

Von harmlos bis gefährlich

Wenn die Haut auf Medikamente allergisch reagiert

KATHRIN SCHERER, ANDREAS J. BIRCHER, BASEL

Die Haut kann ganz unterschiedlich allergisch auf Medikamente reagieren: mit harmlosem Ausschlag, aber auch mit einer schwerwiegenden bis lebensgefährlichen Epidermolyse. Insbesondere im Anfangsstadium kann eine allergische Reaktion noch aussehen wie eine andere Krankheit, etwa eine virale oder bakterielle Infektion – deshalb bezeichnet man sie auch als «la grande imitatrice».

Die Haut ist im Rahmen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen häufig involviert und hat bei Überempfindlichkeitsreaktionen eine wichtige Bedeutung als Signalorgan für schwerwiegende Reaktionen.

Unkomplizierte Reaktionsformen

Pruritus: Juckreiz wird an der Haut und den hautnahen Schleimhäuten empfunden und ist oft sowohl bei Arzneimittel-exanthemen vom Soforttyp als auch vom Spättyp vorhanden. Selten tritt Pruritus isoliert als Arzneimittelreaktion auf.

Urticaria und Angioödem: Die Urticaria, die durch flüchtige, weniger als 24 h persistierende, meist stark juckende Quaddeln imponiert, findet sich v.a. an Stamm und stammnahen Extremitäten, seltener im Gesicht (**Abb. 1**). Das manchmal isoliert, oft aber auch assoziiert auftretende Angioödem ist durch ein tiefer liegendes Ödem v.a. im Bereich des Gesichts, der Lippen, der Augenlider, der Übergangsschleimhäute und des männlichen Genitals charakterisiert. Bedrohlich ist eine Mitbeteiligung des Oropharynx und des Larynx.

Die Pathogenese von Urticaria und Angioödem ist vielfältig. Sowohl IgE-vermittelte als auch pseudoallergische Mechanismen sowie (seltener) Immunkomplexreaktionen spielen eine Rolle. Das durch ACE-Hemmer ausgelöste, intermittierend auftretende Angioödem wird durch eine Interferenz mit dem Brady-

kininmetabolismus ausgelöst. Differenzialdiagnostisch ist an Infektionen, Parasitosen, die physikalischen Urticariaformen (insbesondere die Urticaria cholinergica) sowie endokrine Ursachen zu denken. Typische Auslöser sind Analgetika, nichtsteroidale Antiphlogistika und Cephalosporine, Penicilline und Chinolone. Ein akuter Flush im Gesichts- und Halsbereich, rasch gefolgt von einer Urticaria, kann ein Prodromalzeichen für eine anaphylaktische Reaktion darstellen.

Einfache Arzneimittelexantheme: Am häufigsten werden makulo-papulöse Exantheme beobachtet. Bei bereits sensibilisierten Patienten treten sie mit einer Latenz von ein bis zwei Tagen auf. Eine unter Therapie auftretende Neusensibilisierung



Abb. 1: Urtikaria im Schulter-Hals-Bereich

Abb. 2: Flexurenbetonetes Exanthem auf Amoxicillin/Clavulansäure am dritten Tag nach Therapiebeginn

ist üblicherweise acht bis zwölf Tage nach Therapiebeginn in Form einer Reaktion zu beobachten.

Prädilektionsstellen sind der Stamm und die proximalen Extremitäten, die Leiteffloreszenzen sind Makeln und Papeln. Arzneimittelexantheme haben eine Konfluierungstendenz und sind von einem mässigen bis starken Pruritus begleitet, bei stärkerer Ausprägung kann in der Abheilungsphase eine Schuppung auftreten, seltener ist auch eine Erythrodermie oder eine lichenoider Dermatitis zu beobachten. Allgemeinsymptome sind Pruritus und gelegentlich Fieber.

