

Unverträglichkeit von Betalaktam-Antibiotika: praktische Probleme und ihre Ursache

Klaus A. Neftel^a, Werner Joseph Pichler^b

^a Luisenstrasse 45, Bern (ehemals Spital Bern-Ziegler, Bern), ^b Institut für Immunologie, Inselspital Bern



Quintessenz


- Der viergliedrige Betalaktamring ist die antibakteriell essentielle gemeinsame Struktur aller Betalaktam-Antibiotika. Die Immunogenität und die Kreuzreaktivität einzelner Klassen, Subklassen oder Moleküle werden aber weitgehend vom Vorhandensein oder Fehlen eines zusätzlichen fünf- oder sechsgliedrigen Ringes im Molekül sowie von den sogenannten Seitenketten bestimmt.
- Viele Patienten geben an, eine Penicillinallergie zu haben, wobei es sich bei näherer Befragung meist um andersartige Nebenwirkungen (Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, eventuell atypische Hautmanifestationen usw.) handelt. Da Penicilline immer noch ausgezeichnete und kostengünstige Antibiotika sind, sollten potentiell echte Allergien (akute Urtikaria, Anaphylaxie, makulopapulöse und bullöse Exantheme, Hepatitis, Nephritis, Blutzell dyskrasien usw.) allergologisch abgeklärt werden. Bei positivem Befund sollten die Patienten einen Notfallausweis erhalten, der auch über die Toleranz von Cephalosporinen Auskunft gibt.
- Der sogenannte «rash» ist oft ein makulopapulöses Exanthem, welches eindeutig immunologisch bedingt ist, da penicillinspezifische T-Zellen sogar aus dem Hautinfiltrat gewonnen werden konnten. Der «rash» ohne Induration (lediglich Erythem) bleibt ätiologisch meist ungeklärt und stellt keine Kontraindikation zum weiteren Einsatz der Betalaktame dar.
- Eine parenterale Therapie mit sehr hohen kumulativen Betalaktamdosen führt ab dem zehnten Behandlungstag zu einer erstaunlich hohen Inzidenz von Nebenwirkungen wie Neutropenie, Fieber, Lymphadenopathie, verschiedenen Hautmanifestationen sowie dem Vollbild von serumkrankheitsähnlichen Zuständen. Eine Reexposition ist meistens nicht mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden. Praktikable Testmethoden zur Erfassung eines erhöhten Risikos und zum Nachweis der Pathogenese existieren nicht. Die akute interstitielle Nephritis und die Hepatitis sind wesentlich seltener. Die verschiedenen Formen der Betalaktamhämolyse unterscheiden sich pathogenetisch von den obigen Reaktionen und sind klar immunvermittelt.

Summary

Intolerance to betalactam antibiotics: practical problems and their cause

- *The four-membered betalactam ring is the essential antibacterial structure common to all betalactam antibiotics. However, the immunogenicity and cross-reactivity of individual classes, subclasses or molecules are largely determined by the presence or absence of an additional five- or six-membered ring in the molecule, and by the so-called side chains.*
- *Many patients claim to have a penicillin allergy, but on closer enquiry this usually turns out to be side effects of a different type (abdominal pain, headache,*

Einleitung

Penicillin ist seit seiner sensationellen klinischen Einführung vor rund 60 Jahren der Inbegriff eines Antibiotikums. Zu Beginn schien Penicillin die Wunschvorstellung einer hochbakteriziden Substanz, die völlig atoxisch für menschliche Zellen ist, zu erfüllen. Ein Wermutstropfen waren die durch IgE-Antikörper vermittelten anaphylaktischen Reaktionen, die rasch eine relevante Morbidität und Mortalität aufwiesen und grosse Forschungsanstrengungen veranlassten. Penicillin wurde dadurch zum bestuntersuchten Modell von immunvermittelten Medikamentenreaktionen überhaupt. Inzwischen hat sich um das Penicillin herum die grosse Familie der Betalaktam-Antibiotika entwickelt, die als gemeinsames Merkmal den antibakteriell essentiellen viergliedrigen Betalaktamring enthalten (Abb. 1 )¹). Seit der Einführung von Penicillin hat sich mittlerweile ein sehr weites Spektrum von unerwünschten Reaktionen auf Betalaktam-Antibiotika gezeigt. Wenngleich allergische Nebenwirkungen ein Hauptinteresse beanspruchen, ist das Konzept der «hoch immunogenen und kreuzreaktiven, aber atoxischen Betalaktam-Antibiotika» zu vereinfachend.

Im folgenden werden grundsätzliche Fragen zur Immunogenität und Toxizität der Betalaktam-Antibiotika sowie die sich daraus ergebenden klinischen Konsequenzen anhand einiger prototypischer Reaktionen besprochen. Besonderes Gewicht wird auf die Frage der Kreuzreaktivität bei Immunreaktionen bzw. die additive Toxizität bei toxischen Effekten gelegt, ferner auf klinisch relevante In-vivo- und In-vitro-Tests.

