freiburg) geführt werden, für die allerdings nur wenige Testsubstanzen kommerziell verfügbar sind (Tab. 3). Die Ergebnisse der bisher publizierten klinischen Studien, die überwiegend Kinder und Erwachse-

**Derzeit für den serologischen Nachweis spezifischer IgE-Antikörper verfügbare Medikamentenallergene (ImmunoCAP, Phadia, Freiburg)**

Arzneimittelgruppe	Wirkstoff	Code
Betalaktam-Antibiotika	Penicilloyl G	c1
	Penicilloyl V	c2
	Amoxicilloyl	c6
	Ampicilloyl	c5
	Cefaclor	c7
Hormone	Insulin (Schwein)	c70
	Insulin (Rind)	c71
	Insulin (human)	c73
	ACTH	Rc206
Sonstige	Suxamethonium	c202
	Chlorhexidin	c8
	Tetanustoxoid	Rc208
	Protamin	Rc207

Tab. 3

ne mit Betalaktam-Allergie eingeschlossen, weisen auf eine eingeschränkte Test-Sensitivität (ca. 40–75%) bei guter Spezifität (80–100%) hin [10–12]. Falsch positive Befunde werden unserer Erfahrung nach selbst bei Patienten mit stark erhöhten Gesamt-IgE-Serumspiegeln nicht beobachtet.

In den vergangenen Jahren wurden zusätzlich zelluläre Testverfahren zum Nachweis einer medikamenten-spezifischen Soforttypsensibilisierung untersucht. Insbesondere Basophilenaktivierungstests (BAT), die auf der durchflusszytometrischen Erfassung des Oberflächenmarkers CD63 beruhen, erreichten in ersten klinischen Untersuchungen eine sehr gute diagnostische Spezifität (91–100%), während sich bei stark variierender Sensitivität (36–92%) keine Korrelation der Basophilenaktivierung mit dem klinischen Schweregrad der Arzneimittelreaktion etablieren ließ. Bereits heute wird diese Untersuchungsmethode in einigen Zentren zur Abklärung perioperativer Anaphylaxien (Muskelrelaxanzien, Narkotika, Opiate) sowie bei nicht konklusiver Routinediagnostik auch im Falle anderer Arzneimittelreaktionen verwendet. Dennoch sollte der BAT derzeit nicht isoliert, sondern ausschließlich komplementär zu

etablierten Testverfahren im Kontext klinischer Studien eingesetzt werden [13–15].

**Provokationstestungen**

Als diagnostischer Goldstandard erfolgen doppelblind plazebo-kontrollierte Provokationstestungen bei Kindern und Jugendlichen mit vermuteter Medikamentenallergie unter folgenden Indikationen:

- zum Ausschluss oder Nachweis einer Medikamentenallergie bei negativen bzw. nicht eindeutigen allergologischen Vorbefunden,
- zum Ausschluss oder Nachweis einer Kreuzreagibilität gegenüber chemisch verwandten Ausweichpräparaten (z. B. Cephalosporine bei Penicillinallergie),
- zum Ausschluss oder Nachweis einer Allergie gegen chemisch nicht verwandte Ausweichpräparate (nur in Ausnahmefällen, z. B. bei Verdacht auf ein „multiple drug allergy syndrome“).

Patienten mit anamnestisch lebensbedrohlicher Anaphylaxie werden in der Regel keiner Provokationstestung mit dem inkriminierten Auslöser unterzogen. Ebenso stellen nicht IgE-vermittelte immunologische Reaktionen (z. B. Vaskulitis, Granulozytopenie) oder schwere Begleiterkrankungen absolute Kontraindikationen dar. Nach ausführlicher Aufklärung über die Durchführung (Testsubstanzen, Plazebo, Aufenthaltsdauer, Monitoring, Notfalltherapie) und potenzielle Risiken (Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe, Kreislaufdepression, allergischer Schock) einer Medikamentenprovokation muss zunächst das schriftliche Einverständnis der Eltern eingeholt werden. Die anschließende Provokationstestung sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad der initialen Arzneimittelreaktion unter ambulanten, tagesklinischen oder stationären Bedingungen in pädiatrisch-allergologischen Zentren mit intensivmedizinischem Standby stattfinden.

Auch wenn Provokationstestungen prinzipiell mit parenteralen Präparaten erfolgen können, wird die orale Route

aufgrund der langsameren Resorption mit entsprechend größerem therapeutischem Fenster bevorzugt. Das jeweilige Medikament sollte optimalerweise in Form des zuvor eingenommenen Präparates, verblindet in einer Kapsel, nach einem standardisierten Provokationschema dargereicht werden. Ausgehend von einer sehr niedrigen Startdosis (1:1000 bis 1:10.000 der therapeutischen Einmaldosis) wird die Testsubstanz im Abstand von jeweils 30 Minuten in ansteigenden Titrationsstufen appliziert, bis erste klinische Symptome auftreten oder die therapeutische Einmaldosis symptomfrei vertragen wird. Im Falle einer positiven Provokation muss der Patient mit einem Allergiepass versorgt werden, der u. a. Informationen zum auslösenden Medikament (Wirkstoff, Handelsname), zu Zeitpunkt, Art und Schweregrad der Arzneimittelreaktion sowie zu möglichen Kreuzallergenen und getesteten Alternativpräparaten (Wirkstoff, Handelsname, vertragene Dosis) enthalten sollte [16].

