

Update zur Medikamentenallergie

Schwere Hautreaktionen und ihre besonders verdächtigen Auslöser

Genetische Marker können neuerdings zur Prävention schwerer Hautreaktionen auf Arzneimittel herangezogen werden. Bei der Beurteilung der verschiedenen schweren Hautreaktionen mit Blasenbildung, Pustelbildung oder systemischer Organbeteiligung sind fundierte Kenntnisse der am meisten verdächtigen Auslöser und der üblicherweise beobachteten Latenzzeiten gefragt. In gewissen Situationen kann eine Desensibilisierung bei Medikamentenallergie erwogen werden. Darüber sprachen Experten an der Tagung DDG KOMPAKT 2012 in Berlin.

Prof. Dr. Hans Merk, Universitäts-Hautklinik, RWTH, Aachen, ging auf neue Entwicklungen ein, die in Richtung einer personalisierten Medizin verlaufen. Aufgrund genetischer Marker ist es möglich geworden, die medikamentöse Therapie so zu wählen, dass schwere bullöse Hautreaktionen vermieden werden. Als wesentliche genetische Marker für das Risiko schwerer bullöser Arzneimittelreaktionen wurden in den letzten Jahren HLA-Assoziationen nachgewiesen. Bei bestimmten ethnischen Gruppen sind diese genetischen Marker mit dem Auftreten der schweren allergischen Hautreaktionen assoziiert.

Bei Kaukasiern, die mit Abacavir behandelt werden, kommen schwere bullöse Hautreaktionen fast ausschließlich bei Patienten mit dem HLA-Allel B*5701 vor. Deshalb ist eine entsprechende HLA-Bestimmung vor dem Einsatz von Abacavir erforderlich. Bei Kaukasiern, die Carbamazepin erhielten, wurde eine Assoziation von bullösen Hautreaktionen und von Hypersensitivitätssyndrom mit dem HLA-Allel A*3101 festgestellt (1). Die Prävalenz dieses Allels beträgt in Nordeuropa 2 bis 6 Prozent. Bei vorhandenem HLA-Allel A*3101 nahm das Risiko von Carbamazepin-Hypersensitivitätssyndrom in einer Studie von 5 auf 26 Prozent zu (1). Carbamazepin wird als Antiepileptikum und zur Behandlung der Trigeminusneuralgie und bei bipolarer Störung eingesetzt. Aktuell werde diskutiert, ob vor dem Einsatz von Carbamazepin eine HLA-Bestimmung nötig ist, sagte der Referent. Zu den allergischen Reaktionen kommt es, weil Medikamente wie Abacavir oder Carba-

mazepin sich in besonders günstiger Weise an die entsprechenden HLA-Proteine binden, um dann T-Lymphozyten zu aktivieren.

Welche Medikamente lösen häufig schwere Hautreaktionen aus?

Prof. Dr. Maja Mockenhaupt, Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen, Universitäts-Hautklinik, Universitäts-Klinikum, Freiburg i. Br., berichtete über häufige Auslöser von schweren, lebensbedrohlichen Arzneimittelreaktionen, die einen stationären Klinikaufenthalt erforderlich machen. In der Regel treten diese Reaktionen im ersten Behandlungszyklus auf, allerdings nicht bereits nach der ersten Tablette. Es können 3 Gruppen von schweren Reaktionen unterschieden werden:

- Blasenbildende Reaktionen: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Generalisiertes bullöses fixes Arzneiexanthem (GBFDE = generalized bullous fixed drug eruption)
- Pustelbildende Reaktionen: Akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP)
- Systemische Reaktionen: Hypersensitivitätssyndrom, heute als DRESS bezeichnet (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

