

Abteilung Allergologie, Klinik für Dermatologie, Universitätsspital Basel  
Kathrin Scherer Hofmeier, Andreas J. Bircher

## Arzneimittelallergien: klinische Präsentation und Warnzeichen

*Prinzipiell können alle Medikamente allergische Reaktionen auslösen, allerdings gibt es erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit und klinischen Präsentation. Antibiotika, Antiepileptika und NSAIDs gehören zu den häufigsten Auslösern. Das Risiko für Sensibilisierungen und für schwere Verläufe hängt vom Ausmass der Immunaktivierung des Einzelnen ab, von Dosis, Dauer der Behandlung, Verabreichungsart, Geschlecht und bei einigen Substanzen auch von HLA-Merkmalen. Im vorliegenden Artikel werden die häufigsten immunmedierten Hypersensitivitätsreaktionen gegen Arzneimittel vorgestellt und auf klinische Warnzeichen für schwere Verläufe hingewiesen.*

### Einleitung

Medikamente, von Ärzten zur Heilung oder zumindest Verbesserung von Krankheiten oder deren Symptomen oder gar zur Vorbeugung eingesetzt, können selbst ebenfalls neue Krankheiten verursachen – ein Aspekt, der häufig nicht ausreichend Beachtung findet. Als „iatrogene“ Erkrankungen handelt sich dabei um für alle Beteiligten – Patienten, Ärzte und nicht zuletzt Pharmaindustrie – unangenehme Situationen. Medikamente sind verantwortlich für eine relevante Morbidität und sogar Mortalität und das durch sie ausgelöste Spektrum an Krankheitsbildern ist vielfältig und kann alle Organsysteme betreffen. Hypersensitivitätsreaktionen auf Medikamente gelten als die grossen Nachahmer anderer Erkrankungen – eine Rolle, in der sie die Syphilis abgelöst haben. Das macht das Erkennen und die Diagnostik einer solchen Hypersensitivitätsreaktion nicht einfacher.

Prinzipiell können alle Medikamente Hypersensitivitätsreaktionen auslösen, allerdings gibt es erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit. Antibiotika, Antiepileptika und NSAIDs gehören zu den häufigsten Auslösern. Das Risiko für Sensibilisierungen und für schwere Verläufe hängt vom Ausmass der Immunaktivierung des Einzelnen ab, von Dosis, Dauer der Behandlung, Verabreichungsart, Geschlecht und bei einigen

Substanzen von HLA-Merkmalen. Die Atopie gilt hingegen nicht als unabhängiger Risikofaktor für eine Arzneimittelhypersensitivität.

Medikamentennebenwirkungen teilt man generell ein in Typ A („augmented“) und B („bizar“). Im Typ A sind Nebenwirkungen subsummiert, die sich aus der direkten pharmakologischen Wirkung des Medikaments ableiten und bis zu einem gewissen Grad vorhersehbar sind. Typ B-Nebenwirkungen sind nicht vorhersehbare idiosynkratische Reaktionen auf Grund entweder individueller Prädisposition (z. B. Enzymdefekt) oder Hypersensitivitätsreaktionen auf Grund von Interaktionen des Immunsystems mit der chemischen Substanz. Etwa jede sechste unerwünschte Arzneireaktion (UAW) fällt in diese Kategorie B und ist als allergisch oder nicht-immunmediert (pseudoallergisch) zu verstehen [1]. Die allergischen Hypersensitivitätsreaktionen werden je nach Antikörper (IgE, IgG, Typ I-III) involviertem Immunzelltyp oder in Anlehnung an die Klassifikation von Coombs und Gell aus dem Jahr 1963 in vier Hauptkategorien eingeteilt, mit einigen Unterformen der zellulär vermittelten Typ IV-Reaktionen (Typ IVa-d) [2] (Tab. 1).

Nicht-immunmedierte pseudoallergische Reaktionen verlaufen in der Regel unter dem klinischen Bild einer allergischen Sofort-Reaktion (Coombs und Gell Typ I), jedoch ohne Nachweis eines IgE-medierten Mechanismus.

Mindestens ebenso wichtig wie die Einteilung der Hypersensitivitätsreaktionen nach involviertem Pathomechanismus ist die Beachtung der Chronologie der Reaktion. Dazu muss primär unterschieden werden, ob der Patient immunologisch naiv oder bereits sensibilisiert gegen das als Auslöser in Frage kommende Medikament war. Eine immunologische Sensibilisierungsphase dauert im Minimum 5–7 Tage, kann aber mehrere Wochen oder selten gar Monate dauern. In dieser Zeit wird eine spezifische zelluläre oder humorale Immunantwort gegen die allergene Determinante des Medikaments entwickelt. Bei erneuter Gabe oder Fortsetzung einer kontinuierlichen Gabe über den Zeitraum der Sensibilisierung (Induktionsphase) hinaus kann es dann zum Auftreten einer klinischen Reaktion kommen. Eine allergische Sensibilisierung wird durch unregelmässige Medikamenteneinnahme eher gefördert, wohingegen eine kontinuierliche Gabe eher die Toleranzentwicklung unterstützt.

