

Akutes Exanthem – reaktiv oder steckt ein Arzneimittel dahinter?

Differenzialdiagnose allergischer Arzneimittelreaktionen

Tritt ein akuter Hautausschlag auf, gilt es zu klären, ob dieser allergisch bedingt ist. Dies ist nicht nur für die Therapie, sondern auch für die Prognose wichtig, da beispielsweise Arzneimittelallergien lebensbedrohliche Krankheitsbilder darstellen können. Tipps zum differenzialdiagnostischen Vorgehen gab Dr. Mark David Anliker, Münsterlingen/Gossau, auf dem diesjährigen Allergy and Immunology Update (AIU) in Grindelwald.

Akut auftretende, persistierende Hautausschläge, die nicht eindeutig einem Kontaktekzem oder einer Urtikaria zuzuordnen sind, können viele Ursachen haben. Vor allem interessiert die Frage, ob ein solches Exanthem durch Medikamente verursacht wird. Differenzialdiagnostisch kommen hier vor allem infrage:

- allergische Exantheme, insbesondere durch Arzneimittel ausgelöst
- reaktive Exantheme, ausgelöst durch bakterielle (Staphylokokken) und virale Infektionen
- Hauterkrankungen, die plötzlich auftreten können, zum Beispiel akute Psoriasis
- Exantheme, unabhängig von ihrer Genese, wie das Erythema exsudativum multiforme (EEM).

Bei Verdacht auf schwere kutane Arzneimittelreaktionen werden vor allem unterschieden:

- makulopapulöses Exanthem (MPE)
- DRESS-Syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms);
- akut generalisierte Pustulose (AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis)
- Stevens-Johnson-Syndrom (SJS, auch Erythema multiforme major genannt)
- als schwerste Form die toxisch epidermale Nekrolyse (TEN, auch als Lyell-Syndrom bekannt).

Mit sieben Werkzeugen zur Exanthemdiagnose

Wie findet man nun heraus, ob der Ausschlag allergischer Natur ist und womöglich durch Arzneimittel ausgelöst ist? Hier stehen vor allem sieben «Werkzeuge» zur Verfügung, wie Anliker erläuterte:

- Anamnese
- Blutbild
- klinisches Erscheinungsbild
- zusätzliche Symptome
- Histopathologie
- spezifische Allergietests
- Reexposition.

Ausser der allgemeinen Anamnese sollte bei Verdacht auf ein allergisches Geschehen ausführlich nach Arzneimitteln gefragt werden. Laut Anliker interessiert hier nicht nur der Beginn einer Medikation, sondern auch der Zeitpunkt der letzten Einnahme sowie das erste Auftreten der Hautsymptome – falls möglich auf die Stunde genau.

Gab es Unregelmässigkeiten, zum Beispiel Aussetzer bei der Einnahme einer Dauermedikation? Besonderes Augenmerk ist hierbei auch auf die sogenannten On-and-Off-Medikamente wie Schlaf- und Schmerzmittel zu richten. Wurden in letzter Zeit Kontrastmitteluntersuchungen durchgeführt?

Ebenso sollte explizit nach Infektionen gefragt werden. Leidet der Patient selbst an viralen oder bakteriellen Infektionen wie Herpes oder Angina? Bestehen weitere (chronische) Infektionen, insbesondere im HNO-Bereich, gastrointestinal oder im Urogenitaltrakt? Hatte der Patient Kontakt zu Menschen mit bakteriellen oder viralen Erkrankungen?

In der Labordiagnostik sollten neben dem allgemeinen auch ein Differenzialblutbild sowie die Leber- und Nierenwerte und das CRP bestimmt werden. Bei entsprechendem Verdacht sollte auch eine Serologie zum Beispiel auf HIV oder Treponema pallidum erfolgen.

Bei der klinischen Untersuchung ist vor allem darauf zu achten, wo sich der Ausschlag befindet und wo er begann. Man sollte auch in den Hautfalten (axillär, inguinal, genital, perianal) nachschauen. Sind die Schleimhäute betroffen? Gab es vor dem akuten Exanthem schon Hauterkrankungen oder Läsionen, zum Beispiel eine Intertrigo?

