

Bahnhofstrasse 110
CH - 8001 Zürich

Telefon: 044 225 41 41
Telefax: 044 225 41 42
www.hautzone.ch



Klinik und Auslöser von kutanen Arzneimittelsyndromen

Arzneimittelbedingte Unverträglichkeitsreaktionen sind unerwünschte, unerwartete Reaktionen bei klinisch üblicher Dosierung eines Medikaments. Dabei können allergische von nichtallergischen Unverträglichkeitsreaktionen unterschieden werden. Eine allergische Reaktion weist folgende Merkmale auf:

- spezifisch in Bezug auf das auslösende Allergen
- durch humorale oder zelluläre immunologische Mechanismen vermittelt
- beruht auf einer früheren immunologischen Sensibilisierung

Schon geringe Dosen des Allergens können zu einer allergischen Reaktion führen. Die Symptome der allergischen Reaktionslage sind abhängig vom zugrunde liegenden Mechanismus. NSAR (NichtSteroidale AntiRheumatika) können über unterschiedliche Pathomechanismen zu Unverträglichkeitsreaktionen führen. Bei allergischen Soforttypreaktionen (Typ I) werden Urtikaria, Herz-Kreislauf-Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock ausgelöst. Nachgewiesene allergische Soforttypreaktionen gegen NSAR sind selten. Demgegenüber imitieren pseudo-allergische Reaktionen in ihrem klinischen Erscheinungsbild eine Allergie, ohne dass ein immunologischer Mechanismus nachweisbar ist. Häufig treten die Reaktionen dosisabhängig auf, was selten allerdings auch bei der Allergie beobachtet wird. Die Symptome betreffen neben Hauterscheinungen häufig auch den Respirationstrakt. Eine Erscheinungsform ist zum Beispiel das Analgetika-induzierte Asthma. Der Mechanismus ist noch nicht endgültig geklärt: Eine Hypothese geht von der Hemmung der Cyclooxygenase durch die nicht-steroidalen Antirheumatika und der daraus resultierenden Überproduktion von Leukotrienen und anderen Entzündungsmediatoren als Hauptursache der pseudo-allergischen Unverträglichkeitsreaktion aus.

Wahrscheinlich gibt es jedoch verschiedene Mechanismen, über die klinisch pseudo-allergische Reaktionen ausgelöst werden können. Ohne sichere Kenntnis werden sie zusammengefasst als Idiosynkrasie-Reaktionen bezeichnet. Die Idiosynkrasie ist definiert als nicht-immunologische Überempfindlichkeit ohne Bezug zur pharmakologischen Toxizität.

Schwere exanthematische Arzneimittelreaktionen: Welche gibt es?

- AGEP
- DHS/DRESS
- SDRIFE
- SJS/TEN

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Kriterien

- Beginn und Verlauf
 - akutes Auftreten innert weniger Tage, 1 Woche
- Exanthem
 - Erythem, Pusteln, später Desquamation
 - keine Mukosabeteiligung
- Fieber $>38^{\circ}\text{C}$
- Granulozytose $> 7000/\text{mm}^3$
- Histologie
 - spongiotische Pusteln

Sidoroff et al. J Cut Pathol 2001. 28: 113

AGEP Auslöser

Häufig:

Antibiotika

- Betalaktame
- Cephalosporine
- Chinolone
- Tetracycline

Antimykotika

Andere Antiinfektiosa

- Einzelne Fälle

selten

- Paracetamol
- Quecksilber
- Calciumantagonisten
- Carbamazepin
- Allopurinol
- Sulfasalazin
- Thalidomid
- U.v.a

Roujeau et al. Arch Dermatol 1991, 127:1333

AGEP Differentialdiagnose

Bakterielle Hautinfektionen

- Staphylodermie

Quecksilberinduzierte Exantheme

Psoriasis pustulosa

Pustulöse Dermatosen

Bullöse Dermatosen

- Autoimmunbullöse Dermatosen
- SJS/TEN

DHS/DRESS Befunde

Beginn und Verlauf

- 2 - 6 Wochen, **mehrere Wochen**
- Initial Fieber, Pharyngitis, Abgeschlagenheit Exanthem
- Makulopapulös, Erythrodermie, selten fehlend
- Zentrofaziale Schwellung
- Selten einzelne Pusteln, Blasen, Mucosabeteiligung
- Lymphadenopathie
- Hepatitis, Pneumonitis, Nephritis
- Eosinophilie, atypische Lymphozyten, HHV-6 IgM

DHS/DRESS Auslöser

Antiepileptika

- Carbamazepin
- Phenytoin
- Phenobarbital
- Lamotrigin

Sulfonamide

- Cotrimoxazol

Minozyklin

Allopurinol

DHS/DRESS Differentialdiagnose

Virale Erkrankungen

- EBV (Mononukleose).
- CMV
- Hepatitis B, C

Reaktivierung von viralen Infekten: HBV, CMV, HHV 6

Graft-versus-Host Disease

Lymphome

Kawasaki Syndrom

Kofaktor oder innocent By-Stander ?

- HHV-6, andere Viren?