Aus praktischen Gründen werden die Nebenwirkungen hier unüblicherweise in zwei Gruppen eingeteilt: solche, die unter «normalen» Dosen vorkommen (vor allem Soforttypreaktionen und Exantheme) und solche, die überwiegend unter sehr hohen kumulativen Dosen und damit fast nur bei intravenöser Therapie auftreten.

sometimes typical cutaneous symptoms). Since penicillins remain excellent and inexpensive antibiotics, potential genuine allergies (acute urticaria, anaphylaxis, maculopapulous and bullous exanthems, hepatitis, nephritis, blood cell dyscrasias etc.) should be evaluated from the allergological viewpoint. If the findings are positive the patient should be given an emergency ID that also covers tolerance to cephalosporins.

● The so-called “rash” is often a maculopapulous exanthem which has a clear-cut immunological cause, since penicillin-specific T cells can even be obtained from the cutaneous infiltrate. Rash without induration (only erythema) usually remains aetiologically unexplained and is not a contraindication for further betalactam use.

● Parenteral therapy with very high cumulative betalactam doses results after the tenth day of treatment in a surprisingly high incidence of side effects, such as neutropenia, fever, lymphadenopathy, various cutaneous manifestations and the full picture of serum sickness-like conditions. Reexposure is not usually associated with increased risk of recurrence. Practicable test methods for evaluation of heightened risk and determination of pathogenesis do not exist. Acute interstitial nephritis and hepatitis are markedly rarer. The various forms of betalactam haemolysis differ pathogenetically from the above reactions and are clearly immunologically mediated.

Nebenwirkungen unter normalen Dosen

Soforttypreaktionen

Symptome

Treten innerhalb von zwei Stunden nach der Gabe eines Betalaktam-Antibiotikums Symptome wie ein Pruritus – zu Beginn oft palmar/plantar, an der Kopfhaut oder genital –, gefolgt von einer generalisierten Urtikaria, einem Angioödem, eventuell einem Larynxödem und/oder einem Bronchospasmus sowie eventuell einem Kollaps auf, vermutet man eine allergische Soforttyp-

reaktion. Selten kann es auch ohne Hautsymptome direkt zum Herzstillstand, zum Bronchospasmus oder zu einem Larynxödem kommen. Soforttypreaktionen auf Betalaktam-Antibiotika können nach der oralen oder parenteralen Gabe auftreten. Das Vollbild des anaphylaktischen Schocks ist in Mitteleuropa selten geworden, möglicherweise auch wegen des reduzierten Einsatzes parenteral verwendeter Betalaktam-Antibiotika. Gemäss früheren Angaben kam es bei ungefähr 1/10 000 Penicillinverabreichungen zu einem anaphylaktischen Schock, und die Todesrate wurde in den früheren Studien mit 0,3/10 000 angegeben [1]. Die genaue Inzidenz der Soforttypreaktionen auf Penicilline und Cephalosporine ist zurzeit in der Schweiz nicht bekannt. Wir sahen in den letzten Jahren mehr Patienten mit Anaphylaxien nach Cephalosporinen als nach parenteralen Penicillinen, da Cephalosporine (z.B. Cefazolin) vermehrt perioperativ, zum Beispiel bei orthopädischen Eingriffen eingesetzt werden.

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der anaphylaktischen Reaktion bei Betalaktam-Antibiotika beruht auf der Erkennung des Hapten-Träger-Komplexes durch IgE-Antikörper (Abb. 1). Sowohl Penicilline wie Cephalosporine sind Haptene, die kovalent an Proteine binden können. Die Proteine werden dadurch modifiziert (Hapten-Protein-Komplex) und können deshalb vom Immunsystem erkannt werden. Die Entwicklung einer hapten-spezifischen Immunantwort (IgE- und T-Zellen) kann unbemerkt verlaufen und bei einer Reexposition plötzlich klinisch manifest werden. Andererseits gibt es immer wieder Individuen, die beim ersten Kontakt mit dem Antibiotikum schon eine Reaktion entwickeln, weil sie zufällig IgE-Antikörper besitzen, die mit dem Hapten-Protein-Komplex reagieren und so eine generalisierte Mastzelldegranulation auslösen. Vor allem bei der intravenösen Verabreichung potentiell sensibilisierender Medikamente sollte man sich dessen bewusst sein.

Diagnostik

Patienten mit Verdacht auf Soforttypreaktionen müssen allergologisch abgeklärt und über die Art der Allergie instruiert werden sowie ferner einen Notfallausweis mit Angaben zur Allergie erhalten. Manche dieser Patienten reagieren oft schon auf geringste Mengen des Penicillins: So sind Fälle bekannt, wo schon die Intradermaltestung oder das bloße Hantieren mit einem Amoxicillinsirup eine generalisierte Urtikaria auslöste. Neben der Anamnese werden Hauttests zum Allergienachweis durchgeführt. Die Hauttestung erfolgt mit Penicillinpräparaten, die über die Aminogruppe an Polylysin gekoppelt sind (Penicillinpolylysin, PPL) bzw. über die fünfte Position des Betalaktamrings binden (sog. «minor deter-