**Fazit**

Die Diagnostik medikamentenallergischer Soforttypreaktionen im Kindes- und Jugendalter erfordert fundierte Kenntnisse der zugrundeliegenden pharmakologischen und immunologischen Pathomechanismen. Nur hierauf basierend kann das individuelle diagnostische Procedere in Abhängigkeit vom Patientenalter, dem Schweregrad der Arzneimittelreaktion, dem vermuteten Auslöser und der Verfügbarkeit adäquater Alternativpräparate festgelegt werden. Da validierte Testsysteme bisher nur für wenige Substanzgruppen etabliert werden konnten, sollten komplexe Fragestellungen in spezialisierten Zentren mit hohen Fallzahlen und ausreichender Erfahrung v. a. in der Durchführung titrierter Arzneimittelprovokationen evaluiert werden.

*Korrespondenzadresse:*

*Dr. med. Hagen Ott  
Universitätsklinikum der RWTH Aachen  
Klinik für Dermatologie und Allergologie  
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen  
E-Mail: hagen.ott@post.rwth-aachen.de*



## Literatur

- [1] Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J, Demoly P, Bousquet PJ, Merk HF, Sanz ML, Ott H, Tanaskovic-Markovic M: Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64: 183–93.
- [2] Wedi B: Fragebogen Medikamentenüberempfindlichkeit. *Allergo Journal* 2005; 8: 613–6.
- [3] Bagg A, Chacko T, Lockey R: Reactions to prick and intradermal skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 400–2.
- [4] Brockow K, Romano A: Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 2778–91.
- [5] Schnyder B: Hauttestungen bei Medikamentenallergien. *Allergologie* 2009; 9: 302–9.
- [6] Torres MJ, Blanca M: Importance of skin testing with major and minor determinants of benzylpenicillin in the diagnosis of allergy to betalactams. Statement from the European Network for Drug Allergy concerning AllergoPen withdrawal. *Allergy* 2006; 61: 910–1.
- [7] Romano A, Viola M, Bousquet PJ, Gaeta F, Valluzzi R, Caruso C, Demoly P: A comparison of the performance of two penicillin reagent kits in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 53–8.
- [8] Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Nicolas JP, Gueant JL: Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1234–42.
- [9] Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Viola M, Bousquet PJ: Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics* 2008; 122: 521–7.
- [10] Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Amoux B, Torres MJ, Blanca M, Demoly P: Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy* 2007; 62: 47–52.
- [11] Fernandez TD, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Rodriguez-Bada JL, Gomez E, Canto G, Mayorga C, Blanca M: Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy* 2009; 64: 242–8.
- [12] Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, Romano A, Juarez C: Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001; 56: 862–70.
- [13] Kleine-Tebbe J, Erdmann S, Knol EF, MacGlashan DW, Jr., Poulsen LK, Gibbs BF: Diagnostic tests based on human basophils: potentials, pitfalls and perspectives. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 79–90.
- [14] De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Biennu J, Blanca M, Demoly P, Ebo DG, Mayorga L, Monneret G, Sainte-Laudy J: Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146: 177–89.
- [15] De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Biennu J, Blanca M, Demoly P, Ebo DG, Mayorga L, Monneret G, Sainte LJ: Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. II. Technical issues. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 143–55.
- [16] Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P: Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854–63.

# Aktuelle Fragen an den Allergologen

## Interaktionscheck Klacid<sup>®</sup>-Viani<sup>®</sup>: Nebenwirkungen durch Arzneimittelwechselwirkung?

### Dr. J. aus S. fragt:

Ein Kinderpneumologe wurde nach der Rezeptierung von Viani<sup>®</sup> 25/50 Dosieraerosol und Klacid-Soft<sup>®</sup> von einer Apothekerin auf eine mögliche Arzneimittelinteraktion der beiden Präparate aufmerksam gemacht. Die Kombination hatte bei der elektronischen Prüfung auf Arzneimittelwechselwirkungen eine Warnmeldung für Salmeterol-Clarithromycin erzeugt.



**Prof. Dr. Petra Högger**  
Julius-Maximilians-Universität  
Würzburg, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie:

Zur Erhöhung der Arzneimittelanwendungssicherheit wurden international im Gesundheitswesen Datenbanken zur Prüfung möglicher Arzneimittelwechselwirkungen etabliert. Hierbei werden oft alle theoretisch möglichen Interaktionen aufgeführt; ihre klinische Bedeutsamkeit bzw. das Risiko für den individuellen Pati-

enten sind oft nicht leicht abzuschätzen. In der Praxis werden Interaktionsalarme oft übergangen [1] und es gibt verschiedene Initiativen, um Hilfestellungen bei der Bewertung der klinischen Relevanz zu geben [2].

Im folgenden Beitrag sollen am Beispiel Salmeterol-Clarithromycin der Hin-