

# Unerwünschte Arzneimittelreaktionen an der Haut

## Zwischen trivial und fatal

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) stellen ein häufiges medizinisches Problem dar. Gemäß der WHO ist eine UAW eine unbeabsichtigte und potenziell schädigende Reaktion auf eine Substanz, die in einer Dosis eingesetzt wird, die beim Menschen einem prophylaktischen, diagnostischen oder therapeutischen Zweck dient [10]. Gemäß dieser allgemein gehaltenen Definition erleiden zwischen 10 bis 20% hospitalisierter Patienten und etwa 5% ambulanter Patienten eine UAW, welche in ca. 1–3% zur Hospitalisation führt und in ca. 0,15% letal endet [9]. Eine vor allem pharmakologisch-orientierte Klassifikation unterscheidet 6 Typen von A bis F (■ **Tab. 1**), wobei die dosisabhängigen, voraussehbaren Typ-A-Reaktionen am häufigsten sind (ca. 60%), gefolgt von den wenig dosisabhängigen, nicht vorhersehbaren Typ-B-Reaktionen (ca. 30%). Unter letzteren werden alle sog. Überempfindlichkeitsreaktionen subsummiert.

Diese Reaktionen manifestieren sich mit Symptomen, die unabhängig von der pharmakologischen Dosis und den pharmakologischen Effekten des auslösenden Arzneimittels auftreten. Die klinischen Manifestationen sind mannigfaltig und reichen von flüchtigen makulösen Exanthenen, ausgeprägten makulopapulösen Exanthenen, zu bullösen Exanthenen, Angioödem und Urtikaria bis hin zum anaphylaktischen Schock. Die Haut ist somit ein wichtiges Signalorgan für derartige Reaktionen und ist bei den schweren Hypersensitivitätsreaktionen wie dem medikamentösen Hypersensitivitätssyndrom („drug related eosinophilia with systemic

symptoms“, DRESS) oder den schweren bullösen Reaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom SJS, toxische epidermale Nekrolyse TEN) immer betroffen. Diese variablen klinischen Manifestationen haben dazu geführt, dass die unerwünschten kutanen Arzneimittelwirkungen in Anlehnung an die Syphilis als die „großen Imitatoren“ bezeichnet wurden [11].

### Die Haut ist ein wichtiges Signalorgan für Arzneimittelreaktionen

In dieser Übersicht werden die häufigsten unerwünschten kutanen Arzneimittelwirkungen besprochen und die wichtigsten frühen Zeichen der schwerwiegenden UAW aufgezeigt.

### Alarmzeichen

In der akuten Phase einer unerwünschten kutanen Arzneimittelwirkung sind eine detaillierte umfassende Anamnese und eine exakte morphologische Untersuchung zentral und oft die einzigen diagnostischen Möglichkeiten. Bei nicht sicher zuzuordnenden Effloreszenzen kann eine bi-optische Klärung in der Differenzialdiagnose weiterhelfen. Bei allgemeinen Symptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit und schwerem Krankheitsgefühl sollten eine Beteiligung der inneren Organe (v. a. Leber, Niere) sowie eine Eosinophilie, Neutrophilie oder eine Zytopenie gesucht werden. Bei Hinweisen auf derartige Manifestationen sollten die potenziellen Auslöser unverzüglich abgesetzt werden.

### Soforttypsymptome

Frühzeichen einer schweren Soforttypreaktion, z. B. Prodromi einer Anaphylaxie oder eines schweren Bronchospasmus, sind in (■ **Infobox 1**) aufgelistet. Bei raschem Auftreten dieser Symptome muss mit einer Weiterentwicklung in eine schwerwiegende Soforttypreaktion gerechnet werden.