Auch bei medikamenten-induzierten allergischen Reaktionen sind Kreuzreaktionen möglich. In diesem Fall erfolgt die Sensibilisierung auf ein bestimmtes Molekül, die allergische Reaktion wird allerdings durch ein anderes, strukturell sehr ähnliches Molekül, bzw. ein Molekül dessen allergene Determinante sehr ähnlich oder gleich ist, ausgelöst (z. B. Penizilline und Cephalosporine mit gleichen Seitenketten, Pholcodin/Morphin mit tertiären und quarternären Ammoniumionen in nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien etc.). Es ist also möglich, dass jemand eine allergische Reaktion entwickelt, obwohl er das auslösende Medikament zum nachweislich allerersten Mal erhalten hat, also scheinbar ohne Sensibilisierungsphase – durch Sensibilisierung auf ein eng verwandtes Molekül im Sinne einer Kreuzreaktion.

Nach erfolgter Sensibilisierung variiert das Reaktionsintervall, also die Zeit-

**Tabelle 1** Klassifikation der Hypersensitivitätsreaktionen nach Coombs und Gell, adaptiert nach Pichler WJ [2]

	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IVa	Typ IVb	Typ IVc	Typ IVd
<b>Reagibler Immunzelltyp/Antikörper</b>	IgE	IgG	IgG	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , (T <sub>H</sub> 1-Zellen)	IL-5, IL-4/IL-13 (T <sub>H</sub> 2-Zellen)	Perforin, Granzym B (CTL)	CXCL8, GM-CSF (T-Zellen)
<b>Antigen</b>	löslich	Zell- oder matrix-assoziiert	löslich	Antigenpräsentation durch Zellen oder direkte T-Zell Stimulation	Antigenpräsentation durch Zellen oder direkte T-Zell Stimulation	Zell-assoziiertes Antigen oder direkte T-Zell Stimulation	Lösliches Antigen durch Zellen präsentiert oder direkte T-Zell Stimulation
<b>Effektor</b>	Mastzelle	FcR + Zellen (Phagozyten, NK-Zellen)	FcR + Zellen, Komplement	Makrophagen	Eosinophile	T Zellen	Neutrophile
<b>Hypersensitivitäts-Reaktion</b>	Asthma, Anaphylaxie	Hämolytische Anämie (z. B. durch Penizilline, Cephalosporine), Thrombopenie	Serumkrankheit, Arthusreaktion	Tuberkulin-Reaktion, Kontaktdermatitis (mit IVc)	Makulopapulöses Exanthem mit Eosinophilie, chronisches Asthma oder chronisch allergische Rhinitis	Kontaktdermatitis, Makulopapulöses oder bullöses Exanthem, Hepatitis	AGEP, Behcet-Erkrankung

spanne zwischen Medikamenteneinnahme und ersten Symptomen in Abhängigkeit vom Pathomechanismus (Tab. 1). Während bei allergischen Reaktionen vom Typ I nach Coombs und Gell das Reaktionsintervall zwischen wenigen Minuten bis zu einigen Stunden dauern kann, benötigt eine T-zelluläre Reaktion (Typ IV nach Coombs und Gell) wesentlich länger, zwischen einigen Stunden bis zu 2 Tagen, bis zum Auftreten erster Symptome. Dabei muss beachtet werden, dass auch die einzelne Reaktion einer gewissen Dynamik unterliegt mit einem sich entwickelnden klinischen Bild, das eine wiederholte Beurteilung für eine sichere klinische Diagnose notwendig macht. Im vorliegenden Artikel werden die häufigsten immunmedierten Hypersensitivitätsreaktionen gegen Arzneimittel vorgestellt und auf klinische Warnzeichen für schwere Verläufe hingewiesen.

### Allergische Hypersensitivitätsreaktionen vom Soforttyp

Darunter versteht man im engeren Sinne IgE-vermittelte Reaktionen. Bereits kleinste Mengen Antigen können nach einer symptomlosen „stummen“ Sensibilisierungsphase, in der B-Zellen antigenspezifische sIgE induzieren, bei erneutem Allergenkontakt eine IgE-vermittelte Mastzell-Degranulation auslösen. Medikamente sind in der Regel als Moleküle zu klein um ein Cross-linking der sIgE auf der Mastzelloberfläche auslösen zu können, daher ist zunächst die kovalente Bindung an ein Protein (Hapten-Bindung) notwendig. Dieser Hapten-Carrier-Komplex hat dann die nötige Grösse um ein Cross-linking zweier benachbarter IgE-Moleküle auf der Mastzelloberfläche zu bewirken und erleichtert die IgE-Bindung erheblich. Medikamenteninduzierte Anaphylaxien können durch kleinste Mengen des Me-

