

Kapitel 4.8 Schwere Arzneimittelreaktionen der Haut (SJS, TEN, GBFDE, AGEP, HSS/DRESS)

von <[Maja Mockenhaupt](#)>

Inhalt

- 4.8.1 Einleitung**
- 4.8.2 Klinisches Bild und Diagnosekriterien der verschiedenen Reaktionen**
 - 4.8.2.1 Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) / Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)
Konsensusdefinition von SJS und TEN
 - 4.8.2.2 Generalisiertes bullöses fixes Arzneiexanthem (GBFDE)
 - 4.8.2.3 Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Diagnosekriterien für AGEP
 - 4.8.2.4 Hypersensitivitätssyndrom (HSS) / "drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms" (DRESS)
Diagnosekriterien für HSS/DRESS
- 4.8.3 Maßnahmen zur Diagnosesicherung und Differenzialdiagnosen**
 - 4.8.3.1 Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) / Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)
Differenzialdiagnosen von SJS und TEN
 - 4.8.3.2 Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Differenzialdiagnosen von AGEP
 - 4.8.3.3 Hypersensitivitätssyndrom (HSS) / "drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms" (DRESS)
Differenzialdiagnosen von HSS/DRESS
- 4.8.4 Ätiologie**
 - 4.8.4.1 SJS, TEN und GBFDE
 - 4.8.4.2 AGEP
 - 4.8.4.3 HSS/DRESS
- 4.8.5 Pathogenetische Überlegungen**
 - 4.8.5.1 SJS, TEN und GBFDE
 - 4.8.5.2 AGEP
 - 4.8.5.3 HSS/DRESS
- 4.8.6 Therapeutische Maßnahmen**
 - 4.8.6.1 Therapie von SJS, TEN und GBFDE
 - 4.8.6.2 Therapie von AGEP
 - 4.8.6.3 Therapie von HSS/DRESS
- 4.8.7 Prognose und mögliche Folgeschäden**
 - 4.8.7.1- SJS, TEN und GBFDE
 - 4.8.7.2 AGEP
 - 4.8.7.3 HSS/DRESS
- 4.8.8 Zusammenfassende Überlegungen**

4.8.1 Einleitung

Schwere Arzneimittelreaktionen der Haut schließen das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) wie auch deren Übergangsform, das generalisierte bullöse fixe Arzneiexanthem (GBFDE), die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und das Hypersensitivitätssyndrom (HSS) ein,

welches auch "drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms" (DRESS) genannt wird. Insgesamt sind diese schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen selten, wobei nur für SJS und TEN verlässliche Inzidenzzahlen vorliegen, die zwischen 1,5 und 1,8 pro eine Million Personen pro Jahr schwanken (Mockenhaupt, Norgauer 2001). Die Inzidenz von AGEP wurde mit ca. 1 bis 5 Fällen pro eine Million Einwohner pro Jahr angegeben (Sidoroff 2007), während es für DRESS noch keine verlässlichen epidemiologischen Zahlen gibt. Die genannten Reaktionsformen unterscheiden sich nicht nur in ihrem klinischen Bild, sondern auch hinsichtlich der auslösenden Arzneimittel, ihrer Prognose und Behandlung. Die Sicherung der Diagnose ist daher vorrangig und umfasst neben der exakten klinischen Untersuchung die Durchführung einer Probebiopsie der Haut sowie bestimmte Laboruntersuchungen bei Verdacht auf AGEP und HSS/DRESS. Da es sich um arzneimittelinduzierte Reaktionen handelt, muss zudem das auslösende Agens rasch ermittelt und abgesetzt werden. Dann kommen therapeutische Interventionen zum Tragen, die je nach Reaktionsform supportive und symptomatische Maßnahmen oder systemische immunmodulierende Therapien beinhalten.

4.8.2 Klinisches Bild und Diagnosekriterien der verschiedenen Reaktionen

4.8.2.1 Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)

Das SJS und die TEN, welche früher auch „medikamentöses Lyell-Syndrom“ genannt wurde, weisen Erytheme mit Übergang in eine zum Teil ausgedehnte Blasenbildung auf, ähnlich einer großflächigen zweitgradigen Verbrennung. Gleichzeitig liegen erosive Schleimhautveränderungen vor, die in erster Linie die Mundhöhle, die Lippen, die Konjunktiven und das Genitale betreffen, aber auch Nasen-, Anal- oder Bronchialschleimhaut einschließen können (Abb. 1, Abb. 2).



Abb. 1: Mundschleimhauterosionen wie sie bei SJS, TEN aber auch EEMM vorkommen



Abb. 2: Ausgeprägte Augenbeteiligung wie sie bei SJS, TEN aber auch EEMM vorkommt

SJS und TEN gehen mit Fieber und oft ausgeprägtem Krankheitsgefühl einher (Mockenhaupt und Norgauer 2001). Wegen des Vorliegens kokardenförmiger Hautveränderungen und ähnlicher Histologie werden SJS und TEN traditionell in das Spektrum des Erythema exsudativum multiforme (EEM) eingeordnet. Die Majorform des Erythema exsudativum multiforme (EEM majus; EEMM), welche mit erosiver Schleimhautbeteiligung einhergeht wie sie sich bei SJS und TEN findet, wurde oftmals mit SJS gleichgesetzt. Es konnte aber gezeigt werden, daß EEMM und SJS sich nicht nur im klinischen Bild, sondern vor allem hinsichtlich ihrer auslösenden Faktoren unterscheiden. Während SJS und TEN überwiegend durch Arzneimittel ausgelöst werden, sind die Ursachen des EEMM in erster Linie Infekte und Infektionen (Auquier-Dunant 2002).

Konsensusdefinition von SJS und TEN

Die Konsensusdefinition stützt sich auf die Beschreibung der Effloreszenzen in den Originalpublikationen über EEM, SJS und TEN sowie auf das Ausmaß an Blasenbildung bezogen auf die Körperoberfläche (KOF) (Bastuji-Garin 1993).

Bei den Einzeleffloreszenzen werden sogenannte **typische Kokarden** ("Schießscheiben-Läsionen"), welche aus zwei konzentrischen Ringen um ein erythematöses Zentrum bestehen und gegenüber der übrigen Haut klar abgegrenzt sind, von atypischen Kokarden unterschieden (Abb. 3).



Abb. 3: Typische Kokarden beim Erythema exsudativum multiforme majus (EEMM)

Dabei sind **atypische erhabene Kokarden** weniger scharf begrenzt, weisen einen weniger klaren zonalen Aufbau auf und imponieren infiltriert.

Bei den **atypischen flachen Kokarden** fehlt das tastbare Ödem und auf kokardenähnlichen Erythemen findet sich häufig eine zentrale Blase. Bei den Maculae fehlt die Kokardenstruktur weitgehend, doch entwickeln sich auf ihnen ebenfalls Blasen.