SJS und TEN haben die gleiche Ätiologie und Pathogenese und unterscheiden sich nur durch die unterschiedlich starke Ausprägung. Auf einem konfluierenden, fleckigen Exanthem entstehen Blasen, die ebenfalls konfluieren. Die grossflächige Hautablösung, die sich bildet, beträgt bei SJS weniger als 10 Prozent der Körperoberfläche, bei TEN mehr als 30 Prozent. Zusätzliche hämorrhagisch-erosive Schleimhautveränderungen können sehr schmerzhaft sein und zu Verklebungen und Verwachsungen führen. Besonders problematisch ist eine Beteiligung der Augen, die manchmal langwierige Folgeschäden hervorruft. Es steht kein spezifischer Laborparameter zur Verfügung, der bei der Sicherung der Diagnose helfen könnte. Die Hautbiopsie zeigt histologisch eine subepidermale Spaltbildung und eine Nekrose des Blasendaches.

Dasselbe histologische Bild ist auch bei GBFDE vorhanden. Dabei handelt es sich um eine ausgedehnte multi-lokuläre Form des fixen Arzneiexanthems. Die Reaktion, die meist bei alten Patienten vorkommt, ist weniger schwer, und die Prognose ist deutlich besser als bei SJS/TEN. Die Auslöser von SJS/TEN und GBFDE sind

teilweise unterschiedlich. In Deutschland ist Cotrimoxazol der häufigste Auslöser von GBFDE. Die Expositionszeit bis zu den ersten Symptomen beträgt oft nur Stunden bis wenige Tage.

Aufgrund von epidemiologischen Studien wurde für eine Reihe von Medikamenten ein hohes Risiko hinsichtlich der Auslösung von SJS/TEN errechnet (Tabelle 1).

SJS/TEN – Arzneimittel mit hohem Risiko (hochverdächtige Auslöser)

- Nevirapin
- Lamotrigin
- Phenytoin
- Allopurinol
- Sulfasalazin
- Phenobarbital
- Carbamazepin
- Oxicam-NSAID
- Sulfamethoxazol
- andere antibakterielle Sulfonamide

(nach Prof. Dr. Maja Mockenhaupt)

Tabelle 1: Besonders verdächtige Medikamente bei SJS oder TEN.

Ein deutlich weniger stark erhöhtes Risiko besteht bei verschiedenen Antibiotika und bei nichtsteroidalen Antirheumatika vom Phenyllessigsäure-Typ (z.B. Diclofenac). Kein erhöhtes Risiko wurde bei einer langen Liste häufig eingesetzter Medikamente festgestellt (z.B. Betablocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Diuretika, orale Antidiabetika, Insulin, nichtsteroidale Antirheumatika vom Propionsäure-Typ wie Ibuprofen). In der multinationalen Fall-Kontroll-Studie EuroSCAR, die das Risiko verschiedener Medikamente in Europa untersuchte, betrug die Latenz zwischen dem Start der Medikamenteneinnahme und dem Beginn der Reaktion 4 bis 28 Tage. Weil oft alte Patienten betroffen sind, die gleichzeitig viele verschiedene Medikamente einnehmen, ist es manchmal trotz detaillierter Medikamentenanamnese schwierig, das verantwortliche Medikament zu identifizieren.

Bei der AGEP treten – begleitet von Fieber – akut zahlreiche sterile, nicht-follikuläre Pusteln auf, die konfluieren können. Nach wenigen Tagen kommt es zur Desquamation. Oft wird der Zusammenhang mit Arzneimitteln nicht erkannt. Die Letalität beträgt etwa 4 Prozent. Im Labor ist eine Leukozytose mit Neutrophilie feststellbar. Zur Bestätigung der Diagnose werden Pustelausstrich und Hautbiopsie herangezogen. Die Hauptauslöser von AGEP (Tabelle 2) sind fast durchwegs andere Medikamente als die Hauptauslöser von SJS/TEN. Einzig die antibakteriellen Sulfonamide sind sowohl bei AGEP als auch bei SJS/TEN Hauptauslöser. Es gibt zwei unterschiedliche Zeitfenster bis zur AGEP-Reaktion. Sie tritt bereits kurze Zeit nach dem Einsatz von Antibiotika