dikaments ausgelöst werden – sogar die minimale Verabreichung im Rahmen eines diagnostischen Intradermaltests kann im Einzelfall eine schwere systemische Reaktion bewirken. Bei erneutem Allergenkontakt kann es nach erfolgter Sensibilisierung dann zu einer allergischen Reaktion vom Soforttyp i.S. einer Anaphylaxie kommen. Nach der Induktionsphase beträgt die Latenz zwischen Medikamentenkontakt und Beginn der Symptomatik zwischen wenigen Sekunden (i.v.-Gabe), Minuten (i.m.-Gabe) und selten sogar mehreren Stunden (perorale Gabe), je nach Verabreichungsart, Resorptionssgeschwindigkeit, Begleitmedikation und metabolischen Faktoren. Es ist bekannt, dass in manchen Fällen die allergene Determinante erst im Rahmen des Metabolismus des Medikaments entsteht, was auch grössere Latenzen zwischen Medikamentenaufnahme und Symptombeginn erklären könnte.

**Tabelle 2** Warnzeichen für schwere Verläufe von medikamenten-induzierte Reaktionen [nach 3]

Gefahrzeichen für Soforttypreaktionen
Plötzliches Auftreten von heftigem Juckreiz, v. a. palmoplantar und am Kapillitium
Flushreaktion an Kopf/Hals mit Rhinitis und Konjunktivitis
Angioödeme der oralen Mukosa, vor allem des Pharynx und Larynx
Ausgedehnte akute Urtikaria
Dyspnoe und Bronchospasmus, v. a. bei bestehendem Asthma bronchiale
Hypotension
Gefahrzeichen für Reaktionen vom verzögerten Typ
Zentrofaziales Ödem (diffuse erythematöse Schwellung)
Befall grosser Anteile der Körperoberfläche oder Erythrodermie
Schmerzhafte, berührungsempfindliche Haut
Atypische Targetläsionen
Positive Nikolsky-Zeichen, vesiculo-bullöse Läsionen, Epidermolyse
Erosive Stomatitis, Mucositis mit Befall von mehr als einer Schleimhaut
Purpura

Der Beginn der klinischen Reaktion kündigt sich in vielen Fällen durch gewisse Alarmzeichen an, wie plötzlich einsetzender, heftiger palmoplantarer Juckreiz oder eine Flushsymptomatik. Diese Symptome können schnell generalisieren. In der Folge können weitere Symptome einer systemischen Reaktion entstehen, wie z. B. Urtikaria, Angioödeme der Haut und der Schleimhäute, insbesondere an Zunge, Pharynx und Larynx, gastrointestinale Symptome, respiratorische Symptome bis zum akuten Bronchospasmus, eine kardiovaskuläre Symptomatik bis zur Bewusstlosigkeit und Herz-Kreislaufstillstand. Als Risikofaktoren für schwere Verläufe

gelten eine hohe Medikamentendosis, eine schnelle Dynamik der Reaktion, ein präexistierendes, schlecht-kontrolliertes Asthma bronchiale, die Mastozytose und höheres Alter (Tab. 2). Typische Auslöser sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Von den IgE-vermittelten allergischen Reaktionen vom Soforttyp sind die klinisch kaum unterscheidbaren, nicht immunologisch bedingten, sog. pseudoallergischen oder idiosynkratischen Reaktionen vom Soforttyp abzugrenzen. Diese können ohne vorangegangene Sensibilisierungsphase auftreten. Ein immun-mediierter Mechanismus ist nicht nachweisbar. Typische und häu-

figste Auslöser sind NSAID. Zugrunde liegen im Fall der NSAID unter anderem Dysbalancen verschiedener Enzyme (z. B. Leukotrien C4-Synthase), Rezeptoren (Leukotrien-Rezeptor, Prostaglandin E2-Rezeptor) und eine erhöhte Leukotrienauscheidung im Urin (LTE4) nach NSAID-induzierter Cyclooxygenase-1-Hemmung [4, 5]. Eine polygene genetische Prädisposition wird diskutiert. Die auslösenden Dosen sind bei idiosynkratischen Reaktionen in aller Regel etwas höher als für IgE-vermittelte Reaktionen. Manche Medikamentengruppen können sowohl pseudoallergische als auch echte allergische Reaktionen auslösen (Tab. 3).