Des Weiteren ist die Form der Läsionen von Bedeutung: Kokardenförmig? Bestehen Bläschen oder Pusteln (bei AGEP können diese auch winzig sein)? Finden sich Petechien, die auf eine Vaskulitis hinweisen würden?

Juckreiz als zusätzliches Symptom weist in der Regel auf ein allergisches Geschehen hin, kann jedoch auch beim durch Staphylokokken ausgelösten Exanthem auftreten. Die Histopathologie gilt als das ultimative Diagnostikum in der Dermatologie. Doch auch durch sie lässt sich nicht immer eine eindeutige Zuordnung des Exanthems in allergisch oder reaktiv bestimmen. Allerdings können mittels histologischer Untersuchungen primäre Hauterkrankungen ausgeschlossen sowie eine TEN zweifelsfrei gesichert werden.

In der Allergiediagnostik sind bekanntlich Hauttests ein unverzichtbares diagnostisches Mittel. Sie sollten auch beim akuten Exanthem mit Verdacht auf Arzneimittelallergie durchgeführt werden – soweit eben möglich. Auch wenn sich nicht immer das auslösende Arzneimittel identifizieren lässt, so können andere mögliche Allergenkandidaten ausgeschlossen werden. Sensitivität und Spe-

zifität der Hauttests sind bewährt bei Betalactam-Antibiotika, Novaminsulfon, Antimykotika und Antikonvulsiva.

Sind Hauttests nicht möglich oder zu riskant, gibt es weitere spezifische Labortests.

Der LTT (Lymphozytentransformationstest) erfasst eine sehr frühe Phase der immunologischen Reaktion (Antigenpräsentation und Antigenerkennung) (1). Der LTT ist vor allem hilfreich, um bestimmte Sensibilisierungen zu bestätigen oder auszuschliessen. Allerdings schwankt hier auch die Zuverlässigkeit bei den verschiedenen Medikamentengruppen – gute Ergebnisse lassen sich bei Betalactam-Antibiotika, Sulfonamiden und einigen NSAR erzielen.

Ein weiterer Labortest ist der BAT (Basophilen-Aktivierungstest), der bei Soforttypreaktionen (Typ I) oder pseudoallergischen Reaktionen empfohlen wird. Er schliesst eine diagnostische Lücke bei unklaren oder schwierigen Fällen, bei denen sich Diskrepanzen zwischen Anamnese und In-Vivo-/vitro-Diagnostik ergeben haben. Weiterhin stellt er eine Testalternative für Patienten dar, bei denen eine Hauttestung aus unterschiedlichen Gründen (z.B. bei hochgradiger Sensibilisierung mit Gefahr von Schockfragmenten bei der Testung) nicht möglich ist (1).

Spezifische IgE-Analysen sollten erfolgen, wenn immer Betalactam-Antibiotika oder Cephalosporine involviert sind.

Provokationstests sind erforderlich, wenn der Auslöser einer Arzneimittelüberempfindlichkeit durch Anamnese, Hauttest und In-vitro-Untersuchungen nicht mit Sicherheit identifiziert werden kann. Nach Anlikers Erfahrungen sind allerdings bis zu 80 Prozent der vermuteten Arzneimittelallergien nicht reproduzierbar. Daher empfiehlt der Dermatologe negative Reexpositionstests, das heisst die Identifizierung von verträglichen Präparaten, bei denen eine allergische Reaktion unwahrscheinlich ist (1).

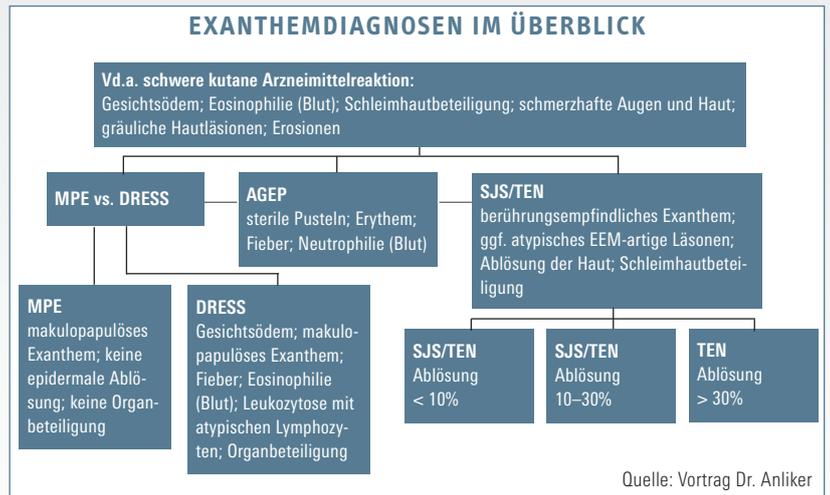
Exanthemdiagnosen – von harmlos bis gefährlich