#### Infobox 1 Alarmzeichen einer schweren Soforttypreaktion [3]

- Flush (insbesondere Gesicht und Halsregion) oft mit Konjunktivitis und/oder Rhinitis
- Schwere Dyspnoe, Bronchospasmus
- Hypotension
- Ausgeprägter Pruritus (insbesondere palmo-plantar und Kopfhaut)
- Angioödem (insbesondere orale Mukosa, Larynx und Pharynx)
- Schwere Urtikaria

#### Infobox 2 Alarmzeichen einer schweren Spättypreaktion [3]

- Zentrofaziales Ödem (diffuse erythematöse Schwellung)
- Erythrodermie
- Berührungsempfindliche, schmerzhafte Haut
- Atypische Target-Läsionen
- Nikolski-Phänomen, vesikulobullöse Läsionen, Epidermolyse
- Erosive Stomatitis und Mukositis anderer Schleimhäute
- Hämorrhagische, nekrotisierende Läsionen
- Purpura

**Tab. 1** Typen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Nach [4])

Form	Mnemotechnischer Begriff	Beispiel
Typ A	Augmentiert (verstärkt)	Hämatome unter Antikoagulanzen, Hypoglykämie unter Insulin
Typ B	Bizar	Bronchospasmus auf Acetylsalicylsäure, makulopapulöses Exanthem auf Amoxicillin
Typ C	Kumulativ („cumulative“)	Analgetikanephropathie
Typ D	Lange Dauer („delayed“)	Tumoren unter Immunsuppression
Typ E	Entzug („end of treatment“)	Opiatentzug, Epilepsie nach Absetzen von Antiepileptika
Typ F	Fehlschlagen der Therapie („failure“)	Ungenügende Wirkung

## Spättypsymptome

Infiltrierte Papeln und Plaques sowie vesikulobullöse Hautläsionen und eine erosiv-apthöse Stomatitis sind vor allem in Verbindung mit Allgemeinsymptomen Prodromi für schwere Verläufe. Hämorrhagische Läsionen weisen auf die Entwicklung einer Vaskulitis hin (■ Infobox 2).

## Allgemeinsymptome

Plötzliches hohes Fieber (>39°C), disseminierte Lymphadenopathie, Arthralgien oder Arthritiden sowie Hinweise für die Beteiligung innerer Organe (Hepato-pathie, Nephropathie, Pneumonitis) sind ebenfalls als Alarmzeichen für schwere systemische Arzneimittelnebenwirkungen zu werten.

Im Labor sind vor allem eine Eosinophilie, pathologische Leber- und Nierenparameter oder Zytopenien zu suchen.

## Klinische Manifestationen vom Spättyp

Die Reaktionen vom Spättyp umfassen ein heterogenes Spektrum von klinischen Manifestationen, die isoliert an der Haut ablaufen oder auch Hinweise auf eine systemische Manifestation darstellen. Die wichtigsten klinischen Manifestationstypen sind in ■ Tab. 2 dargestellt.

## Makulopapulöse Exantheme

Makulöse bzw. makulopapulöse Exantheme gehören zu den häufigsten kutanen UAW. Typische Manifestationen sind konfluierende Makulae und Papeln (■ Abb. 1), verbunden mit einem milden bis mäßigen Pruritus. Bei bereits sensibili-

sierten Patienten treten vor allem die einfachen Exantheme innerhalb von 1–2 Tagen nach der auslösenden Dosis auf, bei Neusensibilisierung unter Therapie treten die ersten Manifestationen üblicherweise zwischen dem 8. und dem 12. Tag nach Therapiebeginn auf. Oft ist ein T-Zell-vermittelter Pathomechanismus wirksam.

Typische Lokalisationen sind der Stamm sowie die proximalen Extremitäten. Schleimhautsymptome sowie schwere Allgemeinsymptome treten üblicherweise nicht auf. Die früheren Bezeichnungen „morbilliform“ und „rubeoliform“ weisen auf die enge morphologische Verwandtschaft mit viralen Exanthen hin. Ausgeprägte großflächige Exantheme, hämorrhagische Läsionen sowie zentrofazialer Befall mit Schwellung weisen auf die Entwicklung schwerer Exantheme hin (s. unten).

Eine spezielle Manifestation ist ein vor allem die Flexuren sowie intertriginöse Stellen betreffendes, oft hochrotes Erythem, welches als Flexurenexanthem, Baboon-Syndrom oder SDRIFE [12] bezeichnet wird (■ Abb. 2, ■ Tab. 2). Im Initialstadium wird es gelegentlich mit einer Intertrigo verwechselt.