Schlussfolgerung Kontrastmittel

Exantheme auch auf KM möglich

Spättypsensibilisierung auf KM

- Antigen: Molekulare Struktur? Jod?

Kontrastmittel machen Spättypreaktionen (Typ IV)

KM-Allergie vom Spättyp ist keine Jodallergie

Hautteste ev. prädiktiv ?

- Positiv
- Negativ

Prämedikation unwirksam

SDRIFE (Baboon-Syndrom, Typ IV Allergie)

To be at strife. im Widerspruch stehen

- Symmetrical (systemic)
- Drug

- Related
- Intertriginous
- Flexural
- Exanthem

Häusermann P, et al. Contact Dermatitis 2004;51:297

SDRIFE Kriterien

- Auslösung durch systemisch verabreichtes Medikament, (klassische Kontaktallergene sind ausgeschlossen)
- Erythem der Gluteal/Perianalregion und/oder V-förmiger Befall der Inguinae
- Befall mindestens einer weiteren Flexur
- Bilaterale oder symmetrische Verteilung
- Keine systemischen Symptome

SDRIFE Auslöser

- Aminopenicilline
- Cephalosporine
- Andere Antibiotika
- Clindamycin, Makrolide, etc.
- Topische Substanzen (Kontaktallergene)
 - Quecksilber
 - Nickel, topische Medikamente

Häusermann P, et al. Contact Dermatitis 2004;51:297

SDRIFE Differentialdiagnose

- Intertrigo
- Mykose
- Systemische Kontaktdermatitis („Baboon“)
- Initiales Stadium Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS) oder Toxic Shock Syndrome (TSS)

Stevens Johnson-Syndrom

Exanthem

- initial Makulae, atypische Targets
- Blasenbildung (< 10% der Fläche)
- Extremitäten, akral, Stamm
- immer mit Mukosabeteiligung

Auslöser

- medikamentöse Auslöser
- Infekte (HSV, EBV, CMV)

TEN (Toxische Epidermale Nekrolyse)

Auftreten und Verlauf

- Tage bis Wochen, Wochen
- Fieber, Pharyngitis, AZ Reduktion

Exanthem

- initial Makulae, dann
- rasche Blasenbildung (> 30% der Fläche)
- disseminiert, generalisiert
- immer Mukosabeteiligung

medikamentöse Auslöser

Letalität bis 30%

Als Faustregel gilt: wenn weniger als 10 % befallen sind, dann handelt es sich um ein SJS. Bei über 10 % um eine TEN.

SCORTEN Severity Score

Age above 40 y

Malignancy

Tachycardia above 120 per min

Initial epidermal detachment above 10%

Serum urea above 10 mmol per liter

Serum glucose above 14 mmol per liter

Bicarbonate below 20 mmol per liter.

Bastuji-Garin S et al. SCORTEN 2 Invest Dermatol. 2000; 115(2): 149

SJS/TEN Differentialdiagnose

- Makulöse Exantheme (Initialstadium)
- Virale/bakterielle Infekte
- SSSS
- Autoimmunbullöse Dermatosen
- AGEP (bullöse Variante)
- Disseminiertes fixes Arzneimittelexanthem

SJS/TEN Auslöser

Individuelle Reaktionsmuster

Aminopenicilline

Sulfonamide

Antiepileptika

- Phenytoin, Carbamazepin

NSAID

- Oxicame

Allopurinol

HIV (Risikofaktor)

Arzneimittel

- Allergene Epitope
- Metabolit

Patient

- HLA-Typus (HLA-assoziierte genetische Prädisposition für die Ausbildung pseudo-allergischer Reaktionen)
- Grundkrankheit (HIV. EBV): einen erworbenen

Mechanismus im Sinne einer „underlying disease“ für die Pathogenese der Idiosynkrasie für wahrscheinlich

- Weitere Faktoren?