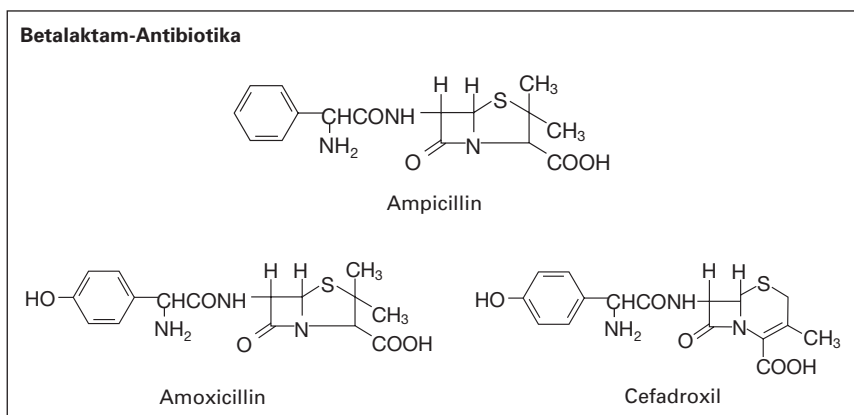


Abbildung 1

Chemische Struktur von zwei Penicillinen (Amoxicillin und Ampicillin) und einem Cephalosporin (Cefadroxil): Die Moleküle bestehen aus einer Kernstruktur (Penem oder Cephem) und einer (bei den Penicillinen) oder zwei (bei den meisten Cephalosporinen) Seitenketten. Amoxicillin und Ampicillin weisen sehr ähnliche Seitenketten auf, die sich nur durch eine Hydroxylgruppe (OH) unterscheiden, während die Seitenketten von Amoxicillin und Cefadroxil identisch sind. Die Kernstrukturen unterscheiden sich durch den zweiten fünf- oder sechsgliedrigen Ring.

minant mixture») (Abb. 1). Ausserdem werden in der Regel Amoxicillin und Penicillin G sowie ein bis zwei Cephalosporine mitgetestet. Die Durchführung erfolgt mittels Pricktest und intradermal [3]. Ein positives Resultat auf einen Pricktest ist fast immer von hoher klinischer Relevanz, während Intradermaltests in bis zu 10% der Fälle falsch-positiv ausfallen [3]. In gewissen Fällen wird ein Provokationstest – oder besser Toleranztest – durchgeführt, um zu demonstrieren, dass das Präparat bei negativen Hauttests in der Tat toleriert wird [4].

Die In-vitro-Untersuchungen sind insgesamt recht enttäuschend. Die Serologie auf Penicillin G und Amoxicillin ist selten positiv, selbst wenn der Hauttest anspricht; und falls der Test doch einmal positiv ist, dann wird er innerhalb eines Jahres meist negativ. Der Lymphozytentransformationstest (LTT) erfasst die Proliferation medikamentenspezifischer Zellen in vitro. Er kann auch bei IgE-vermittelten Allergien hilfreich sein (da auch dabei regulierende T-Zellen vorliegen) und über Jahre positiv bleiben [5].

Spättypreaktionen

Bedeutend häufiger als Soforttypreaktionen sind Spättypreaktionen: Diese manifestieren sich erst vier bis acht Stunden nach der Einnahme des Medikamentes (falls schon eine Sensibilisierung besteht), oft allerdings erst nach Tagen, während deren sich die Immunantwort entwickelt. Sie beruhen auf IgM-, IgG- (siehe unten) und – in den meisten Fällen – auf T-Zell-Reaktionen und kön-

nen unterschiedliche Krankheitsbilder auslösen [6]. Häufig sind verschiedene Formen von Exanthenen, von denen manche lebensbedrohlich sein können. Selten manifestiert sich die Allergie als interstitielle Nephritis, interstitielle Pneumonie, Hepatitis, oder Pankreatitis. Gemäss der Swiss Cohort Drug Monitoring Group (SCDMG) entwickelten bis zu 8% der hospitalisierten Patienten unter Amoxicillin eine Hautreaktion, die sich meistens als makulopapulöses Exanthem äusserte [7].

Die rein erythematösen Exantheme, welche ohne Induration einhergehen, erscheinen oft innerhalb der ersten Tage der Behandlung. Sie verschwinden rasch, und ihre Pathogenese bleibt häufig ungeklärt. Hauttests sind meist negativ, eine Reexposition ist wahrscheinlich möglich, vor allem weil die Symptomatik als harmlos angesehen werden kann.

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei den makulopapulösen Exanthenen (MPE) um eindeutige Immunreaktionen, bei denen T-Zellen, welche spezifisch mit dem Betalaktam-Antibiotikum reagieren, nachgewiesen werden können. Diese emigrieren in die Haut und haben zum Teil zytotoxisches Potential und können Keratinozyten abtöten [6]. Die meisten Fälle werden zwischen dem achten und zehnten Tag der Therapie klinisch manifest. Gelegentlich tritt das Exanthem auch auf, nachdem das Penicillinpräparat bereits abgesetzt worden ist. Besteht allerdings bereits eine Sensibilisierung, kann es rasch, das heisst innerhalb des ersten Tages zum Auftreten einer Rötung, gefolgt von einem infiltrierten Exanthem kommen. Das Exanthem juckt häufig und äussert sich je nach Intensität in einer Allgemeinsymptomatik mit Malaise und Abgeschlagenheit. Man sollte sich bemühen, den Schweregrad des Exanthems zu erfassen, was einerseits auf einer klinischen Beurteilung (Ausdehnung, Art des Exanthems) beruht, andererseits ebenfalls gewisse Laboruntersuchungen beinhaltet (meist Differentialblutbild, Abklärung einer Eosinophilie und Leberwerte) (Tab. 1) [6]. Wenngleich für Betalaktam-Antibiotika nicht im Detail analysiert, findet man doch bei schweren makulopapulösen Exanthenen in bis zu 25% der Fälle eine transiente Erhöhung von ALAT und ASAT, das heisst eine meist milde Begleithepatitis, was belegt, dass Medikamentenallergien Systemreaktionen sind [8].