Typische Auslöser dieser Exantheme umfassen Antibiotika wie Aminopenizilline, Cephalosporine und Chinolone, aber auch Allopurinol und seltener Röntgenkontrastmittel [1, 6].

## Pustulöse Exantheme

Eine weitere spezielle Manifestation ist die so genannte akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP; [21]). Sie wird nach heutiger Auffassung auch als T-Zell-medierte Spättypreaktion interpretiert [5]. Bei den Patienten tritt – bei Vorsen-

sibilisierung – mit Latenz von 1–2 Tagen ein großflächiges Erythem mit Pusteln (■ Abb. 3) mit meist hohem Fieber und einer Neutrophilie auf. Diagnostische Kriterien finden sich in ■ Tab. 2. Die AGEP heilt nach Absetzen meist relativ rasch unter Desquamation ab, kann aber durchaus auch schwerere Verläufe zeigen [2].

Typische Auslöser sind  $\beta$ -Laktamantibiotika, Cephalosporine, Chinolone und Terbinafin sowie früher die Exposition gegenüber Quecksilberdämpfen [15].

## Medikamentöses Hypersensitivitätssyndrom

Das medikamentöse Hypersensitivitätssyndrom wird heute mit dem Akronym DHS (Drug Hypersensitivity Syndrome) oder DRESS (Drug Related Eosinophilia with Systemic Symptoms) bezeichnet, früher als Antiepileptika- oder Dapson-Hypersensitivitätssyndrom. Bei den Patienten tritt mit einer Latenz von 2–4 Wochen nach Beginn der Pharmakotherapie ein initial makulopapulöses Exanthem auf, selten mit Übergang in ein hämorrhagisches oder bullöses Exanthem. Charakteristisch ist eine zentrofaziale erythematöse Schwellung (■ Abb. 4).

Die Patienten leiden an Fieber und Abgeschlagenheit, eine disseminierte Lymphadenopathie ist praktisch immer vorhanden. Beim voll ausgebildeten Syndrom liegt am häufigsten eine Hepatitis (ca. 50%), gefolgt von einer Nephritis (ca. 10%) und weiteren Organbeteiligungen wie einer Pneumonitis und selten einer Myokarditis vor. Im Blutbild finden sich mit einer Latenz von einigen Tagen eine Eosinophilie (90%), häufig eine Lymphozytose und atypische Lymphozyten. Die Letalität beträgt bis zu 10%. In den letzten Jahren wurde vor allem bei japanischen Patienten auf eine Reaktivierung von humanen Herpesviren Typ 6 und 7 und sequenziell auch anderen Viren der Herpesgruppe hingewiesen, was bei manchen Patienten mit rezidivierenden Krankheitsschüben assoziiert werden konnte [13, 26].

Typische Auslöser sind aromatische Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Lamotrigin, Phenobarbital), sowie Sulfonamide, Minocyclin und Allopurinol.

### Fixes Arzneimittelexanthem

Das fixe Arzneimittelexanthem nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als es vom klinischen Befund her fast pathognomonisch ist. Es manifestiert sich als isolierte, livid-erythematöse, mehrere cm große, konfluierende Plaque, oft mit zentraler Blasenbildung (■ **Abb. 5**). Bei Rezidiven tritt die Läsion an der identischen Lokalisation auf, bei mehreren Rezidiven kann eine postinflammatorische Hyperpigmentierung resultieren. Die typischen Lokalisationen sind die Akren sowie die orale Mukosa und die Glans penis. Die Latenz ist kurz, die Läsion beginnt bereits einige Stunden nach Exposition und klingt innerhalb von mehreren Tagen ab. Selten sind disseminierte multilokuläre Varianten.

Typische Auslöser sind Analgetika wie Paracetamol, Mefenaminsäure, Pyrazolonderivate sowie Sulfonamide und Tetrazykline.