AGEP – Arzneimittel mit hohem Risiko (hochverdächtige Auslöser)

- Aminopenicilline
- Pristinamycin
- Chinolone
- antibakterielle Sulfonamide
- Diltiazem
- Terbinafin
- (Hydroxi-)Chloroquin

(nach Prof. Dr. Maja Mockenhaupt)

Tabelle 2: Besonders verdächtige Medikamente bei AGEP.

und antibakteriellen Sulfonamiden auf (Latenz nur 1 bis 2 Tage). Bei den übrigen hochverdächtigen Auslösern (Diltiazem, Terbinafin, Chloroquin) betrug die Latenz dagegen 11 Tage (EuroSCAR-Studie). Nach 2 bis 6 Monaten ist der Epikutantest häufig positiv.

Die DRESS-Reaktion beginnt meist mit einem Exanthem (morbilliform, papulös, purpuriform, urtikariell, ekzematös, vesikulös). Typischerweise ist das Gesicht Betroffener geschwollen, die Haut ist gerötet, ödematös, entzündlich infiltriert und juckt manchmal stark. Es ist aber nicht die Haut, die das eigentliche Problem ausmacht, sondern die Organbeteiligung (Hepatitis, interstitielle Pneumonitis, Herzentzündung, Muskelentzündungen). Es kommt auch zu Blutbildveränderungen (Eosinophilie, atypische Lymphozyten) und zu Schwellungen mehrerer Lymphknotenstationen. Pathophysiologisch spielen bei DRESS auch Virusreaktivierungen – besonders der Herpesvirus-Gruppe – eine wichtige Rolle. Die Histologie ist bei DRESS diagnostisch nicht eindeutig und dient mehr dem Ausschluss anderer Erkrankungen. Aufgrund der europäischen RegiSCAR-Studie ist die Letalität von DRESS glücklicherweise niedrig (2 Prozent).

Manche der Auslöser von DRESS sind bereits bei SJS/TEN in der Liste der hochverdächtigen Medikamente anzutreffen, z.B. Carbamazepin und Allopurinol, die zusammen bei 120 DRESS-Patienten 38 Prozent der Reaktionen auslösten. Bei der Auslösung von DRESS ist – z.B. nach Therapiebeginn mit Carbamazepin – im Vergleich zu SJS/TEN eine noch längere Latenz von 2 bis 6 Wochen feststellbar.

Desensibilisierung bei Medikamentenallergien

Dr. Kathrin Scherer, Klinik für Dermatologie, Abteilung Allergologie, Universitätsspital Basel, wies auf die Möglichkeit hin, bei einem unersetzbaren oder, verglichen mit Alternativen, wesentlich effektiveren Medikament eine Toleranz zu induzieren. Kontraindiziert ist die Toleranzinduktion aber bei schweren Hypersensitivitätsreaktionen vom verzögerten Typ, z.B. SJS/TEN, AGEP oder DRESS. Die Desensibilisierung bei Medikamentenallergien kommt als risikoreiche, empirische Therapieoption in Betracht bei:

- Anaphylaxie
- Unkomplizierte, leichte bis mittelschwere Reaktionen vom verzögerten Typ (makulo-papulöses Exanthem, fixes Arzneimittelexanthem)

Durch schrittweise Wiedereinführung des medikamentösen Antigens in kleinen Dosen zu festgelegten Zeitpunkten wird eine Toleranz erreicht, welche die Verabreichung der vollen therapeutischen Dosen ermöglicht. Die Toleranz bleibt aber nur vorübergehend bestehen, nur solange der Patient kontinuierlich mit dem Medikament behandelt wird. Weil die Toleranz bei Therapieunterbrüchen wieder verloren geht, muss z.B. bei wiederholten Chemotherapiezyklen jeweils erneut Toleranz induziert werden.

Alfred Lienhard

Redaktioneller Bericht ohne Sponsoring

Referenzen:

1. McCormack M et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *New England Journal of Medicine* 2011; 364: 1134–1143.