### Zytotoxische und Immunkomplexreaktionen (Typ II und III nach Coombs und Gell)

IgG-medierte (und seltener IgM-medierte) Arzneimittelreaktionen werden nach Coombs und Gell als Typ II (Zellzerstörung durch IgG Komplementaktivierung oder Interaktion mit IgG-Rezeptor tragenden Killerzellen) oder Typ III (Komplementablagerung und -aktivierung in kleinen Blutgefässen führt zu Neutrophilen-medierten vaskulären Entzündung) eingeteilt. Typische Beispiele für Typ II Reaktionen sind hämolytische Anämien durch Penizilline, Cephalosporine, Levodopa, Methyldopa, Chinidin und NSAID. Typ III-Reaktio-

**Tabelle 3** Häufige Auslöser allergischer Reaktionen vom Soforttyp sowie nicht-IgE-vermittelter Soforttypreaktionen (nach 1)

Auslöser IgE-vermittelter Reaktionen	Auslöser nicht-immunologisch vermittelter Soforttypreaktionen
Fremdproteine (chimäre Antikörper)	Röntgenkontrastmittel
Immunglobuline	Plasmaexpander
Betalaktam-Antibiotika	NSAID
Cephalosporine	Vancomycin
Penizilline	Chinolone
Pyrazolone	Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien
Chinolone	
Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien	

nen manifestieren als Serumkrankheit, Kleingefässvaskulitis oder Arthusphänomen bei grossen Mengen an Immunkomplexen. Sowohl Biologicals (u. a. Cetuximab, Rituximab), als auch Cefaclor, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Cephalexin, Amoxicillin und Diuretika sind als Auslöser dieser Phänomene zu beachten [1].

### Allergische Hypersensitivitätsreaktionen vom verzögerten Typ

Wie oben bereits beschrieben spielt die Chronologie der Ereignisse eine entscheidende Rolle in der Diagnostik der Hypersensitivitätsreaktionen auf Arzneimittel. Dabei ist allerdings eine starre Abgrenzung der Soforttyp- von der verzögerten Reaktion anhand eines arbiträr festgesetzten Zeitpunkts nicht immer möglich und sinnvoll. Es gibt im Gegenteil eine Phase der zeitlichen Überlappung von ca. 2–6 Stunden, in der sowohl

spät auftretende Fälle von pathophysiologisch definierten Soforttypreaktionen, als auch frühe Manifestationen von pathophysiologisch definierten Reaktionen vom verzögerten Typ sich bemerkbar machen können [6]. Da frühe Manifestationen nicht selten noch keine sichere Zuordnung zu einer Krankheitsentität zulassen ist es wichtig, medikamenten-induzierte Hypersensitivitätsreaktionen vor allem anfangs engmaschig klinisch zu beurteilen.

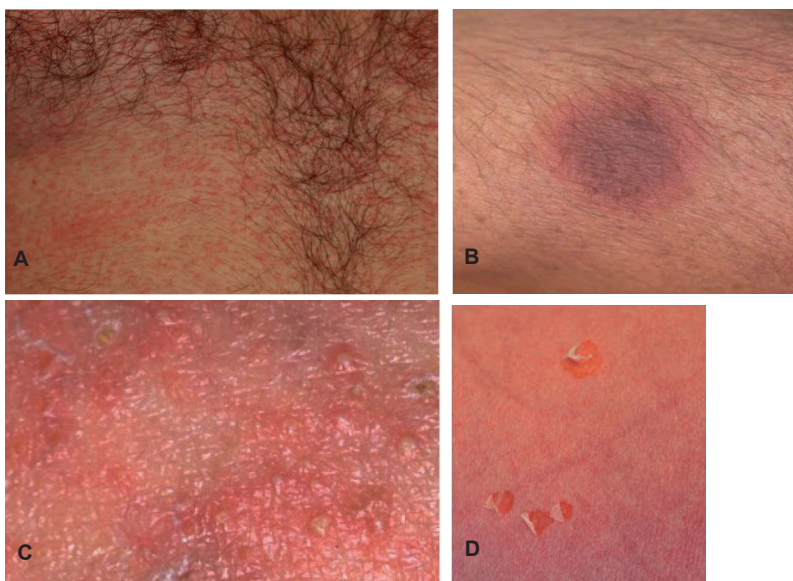
#### Makulo-papulöse Exantheme

Makulo-papulöse Exantheme sind die häufigste Manifestationsform der Hypersensitivitätsreaktionen vom verzögerten Typ. Aus erythematösen Makeln entstehen mit zunehmender Evolution infiltrierte Papeln (Abb. 1A), vorwiegend am Stamm und an den proximalen Extremitäten. Im Falle eines grossen Eruptionsdrucks können die frühen Läsionen gelegentlich einen leicht urtikariellen Aspekt haben, ohne dass es

sich dabei pathophysiologisch um eine echte Urtikaria handelt, wie der weitere Verlauf dann zeigt. Durch Konfluenz der Einzelläsionen kann eine Erythrodermie entstehen. Der Beginn ist in der Regel 6–24 Stunden nach Allergenkontakt mit einer Abheilung innerhalb von 5–7 Tagen, in der Regel unter Abschuppung. Differentialdiagnostisch besteht Ähnlichkeit zu typischen Virusexanthemen, wie Masern oder Röteln. Eine begleitende Eosinophilie, die in ca. 50 % der ausgedehnteren Fälle auftritt, hilft bei der Unterscheidung [6]. Häufigste Auslöser sind – neben vielen anderen – Betalaktam-Antibiotika [7] Chinolone [8], Röntgenkontrastmittel [9] und Antiepileptika [10].