Hinter der Exanthembildung kann eine T-Zell-vermittelte allergische Reaktion stehen, bei vielen Exanthemen ist die Pathogenese aber nicht eindeutig identifizierbar.



Fotos: Dermatologische Klinik, Universitätsspital Basel



Abb. 3: Multilokuläres fixes Arzneimittelexanthem auf Ciprofloxacin

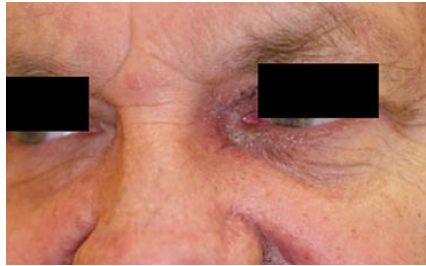


Abb. 4: AGEP

Differenzialdiagnostisch kommen v.a. virale und bakterielle exanthematische Erkrankungen sowie Dermatosen anderer Ätiologie in Frage. Typische Auslöser sind Antibiotika, insbesondere Aminopenicilline, Chinolone, Cephalosporine sowie aromatische Antiepileptika.

Symmetrisches Flexurenexanthem: Eine besondere Manifestation eines Arzneimittelexanthems ist das flexurenbetonte makulöse Exanthem, gelegentlich mit makulo-papulöser Streuung und selten Pusteln. Dieses tritt typischerweise perigenital in V-förmiger Verteilung und gluteal sowie in den grossen Flexuren (Ellbeugen, Axillen und Kniekehlen) auf (**Abb. 2**). Anstelle des deskriptiven Begriffs «Baboon-Syndrom» («Paviansyndrom») haben wir das Akronym SDRIFE vorgeschlagen, das für «Symmetric Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema» (symmetrisches Arzneimittel-induziertes, intertriginöses und flexurenbetontes Exanthem) steht. Damit werden die klinischen Kardinalbefunde auf einprägsame Weise aufgeführt. Andere Allgemeinsymptome als Pruritus treten üblicherweise nicht auf.

Differenzialdiagnostisch müssen v.a. die Intertrigo und Mykosen abgegrenzt werden. Dieselbe Manifestation kann auch als so genannte systemische Kontaktdermatitis auf Nickel- und Quecksilberkontakt beobachtet werden. Meistens liegt ebenfalls ein T-Zell-mediiertes pathogenetischer Prozess vor. Typische Auslöser sind wiederum Antibiotika wie Aminopenicilline und Cephalosporine.

Komplexe Exantheme

Unter den Begriff «Komplexe Exantheme» sind die serumkrankheitsähnlichen Exantheme, das medikamentöse Hypersensitivitätssyndrom, multifforme Exantheme sowie die schweren bullösen

Exantheme wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die toxische epidermale Nekrolyse (TEN, auch als Lyell-Syndrom bezeichnet) zu rechnen. Die unten aufgeführten Formen sind entweder differenzialdiagnostisch schwierig oder gehen mit bedeutenden Allgemeinsymptomen oder dem Mitbefall innerer Organe – insbesondere der Leber, Niere und Lunge – einher. Aufgrund dieser Komplikationen können eine hohe Morbidität und eine gewisse Letalität bestehen.

Fixes Arzneimittelexanthem: Das so genannte fixe Arzneimittelexanthem ist bezüglich seiner klinischen Manifestation oft pathognomonisch: Eine scharf begrenzte, livid erythematöse, gelegentlich etwas ödematöse Plaque mit einer zentralen Blasenbildung ist typisch. Die Lokalisation ist hier v.a. akral, aber auch Schleimhaut, Mundhöhle sowie das männliche Genital können betroffen sein. Die Läsion tritt üblicherweise innerhalb weniger Stunden nach Einnahme des Medikaments auf, bei Reexposition kommt es zum Rezidiv an identischer Lokalisation (deshalb die Bezeichnung «fixes Exanthem»). Es wurden allerdings auch multilokuläre fixe Exantheme mit mehreren Läsionen beschrieben (**Abb. 3**), die vom SJS und der TEN abgegrenzt werden müssen. Typische Auslöser sind Sulfonamide, Pyrazolone, weitere NSAIDs, Barbiturate und Carbamazepin.