Interferenz mit anderen Faktoren,

- beispielsweise durch zeitgleich eingenommene andere Medikamente

Immunologische Reaktionen

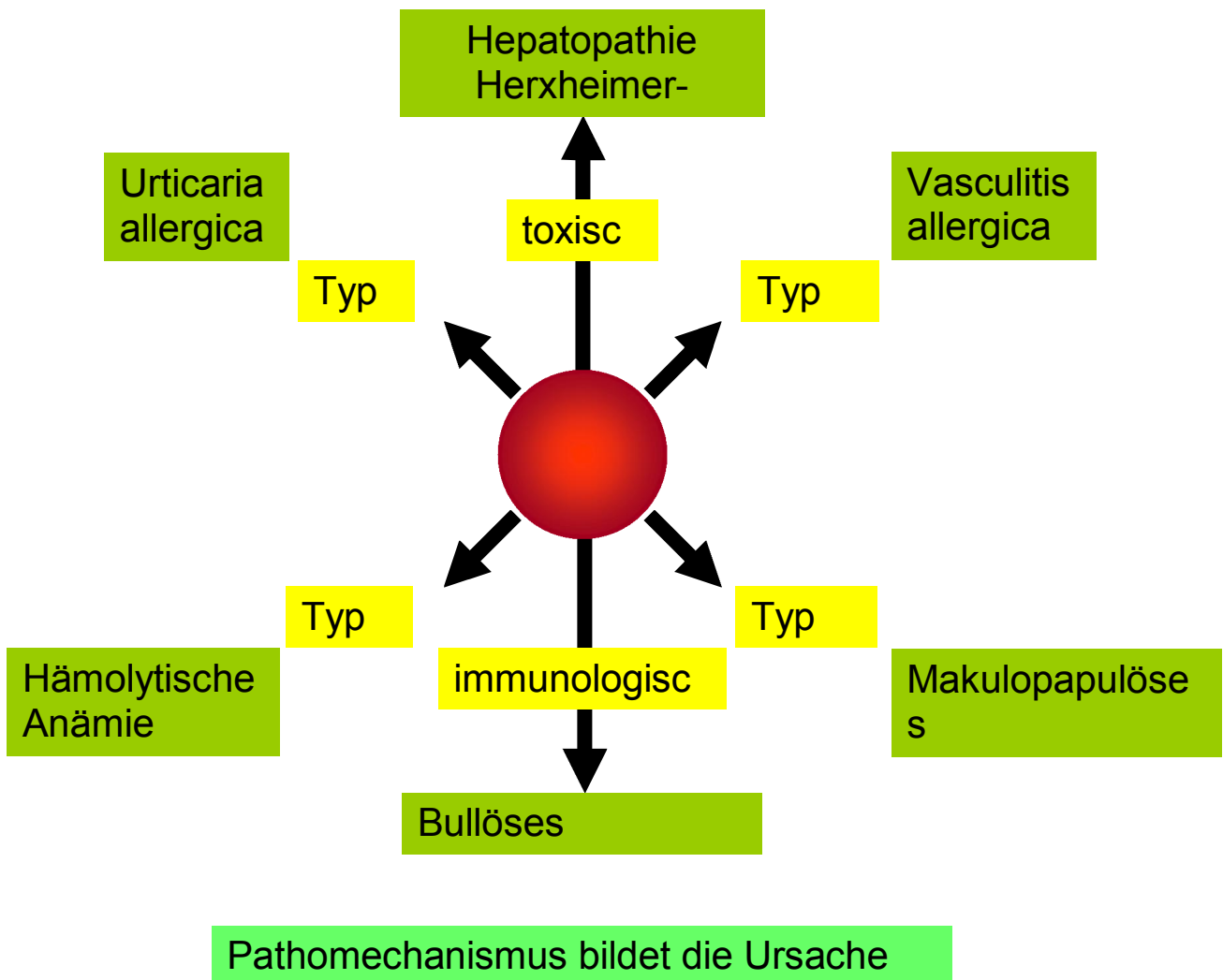
Typen I - IV

Weitere Ueberempfindlichkeitsreaktionen

Procedere akute Reaktion

- Klinische Reaktion
 - genaue morphologische Beschreibung
- Differentialdiagnose
- ev. Histologie
- Arzneimittel
 - Verdächtige Medikamente absetzen
- Antiallergische/-inflammatorische Therapie einleiten
- Laboranalysen
 - Differentialblutbild
 - Eosinophilie (Hinweis für schwerer Verlauf)
- Chemogramm
 - Hepatopathie (Ausschluss)
- ev. Mediatoren
 - Mastzell-Tryptase bei Soforttypreaktion (Typ I-, Pseudoallergie)
- Klinischen Verlauf dokumentieren

Zusammenfassung Arzneimittelsyndrome



	AGEP	DHS/DRESS	SDRIFE/(Baboon)	SJS/TEN
Lokalisation	dissominiert generalisiert	generalisiert zentrofacial	Flexuren intertriginös	disseminiert generalisiert
Morphologie	Erythrodermie, Pusteln	makulo- papulöses Exanthem, Erythrodermie	Erythema Papeln (Pusteln)	Makulös, Blasen (Bullae), verbrühte Haut
Interne Organe	möglich	Hepatopathie Pneumonitis Lymphadenom	Nicht betroffen	Pneumonitis, Schleimhäute (Mukosae)
Systemische Zeichen	Fieber	Fieber, AZ- Reduktion	keine	Fieber, AZ- Reduktion
Pathologische Laborwerte	Neutrophilie	Eosinophilie, Transaminasen	keine	Lymphopenie
Auslösende Medikamente	Aminopenicilline Chinolone	Antiepileptika, Sulfonamide	Aminopenicilline, Quecksilber	Penicilline, Sulfonamide

Lymphzyten Transformations Test (LTT) in der Regel unbrauchbar, entscheiden sind

- Klinik: Morphe und Verlauf
- Pathogenese: Hauttests (Epicutan, Scratch, Prick) und in vitro
- Provokation (Stationär!!!)

Häufig folgt nach einer eingeleitet Therapie ein Prodromal-Stadium, welches richtigerweise zum Therapieabbruch führt. Die Reaktionen können aber noch weiter laufen (Crescendo) und so den Eindruck einer vermeintlichen Allregie gegen ander Medikamente vermitteln