#### Fixes Arzneimittelexanthem

Fixe Arzneimittelexantheme sind oft Blickdiagnosen. Es handelt sich um solitäre, selten um multilokuläre erythematöse bis livid-braune Plaques mit gelegentlich einer zentralen Bulla (Abb. 1B). Nach Abheilung bleibt in den meisten Fällen eine Hyperpigmentierung bestehen. Sie treten nach der typischen Sensibilisierungsphase bei Reexposition innert 0,5 bis 8 Stunden (im Mittel 2 Stunden) immer an der selben Stelle auf. Isolierte fixe Arzneimittelexantheme können an der Mundschleimhaut, der Zunge und am männlichen Genitale entstehen und müssen von anderen Ursachen einer Mucositis (SJS, TEN, EEM Major-Form – siehe unten) abgegrenzt werden. Am weiblichen Genitale sind fixe Arzneimittelexantheme extrem selten [11]. Typische Auslöser sind Aminopenizilline, Sulfonamide, Tetrazykline, Pyrazolone (z. B. Metamizol), NSAID und andere. Verantwortlich sind intraläsional verbleibende, intraepidermale CD8+ T-Zellen mit der Fähigkeit zur schnellen Produktion von IFN- $\gamma$ , was zum lokalisierten epidermalen Zelluntergang führt. In letzter Zeit wird zunehmend eine pathophysiologische Nähe zum Formenkreis der schwe-



**Abbildung 1** (A) Makulo-papulöses Exanthem am Stamm nach einem Röntgenkontrastmittel mit Nachweis einer Typ IV-Sensibilisierung; (B) Plaque eines fixen Arzneimittelexanthems am Vorderarm; (C) kleine, sterile, nicht-follikulär gebundene Pusteln mit oberflächlicher Abschuppung im Rahmen einer AGEP; (D) positives direktes Nikolsky Zeichen bei einem Patienten mit SJS

ren bullösen Arzneireaktionen (Erythema exsudativum multiforme (EEM) major, Stevens Johnson Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)) diskutiert [12]. Multilokuläre oder gar generalisierte bullöse fixe Arzneimittelexantheme (GBFDE: generalized bullous fixed drug eruption) sind selten und entwickeln sich in der Regel aus solitären fixen Arzneimittelexanthen bei wiederholter Einnahme des auslösenden Agens. Letztere können von anderen schweren bullösen Arzneimittelreaktionen durch die völlig intakte Haut zwischen den einzelnen erosiven Läsionen, den vergleichsweise guten Allgemeinzustand der Patienten und die insgesamt deutlich bessere Prognose abgegrenzt werden [13].

#### **SDRIFE**

In manchen Fällen manifestieren sich makulo-papulöse Exantheme symmetrisch mit V-förmiger Verteilung perigenital und perianal und auffallend beugenbetont mit Befall der Axillae, Ellbeugen, Kniekehlen etc. Diese Symptomatik wird unter dem Akronym SDRIFE (symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthem) zusammengefasst, ein Ausdruck der die diskriminierende Bezeichnung des Baboon-Syndroms abgelöst hat. Zeichen einer systemischen Beteiligung fehlen in der Regel, der Allgemeinzustand des Patienten ist gut, Männer sind deutlich häufiger als Frauen betroffen. Gelegentlich finden sich einzelne Pusteln oder Blasen. Die Abgrenzung zur AGEP (s. u.) erfolgt durch die fehlende Neutropenie und das fehlende Fieber. Die Abheilung erfolgt in der Regel unter ausgedehnter Abschuppung. Es sind zahllose Auslöser beschrieben, häufig sind Aminopenizilline und auch Röntgenkontrastmittel [14; 15].

#### **AGEP**

Ein akutes erythematöses Exanthem ausgehend von Gesicht und Intertrigi-

nes mit schneller Generalisation und der beugenbetonten Entwicklung von zahllosen, engstehenden stechnadelkopfgrossen sterilen Pusteln (Abb. 1C) ist typisch für die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP). Juckreiz oder häufiger Brennen der Haut, ein seltener, allenfalls milder Schleimhautbefall sowie ein mildes Gesichtsoedem ergänzen das Bild. Es kommt zur Konfluenz der Pusteln und im Rahmen der Abheilung zu einer ausgedehnten oft grob-lamellären Abschuppung. Fieber  $\geq 38^\circ\text{C}$  und eine Neutrophilie im Differentialblutbild sind wichtige diagnostische Kriterien. In weniger als 20 % kommt es zu einer in der Regel gering ausgeprägten Mitbeteiligung innerer Organe, am häufigsten der Leber [13].