Das SJS ist durch eine stammbetonte bzw. generalisierte Verteilung von eher atypischen Kokarden und Maculae gekennzeichnet, welche ebenso wie die auf ihnen entstehenden Blasen konfluieren. Die Hautablösung beschränkt sich dabei auf weniger als 10% der KOF (Abb. 4). Der größte Prozentsatz an Hautablösung mit mehr als 30% liegt bei der TEN mit Maculae vor (Abb. 5), wogegen sich bei der sehr seltenen Form der TEN auf großflächigen Erythemen (ohne Vorkommen kleiner konfluierender Flecke) der erosive Anteil auf wenig über 10% der KOF beschränkt. Eine klare Abgrenzung zwischen SJS und TEN ist kaum möglich, zumal eine zunächst limitiert erscheinende Hautablösung rasch voranschreiten kann. Daher wurde eine SJS/TEN-Übergangsform mit Blasen und Erosionen zwischen 10% und 30% der

KOF definiert (Tab.1). SJS, SJS/TEN-Übergangsform und TEN werden als eine Krankheitsentität von verschieden schwerer Ausprägung betrachtet, wobei sich hämorrhagisch-erosive Veränderungen der Schleimhäute bei fast allen Fällen finden (Bastuji-Garin 1993).



Abb. 4 (links): Konfluierende Maculae und atypische Ko-karden mit Blasenbildung beim SJS



Abb. 5 (unten): Großflächige Hautablösung bei der TEN

4.8.2.2 Generalisiertes bullöses fixes Arzneiexanthem (GBFDE)

Das generalisierte bullöse fixe Arzneiexanthem (generalized bullous fixed drug eruption; GBFDE) kann klinisch, aber nicht histologisch von SJS und TEN unterschieden werden. Beim GBFDE imponieren meist bis zu hühnereigroße, bräunlich livide Flecke, auf denen schlaffe Blasen entstehen. Die Blasenbildung beträgt meist nur wenige Prozent der KOF und zwischen den großen Blasen bestehen große Areale intakter Haut (Abb. 6). Allerdings kann es bei wiederholtem Auftreten des GBFDE zu immer ausgedehnteren Hautablösungen und damit auch zu einem schweren Krankheitsbild kommen. Eine erosive Schleimhautbeteiligung besteht selten, und dann in eher bledem Ausmaß. Fieber und Krankheitsgefühl fehlen meist, und die Patienten befinden sich in einem deutlich besseren Allgemeinzustand als Patienten mit SJS oder TEN. In den meisten Fällen lässt sich anamnestisch eine meist lokalisierte Reaktion im Sinne eines Fixen Arzneiexanthems eruieren (Mockenhaupt und Norgauer 2001).



Abb. 6: Große, klar abgegrenzte Blasen beim GBFDE

4.8.2.3 Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Bei der AGEP treten sehr rasch großflächige Erytheme mit Dutzenden von kleinen, nicht folliculären Pusteln, vor allem im Bereich der Körperfalten und großen Beugen auf (Abb. 7). Die Reaktion weist nur selten eine Schleimhautbeteiligung auf, die dann meist gering ausgeprägt ist. Akut tritt meist hohes Fieber auf und im Blutbild zeigt sich eine Neutrophilie. Im Verlauf kommt es zu einer charakteristischen postpustulösen Desquamation (Abb. 8) (Roujeau, Bioulac-Sage 1991).

Diagnosekriterien für AGEP

Die wichtigsten Diagnosekriterien der AGEP sind:

Klinisch:

- Mehrere Dutzend von kleinen, meist nicht folliculär gebundenen Pusteln auf einem ausgedehnten ödematösen Erythem

- Fieber (38°C), erhöhte Neutrophilenzahl im peripheren Blut ($7 \times 10^9/l$), akutes Auftreten
- Spontane Abheilung der Pusteln in weniger als 15 Tagen mit charakteristischer Schuppung

Histologisch:

- Spongiforme subkorneale und/oder intraepidermale Pusteln und perivaskuläre Infiltrate mit Neutrophilen bei einem Ödem der papillären Dermis.

Diese Kriterien werden im Rahmen eines differenzierteren Bewertungssystems genutzt, wobei die morphologischen Kriterien als „typisch“, „vereinbar mit“ und „ungenügend“ eingestuft werden. Beim klinischen Verlauf wird hingegen zwischen „Vorliegen“ und „Nichtvorliegen“ unterschieden. Entsprechend werden Plus- oder Minuspunkte vergeben, die die Einordnung eines potentiellen AGEP-Falles als „sicher“, „wahrscheinlich“, „möglich“ oder „ausgeschlossen“ erlauben (Tab. 2) (Sidoroff 2001).



Abb. 7: Dutzende, nicht-follikuläre Pusteln auf erythematösem Grund bei AGEP

Abb. 8: Postpustulöse Desquamation bei AGEP

4.8.2.4 Hypersensitivitätssyndrom (HSS)/"drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms" (DRESS)

Die Bezeichnung Hypersensitivitätssyndrom (HSS) für eine mit Beteiligung innerer Organe einhergehenden Arzneimittelreaktion der Haut wurde sehr lange - und wird z.T. bis heute - sehr uneinheitlich gebraucht. Es finden sich viele Synonyme, die meist das vermutete auslösende Arzneimittel im Namen tragen, wie z.B. Allopurinol-HSS, Dapson-Syndrom oder Antikonvulsiva-HSS. Zudem wurden Begriffe wie Mononukleose-ähnliche Erkrankung oder febriles mukokutanen Syndrom einge-

führt. Klinisch fallen beim HSS eine oft diffuse Rötung der Haut mit entzündlicher Infiltration und Schuppung auf (Abb. 9), während bei den inneren Organen häufig Leber, Niere, Lunge und Herz betroffen sind. Daneben finden sich Lymphknotenvergrößerungen in verschiedenen Körperarealen. Zur besseren Beschreibung des Krankheitsbildes wurden die Begriffe „Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)“ sowie „Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)“ anstelle von Hypersensitivitätssyndrom vorgeschlagen, wobei sich die Bezeichnung DRESS in Europa durchzusetzen scheint (Bocquet 1996, Shiohara 2007).



Abb. 9: Entzündlich-infiltriertes Exanthem bei DRESS

Diagnosekriterien für HSS/DRESS

Die wichtigsten Diagnosekriterien des DRESS sind:

- Exanthem der Haut (unspezifisch, mit Desquamation abheilend)
- Hämatologische Auffälligkeiten wie Eosinophilie ($\geq 1,5 \times 10^9/l$) und/oder das Vorliegen atypischer Lymphozyten im peripheren Blutbild (ähnlich wie bei Mononukleose)
- Systemische Beteiligung im Sinne von Lymphknotenvergrößerungen (über 2cm im Durchmesser) oder Hepatitis (Transaminasewerte mehr als 2-fach erhöht), interstitielle Nephritis, interstitielle Pneumonie und Karditis.

Zur Diagnose von HSS sollten mindestens drei der genannten Kriterien vorliegen.