Die erhobenen Befunde sind nicht immer leicht den verschiedenen Differenzialdiagnosen zuzuordnen, zumal die Übergänge fließend sind. Dennoch ist es wichtig, möglichst früh eher harmlose Situationen von den potenziell lebensbedrohlichen zu unterscheiden.

➤ **Allergisches (Arzneimittel-)Exanthem:** Nach Anlikers Erfahrung treten Arzneimittelexantheme nach ein bis drei Tagen auf, wenn bereits eine Sensibilisierung stattgefunden hat; bei Kontrastmitteln kann sich der Ausschlag auch schon nach sechs Stunden bilden. Beim erstmaligen Auftreten kommt es in der Regel nach 7 bis 10 Tagen zum Exanthem.

Das Arzneimittelexanthem hat seine Prädilektionsstellen vor allem in den Hautfalten (axillär) und an den Innenseiten der Extremitäten. Es beginnt auch gern inguinal, perianal und gluteal. Histopathologisch finden sich eine Dyskeratose, ein Einstrom von Neutrophilen in der Epidermis sowie vermehrt Eosinophile direkt unterhalb der Epidermis.

➤ **Reaktives Exanthem bei Infektionen:** Dieses tritt, im Unterschied zum Arzneimittelexanthem, hauptsächlich an den Aussenseiten der Extremitäten, an den Rumpffseiten sowie im Genick und an den Schultern auf. Eine palmo-plantare Beteiligung findet sich überwiegend in dieser Gruppe. Bei Reaktionen auf Viren, Streptokokken, Gonokokken und Meningokokken treten auch häufig eine Vasculitis und Petechien auf. Das histopathologische Bild



zeigt bei bakteriellen Reaktionen ein ähnliches Bild wie bei einer Kontaktdermatitis und – anders als beim allergischen Geschehen – eine Beteiligung tieferer Hautschichten. Viral bedingte Exantheme spielen sich hauptsächlich an den äusseren Seiten der Extremitäten, am Torso und an den Hand- und Fussflächen ab, sie zeigen auch häufig petechiale Elemente. Histopathologisch finden sich reaktive Lymphozyten mit und ohne Vasculitis, praktisch niemals Eosinophile.

Geben Anamnese und weitere Symptome entsprechenden Anhalt auf eine virale Erkrankung, können Laborwerte wie Monozytose und Lymphopenie (manchmal auch die Erhöhung der Leberwerte) den Weg zur Diagnose weisen; hier lohnt auch die Überprüfung einer Serokonversion.

Reaktive Exantheme aufgrund bakterieller Infektionen breiten sich nicht so schnell wie Arzneimittelexantheme aus. Bei Infektionen mit Staphylokokken oder Streptokokken kann es zum Schälen der Handflächen und Fusssohlen kommen. Die Biopsie zeigt eine verstärkte Vesikulation und Eosinophile in tieferen Hautschichten. Das bakteriell bedingte Exanthem tritt besonders häufig bei Patienten auf, die gerade eine Operation an einem entzündeten Organ hinter sich haben, beispielsweise am Darm oder am Urogenitaltrakt. Ebenso gefährdet sich Patienten, deren rezidivierende Entzündungen mit Antibiotika behandelt werden (z.B. Sinusitis, Zystitis).

Patienten mit staphylokokkenbedingtem reaktivem Exanthem haben häufig chronische Unterschenkelgeschwüre oder chronische Dermatitis mit aufgekratzter Haut. Der Ausschlag ist papuloversikulär oder makulopapulär und betrifft nicht nur die Streckseiten, sondern auch die Periorbitalregion. Histopathologisch finden sich eine Vasculitis und Eosinophile in den tieferen Hautschichten. Ein positiver IgE-Test auf Staphylokokken-Enterotoxin A, B oder C verhilft hier zur Diagnose.