Ein diagnostischer Score wurde 2001 von Sidoroff et al. vorgeschlagen und von EuroSCAR validiert [16, 17].

Aminopenizilline, Pristinamycin, Chinolone, antibakterielle Sulfonamide, Hydroxychloroquin, Makrolide, Terbinafin, Diltiazem, Carbamazepin und Paracetamol sind häufige Auslöser [18]. Virale Infekte können als Trigger wirken.

Die Induktionsphase ist mit 1–3 Wochen eher lang, bei Reexposition bei erfolgter Sensibilisierung können die kutanen Symptome innerhalb weniger Stunden bis zu 2–3 Tagen auftreten [16].

#### **Vesikulöse und bullöse Exantheme**

Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und TEN (toxisch epidermale Nekrolyse) sind die schweren Verläufe einer Erkrankungsgruppe, zu der auch die Minor und Majorformen des Erythema exsudativum multiforme gehören. Es handelt sich dabei um ein Kontinuum, dessen Einzelentitäten anhand des Ausmasses des Befalls von Haut und Schleimhäuten und des Vorliegens von typischen oder atypischen Targetläsionen abgegrenzt werden. Ein ausgedehnter Schleimhautbefall (enoral, Lippen, konjunktival, ge-

nital) ist für das Erythema exsudativum multiforme majus (EM), für SJS und TEN pathognomonisch. Fieber und ein schweres Krankheitsgefühl sind typisch. Die Hautbefunde beginnen häufig mit erythematösen Flecken einer auffallend düsterroten Farbe mit zunehmender Ausbreitung von cranial nach caudal. Es kommt zur mehr oder weniger ausgeprägten blasigen Umwandlung und teilweise grossflächigen Ablösung der Epidermis [19]. Frühe Warnzeichen eines schweren Verlaufs sind eine zentrofaziale Schwellung und eine hochgradig berührungsempfindliche, schmerzhaft Haut (Tab. 2). Risikofaktoren für die Entwicklung einer schweren Arzneimittelreaktion sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Das direkte (Ablösung der Epidermis unter tangentialem Druck durch einen Finger, Abb. 1D) und indirekte (Verschiebbarkeit einer präexistierenden Blase durch tangentialem Druck) Nikolsky-Zeichen sind wichtige diagnostische Hilfsmittel.

Die Hautveränderungen sind in der Regel stammbetont oder generalisiert mit einer atypischen Targetläsion als Primäreffloreszenz, die sich von der klassischen Targetläsion durch ihre fehlende Symmetrie, dunklere Färbung, nur zwei-zonigen Aufbau und ein Fehlen eines tastbaren Infiltrats auszeichnet. Die Targetläsionen oder Makulae konfluieren und Blasen, die ebenfalls konfluieren können, entstehen [13]. Beim SJS ist die epidermale Ablösung auf weniger als 10 % der Körperoberfläche (KOF) limitiert, beim TEN sind mehr als 30 % der KOF abgelöst. Dazwischen spricht man vom SJS/TEN-Overlap. Diagnostische Unterscheidungskriterien finden sich u. a. bei Bachot et al. [20] und Paulmann et al. [13]. Nur in ca. 75 % der Fälle lässt sich ein eindeutiger medikamentöser Auslöser für SJS/TEN identifizieren, virale Infekte können in manchen Fällen eine Rolle als Trigger spielen. Häufigster Auslöser im deutsch-

**Tabelle 4** Risikofaktoren für das Auftreten und für schwere Verläufe von Hypersensitivitätsreaktionen auf Arzneimittel (nach 3)

Risikofaktoren
Frühere Hypersensitivitätsreaktion auf ein Medikament
Zeitgleiche Therapie mit zahlreichen Medikamenten
Wiederholte oder intermittierende Gabe desselben Medikaments
Verabreichungsart (abnehmendes Sensibilisierungsrisiko): topisch > subkutan > intramuskulär > oral > intravenös
Grunderkrankung (virale Infektionen, insb. HIV, EBV, CMV; Autoimmunerkrankungen)
Signifikante Dosiserhöhung einer bestehenden Therapie

sprachigen Raum ist Allopurinol, gefolgt von den aromatischen Antiepileptika, antibakteriellen Sulfonamiden, Nevirapin und den NSAID vom Oxicyclon-Typ. Ein deutlich geringeres Risiko geht von Cephalosporinen, Makroliden, Chinolonen, Tetracyclinen und Diclofenac aus [13].

Erste Symptome erscheinen zwischen 4 Tagen und 4 Wochen nach Beginn der Behandlung, häufig im ersten Behandlungszyklus [21].