Das allergische Arzneimittellexanthem, ausgelöst durch Betalaktam-Antibiotika oder andere Medikamente, heilt meistens innerhalb von drei bis sieben Tagen ab, gelegentlich tritt eine Schuppung auf. Das makulopapulöse Exanthem kann heftig sein und flächig konfluieren oder sogar Blasen bilden (bullöses Exanthem). Den Patienten mit schweren Exanthenen kann eine Fortsetzung der Therapie nicht zugemutet werden. Kommt es zur Beteiligung der Schleimhäute und ausgedehnten Bullae, spricht man vom Ste-

Tabelle 1. Laboruntersuchungen bei Gefahrensignalen und klinische Symptome bei verzögerter Reaktion.

Eine gute Dokumentation der klinischen Symptome von Medikamentenallergien ist wichtig, um den Schweregrad und das zukünftige Management zu bestimmen. Man sollte zumindest zwischen Sofort- und Spätreaktionen unterscheiden. Vor allem bei verzögerten Reaktionen sind unter Umständen auch Laboruntersuchungen indiziert (Leberbeteiligung?, Eosinophilie?).

Laboruntersuchungen bei Gefahrensignalen

Akutreaktion	Spätsymptome
Tryptase im Serum (1–12 h nach Ereignis ...), evtl. später zum Ausschluss einer Mastozytose	Differenziertes Blutbild zur Abklärung einer Eosinophilie oder der Präsenz atypischer Lymphozyten
	ALAT, ASAT, GGT, AP zur Abklärung einer Leberbeteiligung
	CRP↑↓; Kreatinin je nach Klinik

Klinische Gefahrenzeichen bei verzögerter Reaktion

Ausdehnung des Exanthems
Induration, Bullae, Pusteln
Schmerzende Haut
Nikolski-Phänomen (Bildung von Bullae bei seitlichem Fingerdruck auf die Haut)
Erythrodermie
Schleimhautbeteiligung
Lymphknotenschwellung
Fieber
Allgemeinsymptome (Leber, Niere, Lungen, Pankreas)

vens-Johnson-Syndrom (SJS; 10–30% der Körperoberfläche betroffen) respektive von einer toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN, Lyell-Syndrom; mehr als 30% der Körperoberfläche betroffen) [10]. Diese schwersten medikamentenallergischen Prozesse sind je nach Ausdehnung und Alter des Patienten mit einer Letalität von 10 bis 30% verbunden und gehen häufig mit Spätkomplikationen wie zum Beispiel Sehschäden einher. Sie kommen auch bei der Therapie mit Betalaktam-Antibiotika vor, allerdings relativ selten.

Die Abklärungen bei den Spätreaktionen beruhen erneut auf Haut- (Epikutantests mit Ablebung nach 48 und 72 h, manchmal auch noch später) und eventuell auf Lymphozytentransformationstests (LTT) [5, 12]. Je stärker die klinische Symptomatik unter Betalaktam-Antibiotika, desto eher reagiert der Epikutantest positiv. Insgesamt sind die Tests zur Identifikation des Auslösers bei Medikamentenallergien wenig sensitiv, und selbst eine Kombination verschiedener Tests erreicht nur eine Sensitivität von etwa 70% [5].

Sowohl generalisierte virale Infektionen, zum Beispiel mit dem Epstein-Barr-Virus, dem HHV-6 oder dem HHV-8, eine reaktivierte CMV-Infektion als auch die HIV-Infektion sowie Exazerbationen von Autoimmunerkrankungen erhöhen das Risiko von Medikamentenallergien. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die viral oder autoimmun bedingte Immunstimulation ein Kofaktor für eine Immunreaktivität gegen das Medikament mit Ausbildung eines Exanthems sei [6]. Bei HIV-Infektionen ist das Risiko, mit einem schweren Exanthem zu reagieren, um das Hundertfache erhöht – wobei ausser Sulfamethoxazol auch andere Medikamente ein SJS oder TEN auslösen können. Weshalb es bei EBV-Infektionen vor allem durch Aminopenicilline zu Exanthemen kommt, und zwar so gut wie immer, ist unklar. Immerhin konnte gezeigt werden, dass die betreffenden Patienten eine nachweisbare Sensibilisierung für Aminopenicilline haben [11].

Kreuzreaktionen

Ein wichtiges klinisches Problem ist die allergische Kreuzreaktivität. Dazu einige Leitsätze:

- Kreuzreaktionen innerhalb der gleichen Betalaktam-Antibiotika-Gruppe sind häufig: Bei einer Amoxicillinallergie sind alle Penicilline zu meiden, bei einer Cephalosporinallergie alle Cephalosporine – unabhängig von der Art der Reaktion. Es gibt zwar Allergien, die nur gegen eine Seitenkette im Betalaktammolekül gerichtet sind und es erlauben würden, andere Penicilline einzusetzen. Dies ist jedoch eher selten und erfordert eine Spezialabklärung [3, 15].
- Kreuzreaktionen zwischen Penicillinen und Cephalosporinen sind selten und werden

eher überschätzt. Das Risiko einer Kreuzreaktion zwischen Penicillinen und Cephalosporinen ist bei T-Zell-Reaktionen (z.B. bei einem Exanthem) vernachlässigbar, da T-Zellen quasi immer mit der Gesamtstruktur reagieren und so Penicilline von Cephalosporinen unterscheiden. Und auch bei einer IgE-vermittelten Reaktion ist die Kreuzreaktion relativ selten (4–11%), da nur wenige Antikörper selektiv mit der Seitenkette reagieren [13, 14].