### Vesikulobullöse Exantheme

Die schweren vesikulobullösen Exantheme stellen ein Kontinuum mit Zunahme von Schweregrad und Letalität dar [16]. Unterschieden wird:

- das Erythema multiforme majus mit typischen Kokardenläsionen und leichten Mukosaläsionen,
- das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) mit Befall von <10% der Körperoberfläche mit typischen Target-Läsionen,
- das SJS-Toxisch epidermale Nekrolyse-Overlap-Syndrom mit Befall von 10–30% der Körperoberfläche,
- die toxische epidermale Nekrolyse (TEN) mit Befall von >30% der Körperoberfläche und atypischen Targets (■ **Abb. 6**).

Die TEN kann mit einem makulösen, oft schmerzhaften Exanthem mit raschem Übergang in Bullae beginnen, das Nikolsky-Zeichen (Verschieblichkeit von Blasen durch tangentialen Druck) ist oft positiv. Sowohl SJS als auch TEN weisen eine Mitbeteiligung der Übergangsschleimhäute (Stomatitis, Konjunktivitis, Urethrozystitis) auf. Die Letalität beträgt beim SJS bis zu 10%, beim TEN bis zu 30%. Viele Patienten leiden anschließend an langwie-

Internist 2008 DOI 10.1007/s00108-008-2210-0  
© Springer Medizin Verlag 2008

K. Scherer · A. Bircher

### Unerwünschte Arzneimittelreaktionen an der Haut. Zwischen trivial und fatal

#### Zusammenfassung

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen stellen ein häufiges medizinisches Problem dar. Insbesondere die Überempfindlichkeitsreaktionen sind wegen ihrer dosisunabhängigen, nicht vorhersehbaren Natur häufig beeindruckend und verunsichernd. Die klinischen Manifestationen an der Haut sind vielfältig und reichen von makulösen Exanthenen über bullöse Reaktionen zu Urtikaria und Angioödem bis hin zur Anaphylaxie. Aber auch systemische Hypersensitivitätsreaktionen unter Einbeziehung fast aller Organsysteme kommen vor. Charakteristische klinische Alarmzeichen für schwere allergische Arzneimittelreaktionen sowohl vom Sofort- als auch vom verzögerten Typ helfen, die Entwicklung einer allergischen Reaktion auf Arzneimittel

frühzeitig zu diagnostizieren, die Zufuhr der potenziellen Allergene zu stoppen und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Entscheidend für die Aufarbeitung solcher Reaktionen im allergologisch-pharmakologischen Grenzgebiet ist die genaue Beschreibung und Dokumentation der Morphologie der Hautreaktion und der exakten zeitlichen Abläufe der Medikamenteneinnahme. Dies erleichtert die Auswahl der adäquaten allergologischen Testverfahren und die Interpretation der Ergebnisse.

#### Schlüsselwörter

Arzneimittel · Allergie · Hypersensitivität · Alarmzeichen · Unerwünschte Arzneimittelwirkung

### Adverse drug reactions and the skin – from trivial to fire signal

#### Abstract

Adverse drug reactions are a common medical problem. Especially hypersensitivity reactions are mostly impressive and unsettling due to their nature of being not dose-dependent and non-predictable. Clinical manifestations of the skin comprise manifold appearances from mild macular exanths to bullous eruptions, and urticaria, angioedema to anaphylaxis. Systemic hypersensitivity reactions can affect nearly all internal organs and cells. Characteristic clinical danger signs for severe allergic drug reactions, for immediate type as well as for delayed type manifestations, help to recognise the incipient allergic drug reaction, to stop the further admin-

istration of the potential elicitor/allergen and to start therapeutic actions. It is essential for the success of a further allergologic work-up of such reactions to describe and document accurately the morphologic characteristics of the skin and other organ manifestations and the exact time course of medication intake and development of the clinical adverse reaction. This facilitates the choice of adequate diagnostic measures and the interpretation of the respective results.