Das Exanthem ist unspezifisch und im Rahmen der Abheilung kommt es oftmals zu einer ausgeprägten Desquamation. Manchmal wird die Reaktion von einer Cheilitis sowie von Rachenrötung und diskreten Mundschleimhauterosionen begleitet. Pathologische Leber-, Nieren- und sonstige Laborwerte bestehen für mehrere Tage und sind nicht nur transient vorhanden. Neben den o.g. Blutbildveränderungen kann es zur Thrombozytopenie und zur Hämoglobin-Erniedrigung kommen. Lymphknotenvergrößerungen liegen in mindestens zwei verschiedenen Lokalisationen vor. Bei

den Organmanifestationen überwiegen interstitielle Entzündungen (Niere, Lunge). Auch finden sich Arthralgien und Myositiden, u.a. Myokarditis. Zudem wird, vor allem in Japan, eine Reaktivierung von Humanem Herpesvirus 6 (HHV6) im Zusammenhang mit HSS/DRESS beobachtet (Shiohara 2007). Da noch unklar ist, ob diese Virusreaktivierung tatsächlich eine ursächliche Rolle spielt, wird sie im diagnostischen Bewertungssystem bislang nicht berücksichtigt. Bei diesem werden - ähnlich wie bei AGEP - Plus- und Minuspunkte vergeben, die schließlich zur Diagnose eines „möglichen“, „wahrscheinlichen“ oder „sicheren“ Falls von HSS/DRESS führen oder ein solches ausschließen. Dieses Bewertungssystem ist relativ streng und grenzt HSS/DRESS von anderen Arzneimittelreaktionen ab (Tab. 3) (Kardaun 2007).

4.8.3 Maßnahmen zur Diagnosesicherung und Differenzialdiagnosen

4.8.3.1 Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)

Die Verdachtsdiagnose einer schweren Arzneimittelreaktion der Haut wird primär klinisch gestellt, zumal spezifische Laborparameter nur begrenzt zur Verfügung stehen. Zu Beginn der Erkrankung ist die Einordnung des Exanthems bei SJS und TEN oftmals schwierig, vor allem wenn noch keine Schleimhautbeteiligung vorliegt. Auch wenn bereits Blasen und Erosionen der Haut vorhanden sind, lässt sich kaum abschätzen, ob das Maximum der Reaktion bereits erreicht ist, oder ob die Hautablösung weiter voranschreitet.

Das Auslösen des Nikolski-Phänomens kann hilfreich sein und wird als positiv gewertet, wenn sich die geschädigte Oberhaut verschieben lässt. Um möglichst schnell die Höhe der epidermalen Spaltbildung zu bestimmen und damit zwischen SJS/TEN und Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) zu unterscheiden, kann mit dem sog. Tzanck-Test eine exfoliative Zytologie durchgeführt werden. Beim SSSS finden sich breite epitheliale Zellen mit einer kleinen Kern-Zytoplasma-Relation, wohingegen sich bei der TEN kuboidale Zellen mit großer Kern-Zytoplasma-Relation nachweisen lassen. Verlässlicher für die rasche Differenzierung zwischen SSSS und TEN ist die Schnellschnittdiagnostik eines Kryostatpräparates. Dabei weist das entnommene Blasendach beim SSSS eine subkorneale Spaltbildung auf, bei der TEN dagegen eine tiefer liegende Spaltbildung im Stratum spinosum. Dennoch ist eine Probebiopsie zur konventionellen Histologie unerlässlich. Bei SJS/TEN, wie auch bei GBFDE, zeigt diese nekrotische Keratinozyten, die in disseminierter Verteilung vorliegen oder aber zu einer kompletten Nekrose der Epidermis führen. Daneben findet sich eine Vakuolisierung der Basalmembranzzone bis hin zur subepidermalen Spalte. In der oberen Dermis imponiert ein perivaskuläres, lymphohistiozytäres Infiltrat, in dem auch eosinophile Granulozyten vorkommen (Rzany 1996). Falls differenzialdiagnostisch autoimmunologische bullöse Dermatosen in Betracht gezogen werden, sollte eine Immunfluoreszenzuntersuchung erfolgen. Spezifische Laborparameter zur Diagnosesicherung von SJS, SJS/TEN-Übergangsform oder TEN existieren nicht.

Differenzialdiagnosen von SJS und TEN

Die wichtigste Differenzialdiagnose des Stevens-Johnson-Syndroms ist das Erythema exsudativum multiforme majus (EEMM), bei welchem sich typische oder atypische erhabene Kokarden vorwiegend im Bereich der Extremitäten bei gleichzeitigem Vorliegen einer erosiven Schleimhautbeteiligung finden (Abb. 3). Häufig werden die Minor- wie auch die Majorform des EEM durch akute oder rezidivierende Eruptionen von Herpes simplex induziert. Auch Mykoplasmenpneumonien, sonstige Infekte der oberen Luftwege, Grippe und grippale Infekte kommen als Auslöser des EEMM in Frage. Somit gelten EEM und EEMM nicht als kutane Arzneimittelreaktionen, weshalb sie vom SJS unterschieden werden sollten. Dies gilt auch für untypische Formen des EEMM bei Kindern und Jugendlichen, die typische Kokarden und/oder atypische „Riesenkokarden“ in stammbetonter oder generalisierter Verteilung aufweisen (Auguier-Dunant 2002, Mockenhaupt und Norgauer 2001).

Zu den weiteren Differenzialdiagnosen des SJS gehören makulöse und vesikulöse Exantheme verschiedener Genese, wobei gerade bei Kindern eine Reihe von Virusexanthenen mit einer Schleimhautbeteiligung einhergeht. Arzneimittlexantheme, die manchmal einen multiformen, kokardenförmigen Aspekt haben, keine Schleimhauterosionen aufweisen und histologisch abgrenzbar sind, sollten ebenfalls in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden (Ziemer 2007).

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen der Toxisch epidermalen Nekrolyse sind das Generalisierte bullöse fixe Arzneiexanthem (generalized bullous fixed drug eruption; GBFDE) und das Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS), früher auch staphylogenes Lyell-Syndrom genannt. Das klinische Bild von GBFDE unterscheidet sich von SJS/TEN, wie bereits oben beschrieben, und das Nikolski-Phänomen auf gesunder Haut ist bei GBFDE negativ. Der histologische Befund einer aus einem blasigen Areal entnommenen Probebiopsie erlaubt jedoch keine Unterscheidung.

Im Gegensatz zum fleckigen, konfluierenden Exanthem bei SJS und TEN findet sich beim SSSS ein großflächiges, zum Teil in eine Erythrodermie übergehendes Erythem. Das Nikolski-Phänomen ist häufig positiv, die Hautablösung aber sehr oberflächlich. Die Histologie beim SSSS weist eine intraepidermale, subkorneale Blasenbildung auf. Eine Schleimhautbeteiligung ist beim SSSS nur diskret vorhanden. Das SSSS ist insgesamt deutlich seltener als SJS/TEN und zeigt eine unterschiedliche Altersverteilung mit einem Altersgipfel im Kleinkindesalter und einem im Erwachsenenalter (Mockenhaupt 2005).

Daneben müssen autoimmunologisch bedingte blasenbildende Erkrankungen wie der Pemphigus vulgaris und das Bullöse Pemphigoid, aber auch bullöse phototoxische Reaktionen als mögliche Differenzialdiagnosen von SJS und TEN in Betracht gezogen werden. Ebenso sind ausgeprägte Arzneimittlexantheme sowie Erythrodermien differenzialdiagnostisch zu erwägen. Vor allem die großflächige Abschuppung bei der exfoliativen Dermatitis kann manchmal mit der epidermalen Hautablösung bei TEN verwechselt werden. Bei der AGEP kann es durch Konfluieren der Pusteln zur intraepidermalen Hautablösung kommen, die ein positives Nikolski-Phänomen vortäuscht. Sowohl bei AGEP als auch bei HSS/DRESS können vereinzelt kokardenartige Hautveränderungen und leichte Schleimhautläsionen auftreten, die v.a. zu Beginn der Reaktion den Verdacht auf ein SJS nahe legen.