Pragmatisches Procedere bei einer Penicillinallergie

In der Praxis empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

- Viele sogenannte «Penicillinallergien» sind keine Allergien. Im Zweifelsfall sollte man testen und eventuell provozieren, um nicht eine effektive Antibiotikagruppe dem Patienten vorzuenthalten. Eine Reexposition mit Penicillinen kann bei nichtbedrohlichen Reaktionen und negativen Hauttests/LTTs erfolgen und die fehlende Sensibilisierung bestätigen.
- Bei einer sicheren allergischen Betalaktamreaktion sollten in Zukunft sowohl das ursächliche Medikament als auch seine Gruppenverwandten (Penicillin- oder Cephalosporinderivate) vermieden werden.
- Bezüglich einer Kreuzreaktivität sollte man zwischen Sofort- und Spätreaktionen unterscheiden:
 - Nach verzögerten Reaktionen (den häufigen makulopapulösen Exanthemen) sind Antibiotika aus der alternativen Betalaktamgruppe in der Regel erlaubt, selbst wenn sie nicht im Hauttest getestet wurden. Eine Ausnahme bilden schwerste Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse sowie Hepatitis).
 - Nach einer schweren anaphylaktischen Reaktion auf ein Betalaktam-Antibiotikum sollte in der Praxis grundsätzlich sowohl auf Penicilline als auch auf Cephalosporine verzichtet werden. Dies gilt in beide Richtungen, also auch wenn man sich auf ein Cephalosporin sensibilisiert hat. Ausnahmen sind nur nach ausgiebiger Testung und unter Einhaltung der entsprechenden Vorsichtsmassnahmen möglich.
- Die kontraindizierten Medikamente sind für den Patienten (Notfallausweis) sowie vorne auf der Krankengeschichte adäquat zu dokumentieren.

Cave: Alle diagnostischen Massnahmen zum Ausschluss einer Allergie sind nicht absolut sicher, da Neusensibilisierungen stets möglich sind und diese selbst durch negative Provokationen bewirkt werden können.

Nebenwirkungen unter sehr hohen Dosen

Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen nach sehr hohen kumulativen – und täglichen – Dosen unterscheiden sich in vielen Aspekten von denjenigen unter «normalen» Dosen. Einige Nebenwirkungen sind klar direkte oder indirekte toxische Folgen einer hochdosierten Therapie. Dazu gehören Störungen der Hämostase durch eine Hemmung der Thrombozytenaggregation oder die Inhibition der Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, die ZNS-Toxizität sowie einige Diarrhoeformen.

Die Pathogenese einer grösseren Zahl von Reaktionen ist spekulativ, noch umstritten oder vollständig unbekannt. Dazu gehören zum Beispiel die Neutropenie, serumkrankheitsartige Reaktionen, gewisse Fälle von interstitieller Nephritis oder Hepatitis mit oder ohne Cholestase. In der Mehrzahl dieser Fälle wurde schon seit längerem aufgrund des Erscheinungsbildes oder der begleitenden Symptome und Befunde wie erythematöse Exantheme, Fieber oder Eosinophilie eine immunologische Grundlage favorisiert. Komplizierend ist dabei die Tatsache, dass Betaaktame sehr oft eine Immunantwort hervorrufen können, die noch nicht zu einer klinischen Manifestation führt. So können beispielsweise nach hohen kumulativen Dosen von intravenösem Penicillin G im Serum regelmässig gegen an Erythrozyten oder andere Zellen gebundene Betaaktame gerichtete IgG-Antikörper gefunden werden, ohne dass eine klinische Manifestation vorliegt [16]. IgG-Antikörper können auch in einem anderen Zusammenhang irrelevant sein, zum Beispiel solche gegen Casein oder andere Nahrungsmittelproteine. Dosisabhängigkeit ist zwar ein Merkmal von Toxizität, aber auch Immunreaktionen sind dosisabhängig. Da von der Mehrzahl der erwähnten Reaktionen die Pathogenese nur teilweise oder überhaupt nicht bekannt ist, bleibt meistens auch offen, wie das Reexpositionrisiko zu beurteilen ist. Es gibt zudem begründete Hypothesen, dass immunologische und toxische Mechanismen zusammenspielen könnten.

Die Beobachtungshäufigkeit solcher Reaktionen ist sehr unterschiedlich. Während eine Hämolyse oder eine interstitielle Nephritis wahrscheinlich bei weniger als 0,01% aller Behandelten vorkommt, wurden besonders die Neutropenie und serumkrankheitsartige Reaktionen nach besonders hohen kumulativen Dosen bei über 20% beobachtet. Praktisch bedeutet dies, dass einige klinisch relevante und zum Teil schwere Nebenwirkungen überhaupt nur unter besonderen Therapieumständen vorkommen. Diese sind zum Beispiel gegeben bei der intravenösen Therapie der Endokarditis, der Osteomyelitis, der zystischen Fibrose oder von ähnlichen Krankheiten, bei denen solche Reaktionen hundert- bis tau-

sendmal häufiger beobachtet werden als bei kurzfristig oder peroral behandelten Studienpopulationen. Das heisst, eine kleine Minderheit aller mit Betaaktam-Antibiotika Behandelten trägt ein wesentlich grösseres und anderes Nebenwirkungsrisiko als alle anderen, bei denen normale Dosen verwendet werden.