#### Keywords

Hypersensitivity · Allergy · Drug-induced · Danger sign · Adverse drug reaction

Tab. 2 Differenzialdiagnose schwerwiegender Arzneimittellexantheme

	AGEP	DHS/DRESS	SDRIFE (Baboon-Syndrom)	SJS/TEN
<b>Lokalisation</b>	Disseminiert, generalisiert	Generalisiert, zentrofazial	Flexuren, intertriginös	Disseminiert, generalisiert
<b>Morphologie</b>	Erythrodermie, „Stecknadel-Pusteln“	Makulae, Papeln, Erythrodermie	Erythem, Papeln, selten Pusteln	Initial makulös, Target-Läsionen, Blasen, „verbrühte Haut“
<b>Innere Organe</b>	Möglich	Hepathopathie, Pneumonitis, Lymphadenopathie	Nicht betroffen	Pneumonitis, Gastrointestinaltrakt
<b>Systemische Zeichen</b>	Fieber >39°C	Fieber, Reduktion des Allgemeinzustands	Keine	Fieber, Reduktion des Allgemeinzustands
<b>Typische hämatologische Laborwerte</b>	Neutrophilie	Eosinophilie, atypische Lymphozyten	Keine	Lymphopenie

AGEP: Akute generalisierte exanthematische Pustulose; DHS/DRESS: Drug Hypersensitivity Syndrome/Drug Related Eosinophilia with Systemic Symptoms; SDRIFE (Baboon-Syndrom): Symmetrical Drug Related Intertriginous Flexural Exanthem; SJS/TEN: Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse.

rigen Komplikationen wie Hyperpigmentierung, Narbenbildung, persistierenden Mukosaerosionen sowie Photophobie bis hin zum Visusverlust.

Typische Auslöser sind Sulfonamide, aromatische Antiepileptika, Lamotrigin, Allopurinol und Nevirapin.

### Klinische Manifestationen vom Soforttyp

Leichtere Formen manifestieren sich mit einer isolierten Urtikaria und kutanen Angioödem. Bei Schleimhautangioödem, akutem fazialem und periokulärem Flush und akutem generalisiertem Pruritus ist mit Allgemeinsymptomen zu rechnen.

### Angioödem und Urtikaria

Das Angioödem sowie die Urtikaria können isoliert oder gemeinsam auftreten oder sich als Prodromalzeichen einer Anaphylaxie manifestieren.

Die Urtikaria ist typischerweise am Stamm und den proximalen Extremitäten lokalisiert, das Angioödem im Gesicht und den Übergangsschleimhäuten der Mundhöhle sowie des männlichen Genitale sowie an Händen und Füßen. Typischerweise treten die Manifestationen innerhalb weniger Minuten bis zu Stunden nach Exposition auf. Der Pathomechanismus kann einerseits über IgE-Antikörper, andererseits über pseudoallergische Mechanismen, insbesondere bei nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) und Acetylsalicylsäure, vermittelt sein.

### Die häufigsten medikamentösen Auslöser sind nicht-steroidale Antiphlogistika, gefolgt von Antibiotika und Röntgenkontrastmitteln [18].

Im Rahmen der NSAID-Intoleranz kommt es durch die NSAID-vermittelte Hemmung der Cyclooxygenase 1 zu einem Shunt des Arachidonsäuremetabolismus zum Lipoxigenaseweg mit einem Überangebot an Sulfidoleukotrienen (LTA-4, LTB-4, LTC-4, LTD-4) und einer Abnahme der antientzündlichen Prostaglandine (v. a. PGE-2) als indirekte Folge. Eine genetische Prädisposition ist postuliert worden [20, 27].

Isolierte, unregelmäßig auftretende Angioödem auf ACE-Hemmer sind bei 0,1–0,2% der damit behandelten Patienten beschrieben worden [14, 23, 25]. Ursächlich ist eine Reduktion des ACE-vermittelten Bradykininkatabolismus. Patienten mit ACE-Hemmer induziertem Angioödem scheinen eine erhöhte Verfügbarkeit von Bradykinin aufzuweisen, wahrscheinlich wegen einer gestörten Degradation des aktiven Bradykininmetaboliten des-Arg9-BK [17, 19].