4.8.3.2 Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Das gemeinsame Auftreten von Fieber, Leukozytose und Pusteln wird häufig als akute schwere Infektionskrankheit fehldiagnostiziert, weshalb die betroffenen Patienten nicht selten auf eine infektiologische Station eingewiesen werden. Daher sollte immer ein Pustelabstrich durchgeführt werden, um mögliche infektiöse pustelbildende Erkrankungen auszuschließen. Zudem sollte ein Differentialblutbild bestimmt werden, um die Neutrophilie im peripheren Blutbild zu erkennen. Zum Ausschluss anderer nicht erregerbedingter pustulöser Hauterkrankungen sollte immer eine Probiopsie entnommen werden.

Bei AGEP zeigt die Histologie typischerweise spongiforme subkorneale und/oder intraepidermale Pusteln, ein oft ausgeprägtes Ödem der papillären Dermis und perivaskuläre Infiltrate mit neutrophilen Granulozyten und Exozytose von einigen eosinophilen Granulozyten. Vaskulitische Veränderungen und/oder einige Einzelzellnekrosen von Keratinozyten können vorhanden sein. Psoriatische Veränderungen wie Akanthose und Papillomatose liegen nicht vor (Roujeau, Bioulac-Sage 1991, Sidoroff 2001).

Differenzialdiagnosen von AGEP

Eine ganze Reihe von Dermatosen kann mit pustulösen Veränderungen einhergehen, wovon sich viele relativ leicht von der AGEP unterscheiden lassen. Dies gilt vor allem für Hauterkrankungen mit folliculärer Pustelbildung, wie z.B. bakterielle Follikulitis, Furunkulose, Akne, akneiforme Pusteln, aber auch lokalisierte pustulöse Kontaktdermatitis, Dermatophyteninfektionen, Pyoderma vegetans, Varizellen, Impetigo, impetiginisiertes Ekzem, Sweet-Syndrom, Erythema necrolyticum migrans oder SSSS. Bei einigen Erkrankungen wie z.B. der Psoriasis pustulosa generalisata (vom Zumbusch-Typ) hingegen gestaltet sich die Unterscheidung schwierig. Letztergenannte tritt in der Regel bei Patienten mit positiver Psoriasisanamnese auf und entwickelt sich langsam. Histologisch sind hierbei Zeichen der Psoriasis erkennbar. Beim Sneddon-Wilkinson-Syndrom liegen charakteristischerweise größere Pusteln mit Hypopyonformation vor, die sich ebenfalls nicht so schnell und akut entwickeln wie die Pusteln bei AGEP.

4.8.3.3 Hypersensitivitätssyndrom (HSS)/"drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms" (DRESS)

Die Hautveränderungen bei HSS/DRESS sind eher unspezifisch und können sehr variabel sein.

Histologisch findet sich ein lymphozytäres Infiltrat, das entweder dicht und diffus oder superfiziell und perivaskulär betont ist. Eosinophile können vorkommen, fehlen aber häufig. Ebenso kann ein dermales Ödem vorliegen oder auch nicht. Manchmal fällt ein bandförmiges Infiltrat von atypischen Lymphozyten mit Epidermotropismus auf, der an eine Mycosis fungoides erinnert. In einem Differentialblutbild, ggf. per Hand ausgezählt, kann das Vorliegen von Eosinophilie und atypischen Lymphozyten im peripheren Blut nachgewiesen werden. Leber- und Nierenwerte sollten mehrfach abgenommen werden, um eine mögliche Organbeteiligung zu erkennen (Bocquet 1996). Bei HSS/DRESS sind die Lebertransaminasen mehr als 2-fach, alkalische Phosphatase und Kreatinin mehr als 1,5-fach erhöht. Weiterhin sollten CK, CK-MB, Troponin und LDH bestimmt werden, die ebenfalls bei entsprechender muskulärer und kardialer Beteiligung deutlich erhöht sein können. Neben den La-

borwerten können Sonographie und Röntgen-Thorax-Aufnahme ggf. auch Organbiopsien (z.B. aus Leber oder Niere) helfen, die Organbeteiligung bei HSS/DRESS zu verifizieren. Man nimmt an, daß die Hypereosinophilie die vorwiegend interstitiellen Entzündungen der verschiedenen inneren Organe hervorruft (Kardaun 2007).

Differenzialdiagnosen von HSS/DRESS

Ist die Hautmanifestation das erste klinische Zeichen von HSS/DRESS, wird man z.B. ein makulöses oder makulopapulöses Arzneimittelexanthem in Betracht ziehen. Bestehen pustulöse Läsionen kann man an eine AGEP denken. Je nach Infiltration der Haut muss das Vorliegen eines Lymphoms bzw. Pseudolymphoms diskutiert werden. Abhängig davon, welche Symptome oder pathologischen Befunde im Vordergrund stehen, müssen idiopathisches Hypereosinophiliesyndrom, angioimmunoplastische Lymphadenopathie und weitere hämatologische Erkrankungen differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden.

Auch an akute, nicht selten mit einem Exanthem einhergehende Virusinfektionen sollte gedacht werden, vor allem wenn eine Leberbeteiligung vorliegt (z.B. EBV, CMV, HAV, HBV und Influenza). Es gibt zudem arzneimittelinduzierte Leberschädigungen, die als Begleitreaktion ein leichtes Exanthem aufweisen können, aber nicht als DRESS einzustufen sind. Andererseits gilt es zu bedenken, daß viele Arzneimittelexantheme mit leichter Beteiligung innerer Organe, vor allem mit Leber- und Nierenwerterhöhung einhergehen können.

4.8.4 Ätiologie

4.8.4.1 SJS, TEN und GBFDE

Die Risikobewertung von Arzneimitteln zur Auslösung von schweren blasenbildenden Hautreaktionen stützt sich in erster Linie auf klinisch-epidemiologische Daten, denn es gibt kein in-vivo- oder in-vitro-Testverfahren, welches das auslösende Agens von SJS und TEN sicher identifizieren könnte. Hauttestungen wie z.B. Epikutantestungen und Reexpositionstestungen mit dem vermuteten Auslöser sind häufig negativ verlaufen. Im Einzelfall basiert die Identifizierung des auslösenden Arzneimittels vor allem auf dem Zeitintervall zwischen Beginn der Einnahme des Arzneimittels und Beginn der schweren Hautreaktion, welches meist bei etwa 1-3 Wochen liegt. Zudem spielt eine Rolle, ob das verdächtige Arzneimittel als Auslöser schwerer Hautreaktionen bekannt ist. Eine zwischen 1997 und 2001 durchgeführte europäische Fall-Kontrollstudie konnte die bereits früher beschriebenen hohen Risiken zur Auslösung von SJS und TEN für folgende Substanzen bestätigen:

- Allopurinol (Halevy 2008)
- Antibakterielle Sulfonamide
- Nichtsteroidale Antirheumatika vom Oxicamtyp
- Verschiedene Antiepileptika (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin). (Mockenhaupt 2008)

Folgende neuere Arzneimittel konnten als Risikofaktoren für SJS und TEN identifiziert werden:

- Das Antiepileptikum Lamotrigin
- Der Non-Nucleosidische Reverse-Transkriptaseinhibitor (NNRTI) Nevirapin (Mockenhaupt 2008).

