

Die zelluläre Immunantwort wird bei Erstexposition in der Regel nach 5-20 Tagen aktiviert. Sie kann bei Dauerbehandlung zu jedem Zeitpunkt plötzlich eintreten, ohne daß eine spezifische pathophysiologische Vorbedingung faßbar ist. *Typisch ist das Einsetzen der Reaktion bei Reexposition, etwa wenn nach einem Behandlungszyklus eine Therapiepause eingeschoben wird.*

Es gibt Beobachtungen, bei denen mit Sicherheit eine vorherige Exposition gegen den Arzneistoff auszuschließen ist. Dann hat möglicherweise eine Präexposition mit einer chemisch verwandten Substanz (Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Verunreinigungen in Lebensmitteln u.a.) stattgefunden, die in der Folge bei Anwendung des Arzneimittels sofort die zelluläre Immunreaktion auslöst.

Die Entwicklung einer Immunreaktion bis zum Vollbild verläuft mitunter verzögert. So kann nach der Injektion von Metamizol zunächst ein **mehrständiges symptom-freies Intervall** auftreten, in dem unspezifische Beeinträchtigungen der Befindlichkeit oder flüchtige Hauterscheinungen wahrgenommen werden. Nach Stunden kommt es zu einer zunehmenden Symptomatik der Vasculitis mit langsamer Ausprägung von Schockzeichen mit Permeabilitätsstörungen.

Organmanifestationen zellulärer Immunreaktionen: Zelluläre Immunreaktionen können viele Organe schädigen. Die Zeichen solcher Organeffekte treten in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit dem grippeähnlichen Initialsyndrom auf oder erst verzögert nach Wochen oder Monaten. Typische Organmanifestationen arzneimittelbedingter immunallergischer Reaktionen sind:

- **Blut:** Leukopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, thrombotisch-thrombozytopenische Mikro- und Makroangiopathie (z.B. MOSCHCOWITZ-Syndrom), aplastisches Syndrom, Eosinophilie
- **Gefäßsystem:** Vasculitiden bis zu akut nekrotisierenden Verlaufsformen mit Austritt von Plasma oder Blut in das Gewebe (Ödeme) oder in Körperhöhlen (Perikarditis, Pleuritis, Peritonitis)
- **Lunge:** Alveolitis, Pneumonitis, interstitielle Pneumonie mit und ohne bindegewebige Umwandlung (Lungenfibrose), Pleuritis
- **Herz:** Myokarditis, Perikarditis
- **Leber:** Hepatitis, Cholestase, Ikterus, cholestatische Hepatitis, granulomatöse Hepatitis, Leberzerfall
- **Pankreas:** Pankreatitis
- **Nieren:** Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis auf dem Boden entzündlicher Gefäßveränderungen, nephrotisches Syndrom
- **Nervensystem:** Meningitis, Enzephalitis, periphere Polyneuropathie (GUILLAIN-BARRE-Syndrom)
- **Haut:** Rash, Urtikaria, Exanthem, Erythema multiforme majus (STEVENS-JOHNSON-Syndrom), Syndrom der verbrühten Haut (LYELL-Syndrom), nekrotisierende Entzündung der Subkutis (nekrotisierende Epifasiitis)
- **Bewegungsapparat:** Myositis, Polymyositis, Dermatomyositis, entzündliche Arthritiden, Eosinophilie-Myalgie-Syndrom.

Verlauf immunallergischer Arzneimittelerkrankungen: Viele Arzneistoffe, die infolge Aktivierung zellulärer Immunreaktionen Organschäden auslösen, besitzen eine gewisse Präferenz für das eine oder andere Organsystem. Diagnostisch bedeutsam ist dabei, daß in Einzelfällen neben den bevorzugten Organsystemen jedes andere Organ oder Organsystem betroffen sein kann („**immunallergischer Fingerabdruck**“ der Störwirkung). So verursacht das Antidepressivum **Zimelidin** (NORMUD) vor allem Neuropathien in der Peripherie und an den Hirnnerven sowie Thrombozytopenien, aber auch vereinzelt Myositiden und Alveolitiden. **Nomifensin** (ALIVAL, in PSYTON) bewirkt hauptsächlich immunallergische hämolytische Anämien und Hepatitiden, aber auch vereinzelt Vasculitiden, Pneumonitiden, Nephritiden oder ein GUILLAIN-BARRE-Syndrom.