➤ **Hauterkrankungen mit schnellem Beginn:** Einige Hauterkrankungen können sich sehr schnell entwickeln (bis hin zur Erythrodermie), wobei sich ähnliche Hautsymptome ausbilden wie bei arzneimittelbedingten Exanthen. Solche Erkrankungen imitieren können unter anderem die akute Psoriasis, die seborrhoische Dermatitis, Pityriasis rubra pilaris, das Sezary-Syndrom (T-Zell-Lymphom) und die hypereosinophile Dermatose. Ein plötzlicher Beginn sowie eine symmetrische Ausbreitung finden sich beim Lupus erythematoses und beim präbullösen Pemphigoid. Trotz der typischen klinischen Symptome kann hier nur die Histopathologie die Diagnose sichern.

SCORTEN – PROGNOSTISCHE FAKTOREN UND PUNKTESKALA:

Prognostische Faktoren	Punkte
Alter > 40 Jahre	1
Puls > 120/Min.	1
Karzinom (hämatologische Tumoren)	1
Betroffenes Körperteil am Tag 1 > 10%	1
Serum Harnstoff (< 10 mmol/l)	1
Serum Bikarbonat (< 20 mmol/l)	1
Serum Glukose (< 14 nmol/l)	1

SCORTEN-Punkteskala	Mortalitätsrate (%)
0–1	3,2
2	12,1
3	35,8
4	58,3
> 4	> 90

► **Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN):** Die TEN ist eine schwere Maximalvariante einer Arzneimittelreaktion, die durch eine großflächige Ablösung der Haut sowie der Schleimhäute, schwere systemische Begleitscheinungen und durch eine hohe Mortalität gekennzeichnet ist (1). Eine frühe Beteiligung der Schleimhäute und multifforme Läsionen im Hautniveau ohne Doppellinie sprechen für eine sich anbahnende TEN. Weitere Hinweise sind laut Anliker eine überwärmte Haut, eine Beteiligung der Stirn und das Ablösen der Haut durch Reiben. Der Schnellschnitt zeigt eindeutige Merkmale wie eine weiträumige Nekrose der Basalzellschicht der Epidermis, praktisch ohne Entzündungszeichen.

Nachweislich lösen verschiedene Medikamente wie Cotrimoxazol und andere Sulfonamide, Antiepileptika, Allopurinol (wahrscheinlich die häufigste Ursache), Oxicam, Psychopharmaka, Antikonvulsiva (z.B. Phenytoin und Phenobarbital), Serotonin-Wiederaufnahmehemmer eine TEN aus (1). Anliker betonte allerdings, dass praktisch jedes Arzneimittel Ursache einer TEN sein könne.

Die Letalität beträgt etwa 20 bis 25 Prozent. Intensivmassnahmen sind notwendig. Die Hautveränderungen heilen meist ohne Narben ab. Von Bastuji-Garin et al. wurde ein Score erarbeitet, der eine prädiktive Aussage zur Mortalität erlauben soll: die SCORTEN-Skala (SCORE of the Toxic Epidermal Necrosis, siehe Tabelle) (2).

► **Stevens-Johnson Syndrom (SJS),** auch Erythema multifforme major genannt, ist definiert durch eine meist ge-

neralisierte, jedoch stammbetonte Verteilung von roten Flecken und Plaques, teilweise kokardenartig, die konfluieren und auf denen Blasen und Hautablösungen entstehen (1). Da es fließende Übergänge zwischen SJS und TEN gibt, wird das SJS als Krankheit definiert, bei der die Hautablösungen < 10 Prozent der Körperoberfläche ausmachen. Bei Hautablösung zwischen 10 und 30 Prozent wird eine Übergangsform SJS/TEN definiert. Bei Hautablösung > 30 Prozent wird die Diagnose TEN gestellt. SJS, SJS/TEN und TEN werden als eine Entität mit unterschiedlicher Expressivität und Ausprägung aufgefasst, wobei alle klinischen Varianten durch hämorrhagischen, erosiven Schleimhautbefall gekennzeichnet sind (1).