Während das Risiko für Lamotrigin etwa dem der o.g. anderen Antiepileptika vergleichbar ist, liegt das Risiko zur Auslösung von SJS und TEN bei Nevirapin deutlich höher als bei anderen zur HIV-Therapie eingesetzten Substanzen. In Mitteleuropa sind etwa 5% der SJS/TEN-Patienten mit HIV infiziert, doch weder die HIV-Infektion noch andere Infektionen scheinen ein unabhängiger Risikofaktor für SJS und TEN zu sein (Fagot 2001).

Während es sich bei SJS und TEN in der Regel um den ersten Einnahmezyklus eines Arzneimittels handelt, also keine vorherige Sensibilisierung vorliegt, lässt sich beim GBFDE fast immer ein entsprechendes, wenn auch weniger ausgeprägtes Vorereignis, meist auf dasselbe Arzneimittel eruieren. Bei genauer Anamnese kann man häufig erfahren, dass die erste Einnahme des Arzneimittels gut vertragen wurde und erst die erneute Einnahme zur Unverträglichkeitsreaktion führte, die bei wiederholter Einnahme ausgeprägter verlaufen kann. Als häufigster Auslöser des GBFDE konnte in Deutschland Cotrimoxazol identifiziert werden, wobei die zeitliche Latenz zwischen Einnahmebeginn und Beginn der Hautreaktion oft nur mehrere Stunden bis wenige Tage beträgt (unveröffentlichte Daten des Dokumentationszentrums schwerer Hautreaktionen (dZh)).

4.8.4.2 AGEP

In der o.g. europäischen Fall-Kontrollstudie wurden folgende Substanzen als Auslöser von AGEP ermittelt:

- Aminopenicilline
- Chinolone
- Makrolide
- Diltiazem
- Antimalariamittel wie (Hydroxy)-Chloroquin.

Während in Deutschland Amoxicillin mit dem höchsten relativen Risiko für AGEP einhergeht, ist dies in Frankreich das nur dort zugelassene Makrolidantibiotikum Pristinamycin. Die Latenz zwischen Beginn der Arzneimittelleinnahme und Beginn der Hautreaktion beträgt meist nur wenige Tage (Sidoroff 2007). Einzelne Fallberichte von AGEP liegen auch für antibakterielle Sulfonamide und Terbinafin vor. Somit unterscheidet sich das Spektrum der medikamentösen Auslöser von AGEP deutlich von dem für SJS und TEN. Bei AGEP wurden Epikutantestungen mit dem verdächtigen Auslöser teilweise mit Erfolg durchgeführt und können daher zur Verifizierung des auslösenden Arzneimittels herangezogen werden (Buettiker 2006).

4.8.4.3 HSS/DRESS

Für HSS/DRESS liegen derzeit noch keine zuverlässigen epidemiologischen Daten zu den ätiologischen Faktoren vor. In Fallberichten und Fallserien werden allerdings am häufigsten folgende Substanzen angegeben:

- Aromatische Antikonvulsiva wie z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital .

Daneben gibt es zahlreiche Berichte über HSS/DRESS nach Einnahme von

- Minocyclin
- Allopurinol
- Thalidomid
- Sulfonamiden

Zudem wird diskutiert, dass Virusreaktivierung eine wichtige Rolle bei der Entstehung, evtl. auch bei rezidivierendem Verlauf oder Persistenz von HSS/DRESS spielt (Shiohara 2007). Noch ist aber nicht sicher geklärt, ob die Reaktivierung von HHV6 und anderen Mitgliedern der humanen Herpesvirusfamilie Teil des Krankheitsbildes selbst ist oder als Komplikation interpretiert werden sollte.

4.8.5 Pathogenetische Überlegungen

4.8.5.1 SJS, TEN und GBFDE

SJS und TEN werden als immunologisch mediierte Reaktionsformen angesehen, wobei immunhistochemisch in der Dermis $CD4^+$ -Zellen, in der Epidermis $CD8^+$ -Zellen überwiegen. Daher fasst man diese schweren Hautreaktionen als T-Zell-vermittelte Reaktionen auf, vergleichbar einer Graft-versus-Host(GvH)-Krankheit. Die akute Nekrose der Keratinozyten bei SJS und TEN wird dabei auf einen ausge dehnten apoptotischen Prozess zurückgeführt. Zytotoxische T-Zellen können Apoptose initiieren, verstärkt durch das Freisetzen von Perforinen und Zytokinen, wie z.B. Tumornekrosefaktor (TNF) $-\alpha$. Weiterhin wird angenommen, daß Proteine wie FAS-Antigen (CD 95) und P55 TNF- α -Rezeptor die Apoptose in Keratinozyten fördern (Nassif 2004). Kürzlich wurde nachgewiesen, dass die Konzentration von Granulysin in der Blasenflüssigkeit von Patienten mit SJS/TEN eng mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert (Chung 2008).

Weiterhin wurde nachgewiesen, dass bei Patienten mit SJS/TEN eine genetische Prädisposition vorliegen muss, die spezifisch für bestimmte Arzneimittel ist und starke ethnische Unterschiede aufweist. So konnte z.B. der hochsignifikante Zusammenhang zwischen Carbamazepin-induziertem/-er SJS bzw. TEN und HLA-B*1502 bei Han-Chinesen bei europäischen Patienten nicht bestätigt werden. Bei Allopurinol-induziertem/-er SJS bzw. TEN hingegen konnte HLA-B*5801 sowohl bei Han-Chinesen als auch bei Europäern nachgewiesen werden (Hung 2005, Lonjou 2008). SJS und TEN sind offenbar sehr arzneimittelspezifische Reaktionsformen, d.h. ein bestimmter genetisch prädisponierter Patient reagiert nur auf ein spezifisches Arzneimittel mit SJS/TEN. Dieses sollte er zur Sicherheit meiden, auch wenn frühere Testreihen bei Reexposition nur in etwa 10% (im Gegensatz zu GBFDE) zu einer erneuten Reaktion führten.

Beim GBFDE ist aber nicht nur mit einer positiven Reaktion bei Reexpositionstestung zu rechnen, sondern auch Epikutantestungen mit dem verdächtigen Agens sind häufig positiv, v.a. wenn in loco getestet wird, d.h. im Bereich der fixen Arzneimittelexantheme. Dies scheint auf dem Vorliegen residualer T-Zellen (effector memory T-cells) zu basieren (Shiohara 2002).

4.8.5.2 AGEP

Auch AGEP ist eine T-Zell-vermittelte Reaktion, bei der sich immunhistologisch neutrophile (polymorphonukleäre) Leukozyten (PMN) in subkornealen Pusteln finden, die von aktivierten CD4+ and CD8+ Zellen umgeben sind. Die Keratinozyten, wie auch die in die Epidermis einwandernden T-Zellen, exprimieren Interleukin (IL)-8, welches Neutrophile anzieht. Man vermutet, dass arzneimittelspezifische T-Zellen zuerst migrieren, Bläschenbildung induzieren und dann PMN rekrutieren. Diese Interaktion von T-Zellen und PMN lässt sich nicht nur bei AGEP feststellen, sondern auch bei Psoriasis. Dies mag im Vorliegen des Allels HLA-DR-B1*07 begründet sein, welches auch bei Psoriasispatienten vorkommt (Pichler 2002).