Heparin und Heparinoide (z.B. ARTEPARON, SP 54) sind für die Auslösung immunallergischer thrombotisch-thrombozytopenischer Reaktionen bekannt. Sie können jedoch auch foudroyante Immunreaktionen auslösen, die klinisch dem Bild einer septischen Pneumonie ent-

sprechen (hohes Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen, Ateminsuffizienz mit dem klinischen und röntgenologischen Befund einer interstitiellen Pneumonie).

Besonders schwierig ist das Erkennen arzneimittelbedingter Immunsyndrome, wenn die Schädigung die Organsysteme betrifft, an denen das Arzneimittel wirksam sein soll. Seit langem ist bekannt, daß Flavone und flavonoidartige Strukturen immunallergische Hepatitiden auslösen können. Der unlängst erfolgte Marktrückruf von **Benzaron** (FRAGIVIX, vgl. a-t 10 [1992], 100), eines Flavonoid-wirkungsähnlichen Wirkstoffes zur Behandlung von Venenerkrankungen, spiegelt diese Problematik wieder.

Das Flavonoid **Cianidanol** (CATERGEN) wurde seit 1976 als Leberschutzstoff zur Behandlung akuter und chronischer Hepatitiden sowie alkoholtoxischer Leberschädigungen angeboten. 1982 war bekannt, daß Cianidanol Fieberschübe und hämolytische Anämien verursacht. Sein Potential zur Auslösung immunallergischer Leberschäden blieb bis 1986 unerkannt, weil Verschlechterungen unter der Therapie als Spontanverlauf der Grunderkrankung und nicht als arzneimittelbedingte Verschlechterung interpretiert wurden (vgl. a-t 8 [1986], 70).

Das gleiche gilt für den gangliosidhaltigen Rinderhirnextrakt **CRONASSIAL**, dessen Wirksamkeit zur Behandlung peripherer Polyneuropathien nicht belegt ist und der zudem selbst auffällig gehäuft lebensbedrohliche GUILLAIN-BARRE-Syndrome oder Abortivformen mit Schmerzsyndromen und/oder Paresen mit zumeist symmetrischer Verteilung auslösen kann.³ Gleiches gilt wohl für das Nachfolgepräparat GM1 der Firma Fidia.

Häufig, aber nicht immer, klingen immunallergische Arzneimittelerkrankungen mehr oder weniger schnell nach Absetzen des verursachenden Arzneimittels ab. Bei zellulären Immunreaktionen können die arzneimittelbedingten Erkrankungen in einen stationären oder progressiven Verlauf umschlagen.

Auffällig ist ein solcher „autoaggressiver“ Verlauf etwa bei dem Eosinophilie-Myalgie-Syndrom (EMS) nach Einnahme von **L-Tryptophan** (**KALMA u.a.**). Bei mindestens 30-40% der Patienten bildet sich die Symptomatik nicht zurück, sondern bleibt bestehen oder geht in einen schleichend progressiven, zum Teil schubweisen Verlauf über. Dies trifft anscheinend auch auf das GUILLAIN-BARRE-Syndrom nach Injektionen mit dem Rinderhirnextrakt **CRONASSIAL** zu sowie für den „Pseudo-Lupus“ nach **VENOPYRONUM**, bei dem 20% der Patienten trotz Absetzens ein stationäres bzw. fortschreitend verlaufendes Krankheitsbild präsentieren.⁴

DIE ZUSAMMENHANGSFRAGE: Der Zusammenhang zwischen einer aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkung und dem verursachenden Arzneimittel wird üblicherweise nach den Kriterien „gesichert“, „wahrscheinlich“, „möglich“, „unwahrscheinlich“ und „nicht beurteilbar“ eingestuft. Faktisch läßt sich jedoch die Frage, ob ein Arzneimittel für die Auslösung einer Erkrankung verantwortlich ist, häufig nur schwer beurteilen. Dies gilt besonders für arzneimittelbedingte Erkrankungen, die durch Stimulation einer immunallergischen Reaktion an einem Organsystem auftreten, das in keinem Zusammenhang mit der ursprünglichen Erkrankung steht. Solche Symptome werden häufig als Erkrankung sui generis verkannt. Es bleibt zudem fraglich, ob eine Unterscheidung in „gesichert“ und „wahrscheinlich“ überhaupt von Bedeutung ist, da am Krankenbett in beiden Fällen vom Vorliegen einer arzneimittelbedingten Störung ausgegangen und entsprechend gehandelt werden muß.

1 WÄLTI, M. et al.: Schweiz. med. Wschr. **113** (1983), 1865
 2 Österr. Apoth. Ztg. **41** (1987), 879
 3 WHO Drug Information **5** (1991), 175
 4 SCHUFF-WERNER, P., P. A. BERG: Klin. Wschr. **56** (1980), 935