#### DRESS-Syndrom

Das DRESS-Syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) oder in der asiatischen Literatur DIHS (Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome) ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, das sich durch ein generalisiertes Exanthem, Fieber, Leukozytose mit Eosinophilie und/oder atypischen Lymphozyten, Lymphknotenvergrößerung sowie Beteiligung innerer Organe auszeichnet. Es entwickelt sich nach einer relativ langen Induktionsphase von 2–6 Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem auslösenden Medikament oft schleichend über mehrere Tage. Ausmass und Morphe des Exanthems sind variabel, am häufigsten sind makulopapulöse Exantheme, aber auch pustulöse Exantheme oder einzelne Blasen können vorkommen. Typisch ist eine diffuse Mittelgesichtsschwellung. Beeindruckend ist oft eine ausgeprägte Eosinophilie von

>  $1.5 \times 10^9/L$ , obwohl auch Verläufe ohne Eosinophilie (nach Abacavir und Allopurinol) beschrieben wurden [22]. Nach den Diagnosekriterien von Bocquet et al. [23] vervollständigen eine Lymphknotenschwellung von > 2 cm sowie Hepatitis (Transaminasen > 2-facher Normalwert), interstitielle Nephritis, interstitielle Pneumonie oder Karditis das komplexe Bild. Ein Zusammenhang zwischen der Reaktivierung einer HHV-6 Virusinfektion und weiterer Viren aus der Herpesgruppe und DRESS/DIHS konnte gezeigt werden. Daher kommen auch die etwas differenzierteren Diagnosekriterien nach Shiohara et al. zur Anwendung [24]: 1) Makulo-papulöses Exanthem 3 Wochen oder mehr nach Beginn einer medikamentösen Therapie; 2) prolongierte Symptomatik länger als 2 Wochen nach Absetzen des mutmasslichen Auslösers; 3) Fieber > 38 °C; 4) Beteiligung der Leber (z.B. ALAT > 100 U/L); 5) Leukozytose (>  $11 \times 10^9/L$ ), atypische Lymphozyten > 5% und/oder Eosinophilie >  $1.5 \times 10^9/L$ ; 6) Lymphknotenschwellung und 7) HHV-6 Reaktivierung. Zur Diagnosestellung eines typischen DRESS/DIHS-Syndroms sind alle 7 Kriterien gefordert.

HHV-6 Reaktivierung kann ca. 2–4 Wochen nach Beginn der Erkrankung gefunden werden, ebenso Reaktivierungen weiterer Viren der Herpesgruppe (EBV, CMV, HHV-7), insbesondere in Patienten mit schwereren Verläufen,

nicht unähnlich der Situation in der Graft-versus Host Disease (GvHD) [25]. Eine gewisse Assoziation von Virusreaktivierung und Organbeteiligung konnte gezeigt werden, es ist aber immer noch kontrovers, in wie weit die Virusreaktivierungen tatsächlich für die klinische Symptomatik verantwortlich sind. Im klinischen Verlauf entwickeln die Patienten trotz Absetzen des auslösenden Agens über Tage oder Wochen schubweise weitere und neue Organbeteiligungen und schwere Allgemeinsymptome. Hohes Fieber kann über Wochen persistieren mit Peaks, die an infektiöse Ursachen denken lassen [22]. Die Abgrenzung zu echten Virusinfektionen ist schwierig, wobei das Vorliegen einer Eosinophilie hilfreich ist. In Hinblick auf die Beteiligung innerer Organe ist neben den erwähnten schweren und häufigen Hepatitis und interstitiellen Nephritis auch eine Myocarditis, Pneumonitis/Pleuritis, Enterocolitis (mit intestinalen Blutungen), ein Hämophagozytose Syndrom, Parotitis, limbische Enzephalitis sowie das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion zu nennen. Im langfristigen Verlauf fällt eine Häufung von Autoimmunerkrankungen oder Autoantikörperproduktion noch Monate nach Abheilung des DRESS/DIHS auf, u. a. Typ 1-Diabetes mellitus, autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, sklerodermiforme Hautveränderungen, ähnlich der GvHD und Lupus erythematoses. Auch hier wird ein Zusammenhang mit den Reaktivierungen der Viren der Herpesgruppe angenommen, die die Autoimmunreaktionen triggern könnten [22].

#### Drug fever

Fieber kann das einzige Symptom einer Hypersensitivitätsreaktion auf Medikamente sein, oft vergesellschaftet mit Myalgien und Kopfschmerzen. Der Pathomechanismus ist unklar, diskutiert werden physikalische Faktoren, Pyrogene oder Immunkomplexe. Typische

Auslöser sind Antibiotika, Zytostatika, Sulfonamide, Antidepressiva und viele andere [6, 26]. Andererseits kann Fieber ein Begleitsymptom jeder schweren Hypersensitivitätsreaktion sein, insbesondere ist es ein diagnostisches Kriterium bei der AGEP.