Pustulöses Arzneimittelexanthem: Neben dem Übergang von makulo-papulösen Exanthenen in pustulöse Exantheme ist v.a. die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) nicht selten (**Abb. 4**). Auf einem massiven Erythem, das bei vorsensibilisierten Patienten akut innerhalb von ein bis zwei Tagen auftritt, bilden sich stecknadel-

kopfgrosse Pusteln, die mit Juckreiz oder Brennen verbunden sind. Selten werden auch Blasen und Target-Läsionen beobachtet. Schleimhautläsionen kommen nicht vor, auch die inneren Organe sind nicht befallen. Typisch für die AGEP ist hohes Fieber und eine Leukozytose, was die Abgrenzung von infektiösen Manifestationen erschweren kann. Typische Auslöser sind wiederum Betalactam-Antibiotika, insbesondere Aminopenicilline und Cephalosporine, sowie Paracetamol.

Medikamentöses Hypersensitivitätssyndrom: Das medikamentöse Hypersensitivitätssyndrom sollte früh erkannt werden, da es in bis zu 10% der Fälle letal verläuft. Für das Syndrom wurde das Akronym DRESS («Drug Rash With Eosinophilia And Systemic Symptoms») vorgeschlagen. Initial beginnt es mit einem uncharakteristischen, makulo-papulösen, gelegentlich hämorrhagi-



Abb. 5: Zentrofaziale Schwellung beim Hypersensitivitätssyndrom

gischen, sehr selten auch blasenbildenden Exanthem. Eine zentrofaziale erythematöse Schwellung ist charakteristisch (**Abb. 5**). Häufig sind Fieber und Abgeschlagenheit sowie eine Lymphadenopathie vorhanden. Komplizierend sind Organreaktionen, wie z.B. eine Hepatitis (in 50% der Fälle) oder eine Nephritis (in 10% der Fälle), gelegentlich tritt auch eine Pneumonitis, selten eine Myocarditis auf. Hinweisend sind eine Serumeosinophilie, eine Lymphozytose sowie atypische Lymphozyten. Differenzialdiagnostisch müssen virale Krankheiten wie EBV, CMV und lymphoproliferative Erkrankungen abgegrenzt werden. Vermehrt wird auf die Reaktivierung von humanen Herpesviren, insbesondere HHV 6, bei schweren Verläufen dieses Krankheitsbildes hingewiesen. Die genaue pathophysiologische Bedeu-

tung der Herpesviren ist aber vorderhand noch nicht geklärt. Ein T-Zell-Mechanismus ist häufig unterliegend. Typische Auslöser sind v.a. Sulfonamide, aromatische Antiepileptika, Allopurinol, Minocyclin sowie Abacavir und Nevirapine, die beide besondere Formen des DRESS auslösen können.

Fazit für die Praxis

Die exanthematischen Arzneimittelreaktionen sind in der täglichen Praxis immer noch eine grosse Herausforderung. Damit überhaupt eine erfolversprechende allergologische Diagnostik erfolgen kann, sind die genaue morphologische Beschreibung, die Dynamik des Verlaufes, die Lokalisation sowie die zeitlichen Abläufe wichtig. Erst dann können die korrekten allergologischen Testverfahren sinnvoll eingesetzt werden.

Erschwerend kommt die morphologische Variabilität der Arzneimittelexantheme hinzu, die bewirkt, dass das klinische Erscheinungsbild primär keinen Rückschluss auf den Auslöser zulässt.

Dr. med. Kathrin Scherer
Allergologische Poliklinik
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Basel
4051 Basel
kscherer@uhbs.ch