4.8.5.3 HSS/DRESS

Auch in der Pathogenese von DRESS scheinen arzneimittelspezifische T-Zellen eine Rolle zu spielen. In Japan wurde zudem die Hypothese aufgestellt, dass die Reaktivierung latenter Herpesviren wie HHV6, HHV7, EBV, ursächlich eine Rolle spielen könnte. Man vermutet, dass die klinischen Symptome durch eine Expansion von virusspezifischen und unspezifischen T-Zellen als Antwort auf die Virusreaktivierung induziert werden. Allerdings ist es oftmals schwierig, den geeigneten Zeitpunkt für den Nachweis der HHV6-IgG-Erhöhung zu finden, weshalb die Virusreaktivierung leicht übersehen werden kann (Shiohara 2007).

In Taiwan wurden nicht nur Patienten mit Allopurinol-induziertem/-er SJS und TEN untersucht, sondern auch Patienten mit DRESS nach Allopurinol-Einnahme. Interessanterweise wiesen beide Patientengruppen dasselbe HLA-Allel auf: HLA-B*5801. Zudem scheinen erweiterte Haplotypen an der Auslösung von DRESS beteiligt zu sein (Hung 2005).

4.8.6 Therapeutische Maßnahmen

4.8.6.1 Therapie von SJS, TEN und GBFDE

Allgemeine Maßnahmen

Da die Pathogenese von SJS und TEN nicht abschließend geklärt ist, beschränkt sich ihre Therapie auf symptomatische und unspezifische Maßnahmen. Arzneimittel, die im Verdacht stehen, die schwere Hautreaktion ausgelöst zu haben, sollten nach Erheben einer detaillierten Medikamentenanamnese abgesetzt werden. Dies sind vor allem Substanzen, die innerhalb von drei Wochen vor Beginn der Hautreaktion neu angesetzt wurden. Wenn die Hautablösung mehr als 30% der Körperoberfläche beträgt, ist es empfehlenswert, die betroffenen Patienten auf eine Intensivstation oder in eine Verbrennungseinheit zu verlegen. Zu den symptomatischen Maßnahmen gehören die Erhöhung der Raumtemperatur auf 30-32°C, die Lagerung auf Metalline-Folie bzw. in einem Luftkissenbett (z.B. Clinitron®) und die intravenöse Flüssigkeitszufuhr mit z.B. Albuminlösung oder isotonomischer Elektrolytlösung entsprechend intensivmedizinischer Behandlungsprotokolle. Dabei sollte bedacht werden, dass

Patienten mit Toxisch epidermaler Nekrolyse einen gegenüber Verbrennungspatienten verminderten Flüssigkeitsbedarf haben, der bei etwa zwei Dritteln bis drei Vierteln des Bedarfs von Verbrennungsoptern liegt. Einige Spezialisten schlagen vor, kolloidale Infusionslösungen zu vermeiden, und empfehlen stattdessen die Infusion von Ringerlösung bis zu einer renalen Ausscheidung von 2ml pro kg Körpergewicht pro Stunde. Um den Proteinverlust zu minimieren, aber auch um eine intestinale Atonie zu vermeiden, ist es ratsam, eine frühzeitige Ernährung über eine Nasensonde zu beginnen. Dabei wird vorgeschlagen, 1500 Kalorien in 1500ml Flüssigkeit in den ersten 24 Stunden zu applizieren; danach sollte sich die Energiezufuhr um etwa 500 Kalorien pro Tag bis zu 4000 Kalorien pro Tag steigern (Roujeau, Chosidow 1991).

Von einer breiten antibiotischen Abdeckung ohne Verdacht auf eine Infektion, d.h. von einer rein prophylaktischen Gabe, sollte man absehen, v.a. weil so Infektzeichen verschleiert werden können. Dagegen sollten Antibiotika gezielt dann eingesetzt werden, wenn Zeichen einer Infektion oder Septikämie vorliegen, wobei die jeweilige Substanz entsprechend der Sensitivität der vorhandenen Erreger auszuwählen ist.

Lokaltherapie

Zur Lokalbehandlung werden v.a. antiseptische Lösungen oder Gele empfohlen, z.B. Octenidin, Chlorhexidin, Silbernitrat. Auf belastete Körperareale kann wirkstofffreie, nicht klebende Netzgaze aufgebracht werden. Aus dermatologischer Sicht ist von der Anwendung sulfonamidhaltiger Externa abzusehen, zumindest wenn die schwere Hautreaktion möglicherweise durch Sulfonamide ausgelöst wurde. Zum Teil noch pralle Blasen können aseptisch eröffnet werden, wobei die nekrotische Epidermis belassen wird, um ein zu starkes Austrocknen der Haut zu verhindern und so die Reepithelisierung zu fördern. Von Verbrennungsmedizinern hingegen wird das Entfernen der nekrotischen Epidermis bevorzugt, welches entweder durch ein silbernitratthaltiges sog. Verbrennungsbad oder durch aggressives Bürstendebridement erfolgt. Letzteres birgt das Risiko der Narbenbildung bei einer ansonsten nicht zur Vernarbung führenden subepidermalen Blasenbildung und sollte daher sehr restriktiv gehandhabt werden. Nach Ablösen der Epidermis wird in Verbrennungseinheiten meist eine sofortige Wundabdeckung mit biologischen Dressings (z.B. Biobrane[®]) vorgenommen.

Für die Behandlung der erosiven Mundschleimhautbeteiligung sind antiseptische Mundspülungen zu empfehlen, während bei betroffenen Lippen dexpanthenolhaltige Salben Linderung verschaffen. Auch für die Behandlung von genitalen oder analen Erosionen kommen antiseptische Lösungen und Cremes aber auch Sitzbäder zur Anwendung. Verklebungen im Bereich der Vulva und des Präputiums sollen hierdurch vermieden werden.

Von besonderer Bedeutung ist die ophthalmologische Betreuung der Patienten mit Augenbeteiligung. Okuläre Schleimhautläsionen wie Konjunktivitis oder Blepharitis erfordern eine tägliche Untersuchung und Behandlung durch einen erfahrenen Augenarzt. Neben antiseptischen oder antibiotischen Augentropfen ist bei vielen Patienten eine konsequente Lidrandpflege oder das Einlegen von Illig-Schalen als Symblepharon-Prophylaxe erforderlich, um mögliche schwere Folgeschäden wie Entropium und Trichiasis zu vermeiden, die langfristig zur Erblindung führen können. Spätere chirurgische Maßnahmen, wie das Lösen von Synechien, sind äußerst problematisch. Auch Schleimhauttransplantate, wie z.B. Konjunktivenersatz durch

Mundschleimhautanteile, oder Transplantate von Limbuszellen können das Problem nicht endgültig lösen.