### Anaphylaxie

Die Anaphylaxie ist die schwerwiegendste Form der Soforttypreaktion. Auch sie tritt am häufigsten bei NSAID, Antibiotika und Kontrastmittel auf [6, 18]. Aber auch andere, häufig eingesetzte Medikamente können in seltenen Fällen Anaphylaxien bzw. anaphylaktoide Reaktionen verursachen, z. B. Protonenpumpenhemmer [24], Eisenpräparate zur i.v.-Applika-

tion oder Tolperison [22]. Der genaue Pathomechanismus ist in den meisten Fällen unklar. Als auslösendes Agens kommen sowohl Metaboliten, als auch an Proteine gebundene Haptene in Frage sowie allenfalls direkte pharmakologische Effekte.

Bei der zunehmenden Verwendung der so genannten Biologika, insbesondere therapeutischen Antikörpern, werden auch vermehrt anaphylaktoide und anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Vor allem bei den reinen Maus-, den chimären Antikörpern (Maus/Mensch je ca. 30/70% Proteinanteile), sowie den humanisierten Antikörpern (Maus/Mensch je ca. 10/90% Proteinanteile) werden derartige Reaktionen beobachtet [7, 8].

Auch Omalizumab (Xolair®), ein nur freies IgE bindender humanisierter IgG-Antikörper, hat bei Erstexposition oder wiederholter subkutaner Gabe zu anaphylaktischen Reaktionen geführt. Diese können innerhalb 1 h, aber auch erst nach 5–6 h auftreten oder erst nach einigen Tagen zum Zeitpunkt des höchsten Serumspiegels. Entsprechende Richtlinien zur Anwendung wurden von der American Academy of Allergy, Asthma & Immunology erlassen [8].

### Management

Nicht jedes kutane Symptom ist zwangsläufig eine kutane UAW. Bei leichteren Verläufen wird nach Abwägen des Nutzen bzw. Risikos eine Weitertherapie in Erwägung gezogen. Allerdings müssen beim geringsten Verdacht einer schwereren UAW die vermutlichen Auslöser sofort gestoppt und eine antiallergische Therapie eingeleitet werden. Außer Anamnese





**Abb. 1** ◀ Makulopul-  
pulöses konfluierendes  
Exanthem



**Abb. 3** ◀ Pustulöse Ef-  
flokreszenzen bei einer  
akuten generalisier-  
ten exanthematischen  
Pustulose



**Abb. 5** ◀ Fixes Arznei-  
mittelexanthem



**Abb. 2** ▲ Flexurenbetontes Exanthem auf Amo-  
xicillin (Axillae, Hals, Intertriginos)



**Abb. 4** ▲ Zentrofaziale Schwellung bei Drug Hy-  
persensitivity Syndrome

und Klinik steht im akuten Stadium keine weiterführende aussagekräftige allergologische Diagnostik zur Verfügung. Bei Verdacht auf eine Beteiligung innerer Organe sollten frühzeitig die entsprechenden Blutanalysen veranlasst werden. Bei Hinweisen auf eine schwere UAW empfiehlt

es sich, den Patienten in eine spezialisierte Klinik einzuweisen.

Diagnostisch zentral ist eine umfassende und detaillierte Anamnese, um die potenziellen Auslöser identifizieren zu können. Ebenso wichtig ist die genaue morphologische Diagnose, die bei einer allfälligen späteren Abklärung für

die Festlegung des diagnostischen Prozedere entscheidend ist. Bei einer eindeutigen Situation kann die Diagnose einer unerwünschten Arzneimittelwirkung an der Haut bereits basierend auf Anamnese und Klinik gestellt werden. Bei komplexeren Situationen sollte eine allergologische Abklärung veranlasst werden. Di-



**Abb. 6** ▲ Zentrofaziale Schwellung, enorale, endonasale und labiale Mukositis sowie konfluente atypische Target-Läsionen mit Blasenbildung und Erosionen bei toxischer epidermaler Nekrolyse

ese findet optimal zwischen 4 Wochen und 6 Monaten nach der kompletten Abheilung statt. Falls die ätiologische Klärung später erfolgt, ist mit falsch negativen Hauttest- und In-vitro-Resultaten zu rechnen.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. A. Bircher**  
Allergologische Poliklinik,  
Dermatologische Klinik, Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4, 4031 Basel  
Schweiz  
abircher@uhbs.ch