## Zusammenfassung

Neben den genannten häufigen Arzneimittelreaktionen gibt es weitere, seltene klinische Manifestationen von Hypersensitivitätsreaktionen, insbesondere an der Haut, die vollständig aufzuführen den Rahmen sprengen würde. Als grosse Nachahmerin anderer Erkrankungen sollte aber bei jeder unklaren klinischen Situation auch an die Möglichkeit einer Medikamenten-Allergie gedacht werden.

Im Akutfall ist neben dem schnellen Absetzen jeglicher möglicher Auslöser und einer symptomatischen Therapie vor allem die genaue Dokumentation der Chronologie, des klinischen Verlaufs, der Morphe und sämtlicher eingenommener oder zugeführter Medikamente, auch der vom Patienten selbstständig eingenommenen und der Phytotherapeutika wichtig, um eine spätere allergologische Aufarbeitung und Abklärung zu ermöglichen.

### *Drug allergies: clinical presentation and red flags*

*In theory, all medicines can elicit allergic reactions. However, there are large differences in the frequency and clinical presentation of these reactions. Antibiotics, antiepileptic agents and NSADs trigger allergic reactions most frequently. The risk of drug allergy and of a complicated clinical course depends on the individual degree of immune activation, the dose, duration of*

*treatment, route of administration, patient sex as well as HLA-traits, which are increasingly being identified. This article presents the commonest types of immune-mediated drug-related hypersensitivity reactions and discusses red flags which are associated with a complicated clinical course.*

## Literatur

- Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Genninetta T, Keller M, Yerly D. Drug Hypersensitivity Reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin N Am* 2010; 94: 645–664.
- Pichler WJ. Drug hypersensitivity: classification and relationship to T cell activation. In: Pichler WJ, editor. *Drug hypersensitivity*. Basel (Switzerland): Karger; 2007; p. 168–89.
- Scherer K, Bircher AJ. Danger Signs in Drug Hypersensitivity. *Med Clin N Am* 2010; 94: 681–689.
- Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (4): 773–86.
- Kowalski ML, Makowska JS. Aspirin-exacerbated respiratory disease. An update on diagnosis and management. *Allergy Clin Immunol Int* 2006; 18 (4): 140–9.
- Bircher AJ, Scherer K. Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Med Clin N Am* 2010; 94: 711–25.
- Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59 (11): 1153–60.
- Scherer K, Bircher JA. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5 (1): 15–21.
- Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A, Dewachter P, Guéant JL, Rodriguez Guéant RM, Mouton-Faivre C, Ring J, Romano A, Sainte-Laudy J, Demoly P, Pichler WJ; ENDA; EAACI interest group on drug hypersensitivity. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005; 60 (2): 150–8.
- Hyson C, Stadler M. Cross sensitivity of skin rashes with antiepileptic drugs. *Can J Neurol Sci* 1997; 24 (3): 245–9.
- Lee AY. Fixed drug eruptions. Incidence, recognition and avoidance. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1 (5): 277–85.
- Shiohara T, Mizukawa Y. Fixed drug eruption: the dark side of activation of intraepidermal CD8+ T cells uniquely specialized to mediate protective immunity. *Chem Immunol Allergy* 2012; 97: 106–21.
- Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical features, diagnosis, etiology, and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015 Jul; 13 (7): 625–45.
- Arnold AW, Hausermann P, Bach S, Bircher AJ. Recurrent flexural exanthema (SDRIFE or baboon syndrome) after administration of two different iodinated radio contrast media. *Dermatology*. 2007; 214 (1): 89–93.
- Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis*. 2004 Nov-Dec; 51 (5–6): 297–310.
- Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001 Mar; 28 (3): 113–9.

17. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, Mockenhaupt M, Fagot JP, Roujeau JC. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007 Nov; 157 (5): 989 – 96.
18. Harr T, French L. Severe cutaneous adverse reactions: acute generalized exanthematous pustulosis, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. *Med Clin N Am* 2010; 94: 727 – 42.
19. Mockenhaupt M. Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen. *Hautarzt* 2014; 65: 415 – 23.
20. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003; 139: 33 – 6.
21. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Schneck J, Roujeau JC, Flahault A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 35 – 44.
22. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral involvement and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin N Am* 2010; 94: 743 – 59.
23. Bocquet H, Martine B, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms DRESS). *Semin Cutan ed Surg* 1996; 15 (4): 250 – 7.
24. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007; 156 (5): 1083 – 4.
25. Kano Y, Hirahara K, Sakuma K, Shiohara T. 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* 2006; 155 (2): 301 – 6.
26. Johnson DH, Cunha BA. Drug Fever. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10 (1): 85 – 91.

#### Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Kathrin Scherer Hofmeier  
Abteilung Allergologie  
Klinik für Dermatologie  
Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4  
4031 Basel  
kathrin.scherer@usb.ch