Systemische immunmodulierende Therapie

Da SJS und TEN als immunologisch vermittelte Unverträglichkeitsreaktionen anzusehen sind, werden häufig Glukokortikosteroide zur Therapie von SJS und TEN eingesetzt. Der Nutzen und das Risiko dieser Behandlung werden weltweit kontrovers diskutiert, ähnlich wie bei anderen immunmodulierenden Therapien einschließlich Cyclophosphamid, Cyclosporin oder intravenösen Immunglobulinen (IVIG). Thalidomid, welches als effektiver TNF- α -Blocker erfolgreich zur Behandlung der GvHD eingesetzt wird, erwies sich in der Therapie von TEN als schädlich und darf für diese Indikation nicht verwendet werden (Wolkenstein 1998). Über den Einsatz neuerer TNF- α -Antagonisten zur Behandlung von SJS und TEN liegen bislang nur Einzelfallberichte vor, die keine zuverlässige Bewertung erlauben. IVIG werden zur Therapie von SJS und TEN eingesetzt, da Antikörper in gepoolten humanen Immunglobulinen in-vitro die FAS-medierte Keratinozytennekrosen blockieren (Viard 1998). Auch hier gibt es widersprüchliche Studienergebnisse, wobei eine Reihe von Patienten mit positivem Krankheitsausgang nach IVIG-Therapie wiederholt in verschiedenen, meist retrospektiven Studien und Fallsammlungen auftauchen (Faye 2005). In einer prospektiven Untersuchung hingegen wurde gezeigt, dass weder die Progression der Erkrankung gestoppt noch die Reepithelisierung gefördert werden konnte. Zudem war die Letalität höher als erwartet, verglichen mit dem zur Evaluierung der Prognose entwickelten SCORTEN (Bachot 2003). Dabei handelt es sich um ein Instrument zur Bewertung des Schweregrades von SJS und TEN, welches innerhalb der ersten Tage im Verlauf der Reaktion angewendet werden sollte. Jeder der sieben unabhängigen Faktoren erhält das gleiche Gewicht, wobei die Überlebenschance für den betroffenen Patienten mit Zunahme der Scorewerte fällt (Tab. 4), (Bastuji-Garin 2000). Eine große retrospektive Untersuchung zur Therapie von SJS und TEN, welche in Frankreich und Deutschland durchgeführt wurde, konnte zeigen, daß Glukokortikosteroide in mittlerer bis hoher Dosierung (100-500mg), initial und kurzzeitig gegeben, den Ausgang der schweren Hautreaktion positiv beeinflussen. Dies konnte für IVIG nicht nachgewiesen werden (Schneck 2008).

Zur Behandlung von ausgedehnten Formen des GBFDE können systemisch Steroide eingesetzt werden, meist ist dies aber nicht notwendig. Die topische Behandlung der lokalisierten Blasen und Erosionen sollte ähnlich wie bei SJS und TEN durchgeführt werden. Gleiches gilt für die manchmal vorliegende, aber vergleichsweise milde Schleimhautbeteiligung. Die wichtigste Maßnahme ist auch hier das Erkennen und Absetzen des auslösenden Arzneimittels.

4.8.6.2 Therapie von AGEP

Zur Therapie der AGEP liegen derzeit keine kontrollierten Studien vor. Die folgenden Ausführungen stützen sich auf klinische Erfahrung, Daten des Dokumentationszentrums schwerer Hautreaktionen (dZh) und publizierte Fallberichte.

Wenn bei der AGEP das auslösende Agens identifiziert und abgesetzt wurde, reicht in der Regel eine symptomatische Behandlung aus, die sich nach dem jeweiligen Krankheitsstadium richten sollte. Im Stadium der Pustelbildung besteht sie in feuchten Umschlägen mit austrocknenden und desinfizierenden, bzw. eine Superinfektion vermeidenden Lösungen, im Stadium der postpustulösen Desquamation hingegen in rückfettenden Externa. Bei sehr ausgedehntem entzündlichem Exanthem können ggf. kurzzeitig systemisch oder auch topisch Steroide eingesetzt werden.

4.8.6.3 Therapie von HSS/DRESS

Zur Therapie von HSS/DRESS liegen ebenfalls bislang keine kontrollierten Studien vor, so dass sich die Empfehlungen auf klinische Erfahrung, Daten des Dokumentationszentrums schwerer Hautreaktionen (dZh) und publizierte Fallberichte stützen.

Im Gegensatz zur AGEP spielt die Organbeteiligung bei HSS/DRESS eine große Rolle, was sich auch auf die Behandlung auswirkt. Es empfiehlt sich eine systemische Steroidtherapie in mittlerer Dosierung, die langsam reduziert werden sollte. Nicht selten kommt es bei raschem Absetzen der Steroide zu einem Wiederaufflammen der Reaktion. Zur Behandlung der Hautveränderungen können pflegende Externa und ggf. topische Steroide eingesetzt werden.

4.8.7 Prognose und mögliche Folgeschäden

4.8.7.1 SJS, TEN und GBFDE

Die Prognose von Patienten mit ausgedehnten bullösen Arzneimittelreaktionen ist insgesamt ungünstig, hängt aber neben dem Ausmaß der Hautablösung wesentlich vom Alter und den bereits bestehenden Krankheiten ab. Dementsprechend ist die Letalität mit ca. 9% für SJS, ca. 29% für SJS/TEN-Übergangsform und ca. 48% für TEN sehr hoch (Daten des Dokumentationszentrums schwerer Hautreaktionen; dZh). Verglichen mit früheren Jahren scheint die Sterberate eher erhöht, was wahrscheinlich auf das höhere Alter der Patienten – in einer älteren Gesamtpopulation – und die damit verbundenen Grunderkrankungen zurückzuführen ist.

Mit Hilfe des o.g. SCORTEN (Tab. 4) lässt sich im Einzelfall eine prognostische Aussage treffen. Im Verlauf von SJS und TEN kann es zu einer Begleithepatitis, einer tubulären Nephritis oder einer tracheobronchialen Mukosabeteiligung kommen, die sich in der Regel relativ rasch zurückbilden.

Während die Hautveränderungen beim SJS und bei der TEN in der Regel narbenlos abheilen, bestehen als Folge der Entzündungsreaktion oft über Monate bis Jahre Hyper- und Hypopigmentierungen der Haut. Dies gilt auch für das GBFDE. Reversibles Effluvium sowie Nagelwachstumsstörungen bis hin zu einem vollständigen Nagelverlust wurden beobachtet. Problematischer sind Verwachsungen im Bereich der Schleimhäute, die zu Strikturen z.B. der Urethra oder des Ösophagus führen können. Die sicherlich gefährlichste, und für den Patienten dramatischste Folgeerscheinung ist die Symblepharonbildung mit Entropium und Trichiasis, die zur Erblindung führen kann. Beim GBFDE sind solche Komplikationen nicht zu erwarten. Hier besteht vielmehr ein großes Risiko, dass der Patient - nicht selten ein älterer Mensch im Altenheim mit rezidivierenden Harnwegsinfekten, der wiederholt z.B. Cotrimoxazol erhält - bei erneuter Einnahme des auslösenden Arzneimittels wieder ein, dann meist schwerer ausgeprägtes GBFDE erleidet.

4.8.7.2 AGEP

Die Prognose der AGEP ist insgesamt gut. Obwohl die meisten Patienten mit AGEP bereits ein höheres Lebensalter aufweisen, liegt die Sterberate unter 5%. Sie heilt zudem ohne langwierige Folgeschäden der Haut und Schleimhäute ab. Eine eventuelle Begleithepatitis bildet sich in der Regel rasch zurück.