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Arnold AW, Hausermann P, Bach S, Bircher AJ (2007) Recurrent flexural exanthema (SDRIFE or baboon syndrome) after administration of two different iodinated radio contrast media. *Dermatology* 214: 89–93
2. Beltraminelli HS, Lerch M, Arnold A et al. (2005) Acute generalized exanthematous pustulosis induced by the antifungal terbinafine: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 152: 780–783
3. Bircher AJ (2005) Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. *Toxicology* 209: 201–207
4. Bircher AJ (2008) Arzneimittelallergie. In: Schultze-Werninghaus G, Fuchs T, Bachert C, Wahn U (Hrsg) *Manuale allergologicum*. Dustri, München, S 1–37

## Fazit für die Praxis

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) werden häufig als iatrogene Komplikation betrachtet und stellen somit eine besondere Herausforderung für die Arzt-Patienten-Beziehung dar:**

- ▶ Eine frühe Erkennung einer potenziellen unerwünschten Arzneimittelwirkung ist besonders an der Haut möglich, hinzu kommen charakteristische klinische Alarmzeichen.
- ▶ Die kutanen Manifestationen sind entsprechend den unterschiedlichen Pathomechanismen sehr variabel. Von der Morphologie kann nicht auf den Auslöser zurück geschlossen werden.
- ▶ Insbesondere die Einnahme mehrerer Medikamente im entsprechenden Zeitraum kann zu diagnostischen Schwierigkeiten führen.
- ▶ Entscheidend für die Präzision der allergologischen Beurteilung und Abklärung ist die genaue morphologische Beschreibung des „Aus-schlags“ sowie die exakte Dokumentation der zeitlichen Abläufe der Medikamenteneinnahme und des Auftretens der UAW durch den erstbehandelnden Arzt.

5. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S et al. (2001) T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* 107: 1433–1441
6. Brockow K, Romano A, Aberer W et al. (2008) Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study. *Allergy* (in press)
7. Cheifetz A, Mayer L (2005) Monoclonal antibodies, immunogenicity and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med* 72: 250–256
8. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I et al.; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology (2007) American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 120: 1373–1377
9. Demoly P, Viola M, Rebelo Gomes E, Romano A (2007) Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. In: Pichler WJ (ed) *Drug hypersensitivity*. Karger, Basel, pp 2–17

10. Edwards IR, Aronson JK (2000) Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 356: 1255–1259
11. Goldberg A (1985) Foreword to the third edition. In: Davies DM (ed) *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford University Press, Oxford, pp xi–xii
12. Hausermann P, Harr T, Bircher AJ (2004) Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there a strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis* 51: 297–310
13. Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T (2006) Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 155: 301–306
14. Kostis JB, Packer M, Black HR et al. (2004) Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 17: 103–111
15. Lerch M, Bircher AJ (2004) Systemically induced allergic exanthem from mercury. *Contact Dermatitis* 50: 349–353
16. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A et al. (2008) Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 128: 35–44
17. Molinaro G, Cugno M, Perez M et al. (2002) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine(9)-bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther* 303: 232–237
18. NORA Anaphylaxie-Register (2007) Newsletter Nr. 3, April 2007. <http://www.anaphylaxie.net>
19. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M (2002) Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med* 347: 621–622
20. Pfaar O, Klimek L (2006) Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 6: 161–166
21. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C et al. (1991) Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 127: 1333–1338
22. Scherer K, Bach S, Bircher AJ (2007) Intolerance reactions to tolperisone. *Swiss Med Wkly* 137: 45
23. Scherer K, Bircher AJ (2004) Angioedema of the oropharynx. *Ther Umsch* 61: 341–347
24. Scherer K, Bircher AJ (2005) Anaphylaxie auf Protonenpumpenhemmer. *Allergologie* 28: 375–380
25. Schiller PI, Messmer SL, Haefeli WE et al. (1997) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: late onset, irregular course and potential role of triggers. *Allergy* 52: 432–435
26. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y (2006) Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 55: 1–8
27. Stevenson DD, Szczeklik A (2006) Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 118: 773–778