Im folgenden werden die wichtigen Befunde von einigen typischen Reaktionen zusammengefasst:

Hämolyse

Die klassische Penicillin-hämolyse ist selten und eindeutig immunvermittelt. Der Mechanismus macht klar, warum sie nur nach einer länger dauernden Therapie mit hohen Dosen – das heisst einer Therapie mit meistens mehr als 10 Millionen Einheiten Penicillin G pro Tag während mehr als zwei Wochen – auftritt. Eine solche Therapie induziert einerseits genügend hohe Titer von penicillinspezifischen IgG-Antikörpern und führt andererseits durch die kovalente Bindung von Penicillin an Oberflächenproteine zu einer ausreichend starken «Penicilloylierung» der Erythrozyten und damit zu kompletten Antigenen. Penicilloylierte Erythrozyten oder zirkulierende Anti-Penicilloyl-IgG-Antikörper können aber nach einer hochdosierten Penicillinbehandlung viel häufiger nachgewiesen werden, als eine klinisch manifeste Hämolyse vorliegt, die sich typischerweise durch einen positiven direkten und indirekten Coombs-Test ohne Komplementaktivierung auszeichnet. Solange stark penicilloylierte Erythrozyten bei einem genügend hohen IgG-Titer zirkulieren, kann die Hämolyse auch nach dem Absetzen des Penicillins persistieren, unter Umständen länger als eine Woche. Analoge Befunde wurden mit mehreren anderen (semisynthetischen) Penicillinen und Cephalosporinen erhoben. Daneben liessen sich aber immer wieder Fälle mit einem anderen Hämolysemechanismus beobachten. Meistens waren dies Fälle mit intravaskulärer Hämolyse und einem Nachweis einer Komplementaktivierung, ganz selten mit einer Bildung von antierythrozytären Autoantikörpern. Anders als beim Medikamentenabsorptionsmechanismus der «klassischen» Penicillin-hämolyse ist die Pathogenese der intravaskulären Hämolysefälle wahrscheinlich nicht einheitlich. Irritierend sind seltene Fälle von abrupter Hämolyse, die oft schon innert 5 bis 60 Minuten nach der Gabe von Ceftriaxon auftraten und in 8 von 15 publizierten Fällen zum Tod führten. Dabei handelte es sich vor allem um Kinder, bei denen meistens Immundefekte und/oder hämatologische Erkrankungen vorlagen. Ob diesem Befund eine Besonderheit von Ceftriaxon zugrundeliegt, ist zweifelhaft, da mindestens in einigen Fällen eine Therapie und damit eine Sensibilisierung mit anderen Cephalosporinen vorangegangen war und Ceftriaxon in der Beobachtungsperiode den Hauptanteil am Cephalosporinmarkt hatte.

Cephalosporine, Carbapeneme sowie die Beta-laktamasehemmer Clavulansäure und Sulbactam können ausserdem zu einer unspezifischen Adsorption von Serumproteinen an die Erythrozytenoberfläche und so zu einem positiven direkten Coombs-Test führen, ohne dass ein Zusammenhang mit einer Hämolyse vorliegt. Das Phänomen ist abhängig von der Dosierung und der Therapiedauer und wurde bei bis zu 50% der in einer Serie Behandelten beobachtet. Es hat keine pathogenetische Bedeutung, kann aber mit dem Crossmatch von Spenderblut und der Abklärung einer aus anderen Gründen vermuteten Immunhämolyse interferieren. Durch den Einschluss von der Antialbuminaktivität in den Coombs-Test lässt sich das Phänomen besser erkennen.

Neutropenie

Eine betalaktaminduzierte Neutropenie wird bei ungefähr 0,1% oder weniger aller Behandelten beschrieben. Ihre Abhängigkeit von der täglichen Dosis und der Therapiedauer ist besonders evident. Während eine weniger als zehn Tage dauernde Therapie diese Nebenwirkung fast nie verursacht, wurden Neutropenien mit extremen kumulativen Dosen – zum Beispiel mit 150 bis mehr als 300 g Penicillin G – in bis zu 50% der Fälle festgestellt [17]. Es wurde deshalb spekuliert, dass der Neutropenie ein gleichartiger Immunmechanismus zugrundeliegt wie der klassischen Penicillinhämolyse (Medikamentenadsorptionsmechanismus). Einige triftige Argumente sprechen aber für eine toxische Pathogenese, insbesondere der Umstand, dass irgendeine Kombination von Beta-laktam-Antibiotika, gleichzeitig oder konsekutiv gegeben, das Risiko, eine Neutropenie zu entwickeln, dosisabhängig kumuliert und dass eine Reexposition – auch schon unmittelbar nach einer Normalisierung der Neutrophilenzahl – nur mit identischer Dosisabhängigkeit zum Rezidiv führt.

