

## Schwere Hautreaktionen auf Medikamente

L. Arlettaz, E. Dayer, Zentralinstitut (ZIWS), Spital Wallis, Sitten

### SCARs = Severe Cutaneous Adverse Reactions

Das Akronym **SCAR** wurde in den 1980er Jahren zur Definition von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut vom verzögerten Typ auf Medikamente vorgeschlagen (DRESS, SJS/TEN et AGEP) [1]. Diese Reaktionen implizieren eine zelluläre Immunantwort vom verzögerten Typ. Die Klinik einer jeden SCAR hängt von der Beteiligung der verschiedenen Subtypen von Lymphozyten, den T-Effektorzellen ab [2].

### DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndrom)

**Klinik:** die allergische Reaktion beginnt **3 bis 6 Wochen** nach dem Beginn der verursachenden Behandlung mit Fieber, gefolgt von Ausschlag, einer Verschlechterung des Allgemeinzustands, mit Hepatitis +/- Nephritis, etc. In der Mehrzahl der Fälle liegt eine Eosinophilie vor. Der Hautausschlag kann einem „klassischen“ makulopapulösen Hautausschlag entsprechen, wobei in 30 % der Fälle die Schleimhaut betroffen ist und/oder ein Ausschlag im Gesichtszentrum, verbunden mit einem Gesichtsoedem. Die Mortalität liegt bei fast 10 % (Leberbeteiligung) [3].

**Immunologie:** beteiligt sind vor allem Lymphozyten, die Zytokine sezernieren, die chemisch anziehend für Eosinophile wirken (IL4, IL5 usw.)

In Tabelle 1 sind die (nicht validierten) **diagnostischen Kriterien** dargestellt.

1	Ausschlag, der mehr als 3 Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem Medikament auftritt
2	die klinischen Symptome setzen sich 2 Wochen nach Absetzen des Medikaments fort
3	Fieber (>38° C)
4	ALAT >100 E/L oder Befall eines anderen Organs (zum Beispiel interstitielle Nephritis)
5	Abnorme Leukozytenwerte (mindestens einer): a. Leukozytose (> 11x10 <sup>9</sup> /L) b. atypische Lymphozytose (> 5 %) c. Eosinophilie (> 1,5x10 <sup>9</sup> /L)
6	Adenopathien
7	Reaktivierung des Herpesvirus HHV-6

Typischer Fall von DRESS bei 7 Kriterien. Atypisch, bei 1 bis 5 Kriterien.

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für DRESS/DIHS

**Behandlung:** sofortiges Absetzen aller potenziell ursächlichen Behandlungen. Steroide werden in einer Dosis von 1 mg/kg/T vorgeschlagen, die dann allmählich über mehrere Wochen (3-6 Monate) ausgeschlichen werden. Es besteht ein Risiko für ein Rezidiv beim Absetzen der Behandlung, was wahrscheinlich mit einer viralen Reaktivierung zusammenhängt (HHV-6), was für das DRESS typisch ist.

Um das ursächliche Medikament zu finden, müssen allergologische Tests durchgeführt werden. Das verantwortliche Medikament darf dann lebenslang nicht mehr verwendet werden.

### SJS/TEN (Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse)

**Klinik:** Beginn der Symptome **7 bis 21 Tage** nach Behandlungsbeginn mit fiebrigem Zustand, gefolgt von erythematösen Läsionen am Rumpf und im Gesicht. Die Schleimhäute sind fast immer betroffen. Innert weniger Stunden werden die Läsionen nekrotisch mit Hautablösungen. Je nach Ausmass der Hautablösungen spricht man von SJS (< 10 %) oder TEN (> 30 %) [4].

**Immunologie:** beteiligt sind vor allem zytotoxische T-Lymphozyten (Granzyme, Perforin usw.)

**Die Diagnose wird** klinisch gestellt. **Die Behandlung** impliziert das sofortige Absetzen aller verdächtigen Medikamente. Die Patienten benötigen meist eine intensive Unterstützung. Steroide scheinen wenig hilfreich, ausser in nicht schwerwiegenden Fällen. IVIG in sehr hohen Dosen (3-4 g/kg) können helfen. Die Mortalität hängt von mehreren Faktoren ab, bei TEN liegt sie bei über 30 %.