► **Erythema exsudativum multiforme (EEM):** Es ist nicht ganz einfach, das EEM von anderen durch Arzneimittel ausgelösten Effloreszenzen zu unterscheiden. Typisch für das EEM sind kokardenförmige erhabene Läsionen mit einem Doppelring. Auch wenn klassische Medikamente (Sulfonamide, Penicillin) als Auslöser definiert sind, wird in den meisten Fällen der Ausschlag durch eine Herpes-simplex-Infektion ausgelöst. Der Ausschlag tritt exakt zwei Wochen nach der Herpesinfektion auf, so Anliker.

► **DRESS-Syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms):** Dieses Syndrom ist im deutschen Sprachraum auch als Hypersensitivitätssyndrom bekannt. Klinisch handelt es sich um eine schwer verlaufende Erkrankung mit Haut- und Organveränderungen, überwiegend ausgelöst durch Medikamente, vor allem Allopurinol, Phenytoin, Dapson, Sulfonamide, Minocyclin oder Strontiumranelat.

In der Regel kommt es nach 2 bis 6 Wochen, laut Anliker in Einzelfällen auch bis zu 16 Wochen, nach Einnahme von auslösenden Medikamenten zu einem generalisierten, makulo-papulösen, lichenoiden oder multiformen, unter Umständen auch hämorrhagischen (etwa 10%) Exanthem, das sich zur Erythrodermie ausweiten kann. Das Exanthem tritt bevorzugt in den Hautfalten auf. Die Hautsymptome sind begleitet von einer erheblichen Störung des Allgemeinzustands: hohes Fieber (> 80%), Hepatopathie (> 70%), Nephropathie (50%), pulmonale Beteiligung (31%) und Lymphadenopathie. Bei etwa 15 Prozent kann es auch zu einer Herzbeteiligung kommen, daher und wegen der schweren Allgemeinsymptome sollte ein kardiovaskuläres Monitoring erfolgen, so Anliker.

► **AGEP (Akute Generalisierte Pustulose):** Im Zusammenhang mit Infekten und/oder Medikamenteneinnahme auftretendes, akutes, generalisiertes, häufig febriles, nicht folliculäres, pustulöses Exanthem. Die Erscheinungsform ist relativ einheitlich, und das Exanthem tritt überwiegend am Rumpf auf. Nach 24 Stunden finden sich am Brustkorb meist Pusteln, wie Anliker berichtete. Der Ausschlag geht stets mit markanter Leukozytose und Neutrophilie einher. Das histopathologische Bild ist laut Anliker eindeutig: Es zeigt einen Einstrom von Neutrophilen in einer pistolenartigen Formation in allen Schichten der Epidermis und unter oder im Stratum corneum.

Angelika Ramm-Fischer

Referenzen:

1. Altmeyer P: Die Online Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Umweltmedizin. www.enzyklopaedie-dermatologie.de
2. Bastuji-Garin S et al. (2000) SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 115: 149–153.

Quelle: Workshop «Allergy consultation for skin rash» am Allergy and Immunology Update (AIU), 6. Februar 2016 in Grindelwald.



Take Home Messages

- Eine falsche Diagnose bei Arzneimittelallergie kostet unnötig und führt zu Verzögerung bei der Therapie.
- Reaktive Exantheme entstehen aufgrund von chronischen oder rezidivierenden bakteriellen oder viralen Infektionen sowie bei Operationen und rufen die Hyperreaktivität der Haut gegen die Erreger hervor.
- Die Histopathologie kann nicht unterscheiden zwischen einer Arzneimittelallergie und anderen Hautreaktionen (Ausnahme sind AGEP, SJS und TEN)
- Indikatorstellen für ein reaktives Exanthem sind die Aussenseiten der Extremitäten. Die Hautfalten (Achselhöhlen, Leiste, Kniekehlen) sind in der Regel nicht betroffen.
- Indikatorstellen für allergisch bedingte Arzneimittelreaktionen sind die Hautfalten wie Achselhöhlen, Leiste, Pobacken sowie die Innenseiten der Extremitäten.