Eigene Untersuchungen haben eine dosisabhängige Hemmung der DNA-Synthese in Kulturen menschlicher und tierischer Zellen, insbesondere myeloischer Vorläuferzellen, gezeigt [18]. Spontan gebildete oder durch Beta-laktamase induzierte Abbauprodukte waren dabei viel wirksamer als die Ausgangsmoleküle. Ein formeller Beweis, dass solche Effekte allein der Neutropenie zugrundeliegen, steht aus. Die klinischen Befunde sind damit aber gut kompatibel: Die Neutropenie tritt relativ langsam progressiv auf, im Knochenmark findet sich typischerweise ein sogenannter Reifungsstopp, das heisst, es fehlen von einer bestimmten myeloischen Reifungsstufe an weiter ausreifende Zellen. Interessanterweise ist die Neutropenie in weit über 50% der Fälle von Fieber, Exanthenen und Eosinophilie – allein oder in wechselnder Kombination – begleitet, ferner in etwa einem Drittel der Fälle von einer milden Thrombozytopenie und/oder einer

Retikulozytopenie. Als praktische Konsequenz benötigt die periphere Neutrophilenzahl bei einer hochdosierten, intravenösen Therapie, die mehr als zehn Tage dauert, ein relativ engmaschiges Monitoring. Da die Erholung, ausser bei bereits etablierter Agranulozytose, nach dem Absetzen der Beta-laktame in der Regel schon innert Tagen vollständig ist, muss eine Knochenmarkuntersuchung nur bei weiter bestehender differentialdiagnostischer Unsicherheit durchgeführt werden.

Akute interstitielle Nephritis

Akute interstitielle Nephritiden sind unter zahlreichen Beta-laktamen beschrieben worden, mit Abstand am häufigsten unter Methicillin. Die sogenannte «Methicillin-Niere» ist dabei in gleicher Weise dosisabhängig wie die Beta-laktamneutropenie und weist dieselben Begleitsymptome auf. Dies trifft für eine Reihe von Nephritisfällen unter anderen Beta-laktamen aber nicht zu, und vermutlich existieren mehrere pathogenetische Mechanismen, darunter auch immunologische, die mit grosser Wahrscheinlichkeit bei den Fällen mit einer Eosinophilie relevant sind. So haben wir bei einem Fall von floxapeninduzierter Nephritis floxapenspezifische T-Zell-Klone generieren können.

Hepatitis

Ein Typ von betalaktaminduzierter Hepatitis, die sogenannte «Oxacillin-Hepatitis», folgt ebenfalls derselben Dosisabhängigkeit wie die Neutropenie. Auch die übrigen Isoxazolyl-Penicilline (Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin) sind mit Hepatitis belastet. Diese hängt aber in einigen Fällen nicht von der Dosis ab und kann von einer eventuell massiven Cholestase begleitet sein, was bis zum sogenannten «vanishing bile duct syndrome» führen kann. Ein zusätzlicher Risikofaktor ist ein höheres Alter. Bis zum Beweis des Gegenteils ist in solchen Fällen, wie oben beschrieben, ein immunologischer Mechanismus anzunehmen, wobei auch hier mit den Konsequenzen der Kreuzreaktivität zu rechnen ist, das heisst: Alle Penicilline sind zu meiden, Cephalosporine sind hingegen erlaubt.

Eine Hepatitis nach der Gabe von Clavulansäure in Kombination mit Amoxicillin unterscheidet sich in einigen Aspekten von der Isoxazolyl-Hepatitis. Sie tritt signifikant häufiger auf als bei der alleinigen Verabreichung eines Aminopenicillins. Die Inzidenz ist mit 1:80 000 bis 1:100 000 Behandlungen aber immer noch tief. Ältere Männer haben ein etwas erhöhtes Risiko, und die Reaktion hängt nicht von der Behandlungsdauer ab. Sie kann noch bis zu sechs Wochen nach der Beendigung der Therapie auftreten und ist meistens cholestatisch und selbstlimitierend.

Serumkrankheitsartige Reaktionen

Als Serumkrankheit werden klassischerweise Folgen einer Interaktion von spezifischen Antikörpern mit Fremdproteinen bezeichnet. Die meisten Cephalosporine und zahlreiche Penicilline wurden als Ursache von Zuständen beschrieben, die klinisch jenen der Serumkrankheit gleichen («serum sickness-like disease»). Meistens handelt es sich dabei aber um Kombinationen von Arthritis/Arthralgie und Hautmanifestationen mit Fieber, Eosinophilie sowie anderen sporadisch auftretenden Manifestationen. Der Verlauf ist immer gutartig. Eine zur echten Serumkrankheit analoge Pathogenese, insbesondere die Bildung spezifischer Antikörper gegen zirkulierende an Proteine gebundene Betalaktame, konnte bisher nicht gezeigt werden. Cefaclor induzierte solche Reaktionen häufiger als andere Cephalosporine, besonders bei Kindern. Aufgrund von Ex-vivo- und In-vitro-Studien wurden besondere Metaboliten dieses Cephalosporins als Ursache vermutet. Wegen der Häufigkeit solcher Reaktionen bei der hochdosierten Gabe an Patienten mit zystischer Fibrose wurde die Brauchbarkeit von Piperacillin für diese Indikation in Frage gestellt, obschon Piperacillin insgesamt mit serumkrankheitsähnlichen Reaktionen nicht mehr belastet ist als andere Betalaktame. Praktisch vergessen, aber sehr eindrücklich ist eine inzwischen über 30 Jahre alte Verträglichkeitsstudie mit Cephalotin und Cephapirin an freiwilligen (sic!) Gefangenen [19]. Nach maximal 28 Tagen hatten alle Probanden Nebenwirkungen entwickelt, die zum Abbruch des Tests führten. Bei der Mehrheit dieser Nebenwirkungen handelte es sich um serumkrankheitsartige Zustände, einschliesslich verschiedener Hauterscheinungen und Lymphadenopathien.