### AGEP (akute generalisierte exanthematische Pustulose)

**Klinik:** Die Symptome zeigen sich rasch nach der Einführung des ursächlichen Arzneimittels (**1-3 Tage**), in Form von Fieber, rasch gefolgt von tendenziell schmerzhaftem Hautausschlag mit Ödem. Anschliessend tritt eine Vielzahl von millimetergrossen Pusteln auf.

**Die Diagnose wird** klinisch gestellt. **Die Behandlung** impliziert das sofortige Absetzen aller möglicherweise ursächlichen Medikamente. Die Erscheinung ist im Prinzip selbstbegrenzend und dauert etwa 15 Tage an, wobei topische Behandlungen zum Einsatz kommen (Aufweichungsmittel, Dermokortikoide).

### Allergologische Untersuchung

Für die 3 Arten von Reaktion muss eine allergologische Untersuchung durchgeführt werden, um das verdächtige Medikament zu finden, **das unbedingt lebenslänglich vermieden werden muss**. Hauttests sind bei SJS/TEN wegen des Risikos einer Wiederkehr der allergischen Reaktion kontraindiziert. Für DRESS und AGEP werden gelegentlich Hauttests durchgeführt (Patch, IDR). Ansonsten werden In-vitro-Tests eingesetzt, wie LTT (Lymphozytentransformationstests), die für bestimmte Arzneimittel verfügbar sind [3-5].

	DRESS	SJS/TEN	AGEP
<b>Inzidenz</b>	1/1'000 bis 1/10'000 bei anti-epileptischen Behandlungen	1-2 Fälle pro Million Einwohner pro Jahr	1-5 Fälle pro Million Einwohner pro Jahr
<b>Beginn des Ausschlags</b>	3-6 Wochen	1-3 Wochen	1-3 Tage
<b>Dauer des Ausschlags</b>	Mehrere Wochen/Monate	2-3 Wochen	1-2 Wochen
<b>Fieber</b>	+++	+++	+++
<b>Hautläsionen</b>	Makulopapulöser Hautausschlag, Ausschlag im Gesichtszentrum, exfoliative Dermatitis, Blasen, gelegentlich Zielläsionen	Blasen, atypische Zielläsionen und Haut-Schleimhaut-Erosionen, ausgedehnte Nekrose	Gesichtserthem, multiple nicht follikuläre Pusteln, möglicher Schleimhautbefall
<b>ADP/Hepatitis</b>	+++ / +++	- / ++	+ / ++
<b>Sonstige betroffene Organe</b>	Nieren, Lunge, Myokard, Schilddrüse, Darm, selten ZNS	Tubuläre Nephritis, tracheobronchiale Nekrose	Möglich
<b>Neutro/Eosino</b>	↑ / ↑↑↑	↓ / -	↑↑↑ / ↑
<b>Atypische Lymphozytose</b>	↑	-	-
<b>Mortalität</b>	10 %	5-35 %	1-5 %

Tabelle 2: Eigenschaften von SCARs

DRESS	SJS/TEN	AGEP
Antiepileptika • Carbamazepin • Lamotrigin • Phenobarbital • Phenytoin Abacavir Allopurinol Dapson Mexiletin Minocyclin Nevirapin Sulfamethoxazol Sulfasalazin Vancomycin	Allopurinol Antibiotische Sulfonamide Antiepileptika • Carbamazepin • Lamotrigin • Phenobarbital • Phenytoin NSAR Oxicam (Piroxicam) NSAR Arylessigsäure (Diclofenac) Nevirapin Cephalosporine Makrolide Chinolone Tetracycline	Aminopenicilline Antiepileptika NSAR Steroide Diltiazem Hydroxychloroquin Makrolide Pristinamycin Chinolone Sulfonamide Terbinafin
<i>Seltene Fälle für zahlreiche andere Medikamente beschrieben</i>	<i>Seltene Fälle für zahlreiche andere Medikamente beschrieben</i>	<i>Seltene Fälle für zahlreiche andere Medikamente beschrieben</i>

Tabelle 3: Die am häufigsten beteiligten Arzneimittel

### Literatur

Siehe französische Fassung auf der Rückseite.

### Kontaktpersonen

Dr. med. Lionel Arlettaz  
Dr. med. Eric Dayer

lionel.arlettaz@hopitalvs.ch  
eric.dayer@hopitalvs.ch