Literatur

- **Übersichtskapitel aus: Dukes MNG, Aronson JK, eds. Meyler's side effects of drugs, 14th edition. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.; 2000:**
 - Cottagnoud P, Cerny A, Neftel KA. Chapter 25.1: Betalactam antibiotics: General considerations.
 - Neftel KA, Zoppi M, Cerny A, Cottagnoud P. Chapter 25.2: Reactions typically shared by more than one class of betalactam antibiotics.
 - Cerny A, Neftel KA, Fux C, Hoigné R. Chapter 25.3: Penicillins.
 - Fux C, Neftel KA, Cerny A. Chapter 25.4: Cephalosporins.
 - Cottagnoud P, Fux C, Neftel KA. Chapter 25.5: Betalactam antibiotics other than penicillins and cephalosporins.
- **Einzelarbeiten:**
 - 1 International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 1991;337:1308–10.
 - 2 Fricker M, Helbling A. Allergischer Notfall: die Therapie – Adrenalin für Arzt und Patient. *Ther Umschau* 2005;62:345–50.
 - 3 Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961–72.
 - 4 Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. European Network for Drug Allergy (ENDA). EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. General considerations. *Allergy* 2003;58:854–63.

Interessanterweise wurden die Lösungen zur intravenösen Applikation am Vorabend vorbereitet und ungekühlt aufbewahrt. Damit stellt sich auch hier die Frage nach der Rolle von Abbauprodukten.

Zusammenfassung

Diese Befunde zeigen, dass eine kleine Subpopulation aller mit Betalaktam-Antibiotika Behandelten, nämlich diejenige mit sehr hohen täglichen und kumulativen Dosen, ein im Vergleich zur Gesamtinzidenz erstaunlich hohes Nebenwirkungsrisiko trägt. Lang et al. fanden nach durchschnittlich 329 g Ureidopenicillinen in 68% eine oder mehrere der oben beschriebenen Nebenwirkungen, die in der Mehrzahl der Fälle zum Therapieabbruch führten [19]. Eine andere Studie untersuchte 292 Behandlungsepisoden mit fünf verschiedenen Betalaktamen bei bakterieller Endokarditis. Nach zehn oder mehr Behandlungstagen (bei einer maximalen Dauer von sechs Wochen) traten hier in insgesamt 33% der Fälle relevante Nebenwirkungen auf, ein Viertel davon waren Neutropenien [20].

Standardisierte Testverfahren zum Nachweis der medikamentösen Ursachen existieren ausser für die seltenen Hämolysefälle nicht. Verschiedene Betalaktame, gleichzeitig oder sequentiell gegeben, können das Risiko additiv erhöhen.

Danksagung

Wir danken Dr. med. Kaspar Zürcher, Innere Medizin FMH, Bern, für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

- 5 Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59:809–20.
- 6 Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683–93.
- 7 Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigne R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM). Adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997;52:388–93.
- 8 Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M, Yawalkar N, Zanni MP, Schnyder B, et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1398–408.
- 9 Hoigne R, Hunziker T. Maculopapular exanthema. Should suspected drugs continue to be used? *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:823–4.
- 10 Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209:123–9.
- 11 Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, Al-Masaoudi T, Merk HF, Sachs B. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *Br J Dermatol* 2002;147:1166–70.
- 12 Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321–8.
- 13 Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Gaeta F, Caruso C, Gueant JL. Cross-reactivity among drugs. Clinical problems. *Toxicology* 2005;209:169–79.

- 14 Daulat S, Solensky R, Earl HS, Casey W, Gruchalla RS. Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1220–2.
- 15 Blanca M, Cornejo-Garcia JA, Torres MJ, Mayorga C. Specificities of B cell reactions to drugs. The penicillin model. *Toxicology* 2005;209:181–4.
- 16 Lee D, Dewdney JM, Edwards RG, Wälti M, Neftel KA. Measurement of specific IgG antibody levels in serum of patients on regimes comprising high total dose betalactam therapy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986;79:344–8.
- 17 Neftel KA, Hauser S, Müller M. Inhibition of granulo-poesis in vivo and in vitro by betalactam-antibiotics. *J Infect Dis* 1985;152:90–8.
- 18 Neftel KA, Hübscher U. Effects of betalactam-antibiotics on proliferating eukaryotic cells [review]. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1657–61.
- 19 Sanders WW, Johnson JE, Taggart JG. Adverse reactions to cephalotin and cephapirin. *NEJM* 1974;290:424–9.
- 20 Lang R, Lishner W, Ravid M. Adverse reactions to prolonged treatment with high doses of carbenicillin and ureidopenicillins. *Rev Infect Dis* 1991;13:68–72.
- 21 Olaison L, Belin L, Hogevik H, Alestig K. Incidence of betalactam-induced delayed hypersensitivity and neutropenia during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1999;159:607–15.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Klaus A. Neftel
Luisenstrasse 45
CH-3005 Bern
klaus.neftel@medtec.ch