4.8.7.3 HSS/DRESS

Bei HSS/DRESS wurden einerseits Erkrankungsformen beobachtet, die sich relativ rasch zurückbilden und keine langfristigen Folgeerscheinungen hinterlassen, während es andererseits schwere Formen von HSS/DRESS gibt, die zu chronischen Schäden führen. Welche Form bei einem Patienten vorliegt, lässt sich zu Beginn der Erkrankung oft nicht sagen. Zudem sind weder das Ausmaß der Hautveränderungen noch das der Laborwerterhöhungen aussagekräftig für die Einschätzung der längerfristigen Prognose. Die Letalität wird mit ca. 10 % angegeben, wobei zu berücksichtigen ist, dass aufgrund der langjährigen unklaren Definition der Erkrankung und fehlender epidemiologischer Daten solche Angaben mit Vorsicht zu interpretieren sind.

4.8.8 Zusammenfassende Überlegungen

Schwere Arzneimittelreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Generalisiertes bullöses fixes Arzneiexanthem (GBFDE), aber auch Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und Hypersensitivitätssyndrom (HSS/DRESS) sind spezifische Reaktionsformen, die aufgrund klinischer und histologischer Kriterien von einander abgegrenzt werden können. Erst nach einer klaren Diagnosestellung können spezifische therapeutische Maßnahmen folgen. Obwohl die vorgestellten Score-Systeme für AGEP und HSS/DRESS mit ihren Punktwertskalen für den Ungeübten oder weniger Erfahrenen nicht immer einfach anzuwenden sind und derzeit vor allem von Experten im Rahmen von Studien verwendet werden, lassen sich die eigentlichen Diagnosekriterien leicht praktisch nutzen. Da sich die Hautveränderungen im Verlauf der Erkrankung wandeln und sehr unterschiedlich präsentieren können, empfiehlt sich bei allen Arzneimittelreaktionen der Haut eine gute Photodokumentation zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung.

Um das auslösende Arzneimittel identifizieren und absetzen zu können, muss eine sehr detaillierte und gründliche Arzneimittelanamnese erhoben werden. Hierzu eignet sich die Erstellung eines Zeitstrahldiagramms, in das einerseits die klinischen Symptome (x-Achse) und andererseits die eingenommenen oder applizierten Arzneimittel (y-Achse) eingetragen werden können (Abb. 10).

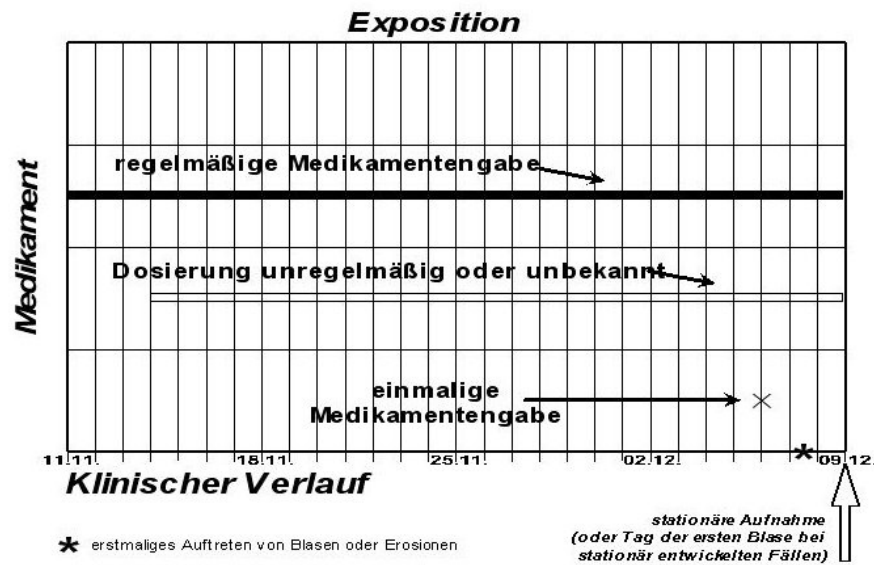


Abb. 10 Zeitstrahldiagramm

Hierzu sind oftmals die Angaben der in ihrem Allgemeinbefinden stark beeinträchtigten Patienten nicht ausreichend, so dass weitere Informationsquellen über mögliche verordnete und/oder eingenommene Arzneimittel herangezogen werden müssen. Dabei unterscheiden sich für die beschriebenen Reaktionsformen sowohl die medikamentösen Auslöser selbst als auch die Latenzzeiten zwischen Beginn der Arzneimittelaufnahme und Beginn der Unverträglichkeitsreaktion (Tab. 5). Es ist für die betroffenen Patienten sehr wichtig, das/die auslösende/n Arzneimittel zu identifizieren oder zumindest möglichst einzugrenzen. Ein entsprechender Allergiepass sollte ausgestellt werden. Geschieht das nicht, haben viele Patienten Angst, überhaupt jemals wieder ein Arzneimittel einzunehmen, was sich negativ auf ihre Gesundheit auswirken kann. Auch ist es wichtig, Patienten, die eine schwere Arzneimittelreaktion der Haut überstanden haben, einige Wochen nach der Entlassung aus dem Krankenhaus hautfachärztlich zu untersuchen. Dabei können auch Folgeschäden festgestellt werden, die sich erst nach der Akutphase der Behandlung entwickelt haben, und entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.

Sobald die schwere Hautreaktion als Nebenwirkung eines Arzneimittels erkannt wird, sollte man damit rechnen, daß von Seiten der Patienten oder deren Angehörigen Vorwürfe gegen behandelnde Ärzte und Abteilungen, aber auch gegen pharmazeutische Unternehmen und deren Produkte erhoben werden. Jegliche Art von Schuldzuweisung ist bei den schweren Arzneimittelreaktionen der Haut aber fehl am Platz, da ihr Entstehungsmechanismus nicht endgültig aufgeklärt ist und keine Tests zur Verfügung stehen, die bei einem Patienten die Verträglichkeit eines Arzneimittels vor der erstmaligen Anwendung desselben feststellen könnten.

Die oben beschriebenen epidemiologischen Daten wie auch die Empfehlungen zur Erhebung und Darstellung der Medikamentenanamnese stammen aus dem Doku-

mentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh), welches seit 1990 systematisch alle hospitalisierten Erkrankungsfälle von SJS und TEN in Deutschland erfasst. Seit einigen Jahren werden auch Fälle von AGEP und DRESS dokumentiert. Weitere Informationen zu den Krankheitsbildern finden sich unter <http://www.uniklinik-freiburg.de/hautklinik/live/dzh.html>. Bei Verdacht auf das akute Vorliegen von SJS, TEN, AGEP oder DRESS, aber auch schweren Fällen von EEMM sollten sich behandelnde Ärzte rasch mit dem dZh an der Universitäts-Hautklinik Freiburg in Verbindung setzen (Tel. 0761/270-6723, E-Mail: dzh@uniklinik-freiburg.de)

Tab. 1: Konsensusdefinition der schweren blasenbildenden Hautreaktionen (Bastuji-Garin 1993)

Einteilung	EEMM	SJS	SJS/TEN-Übergangsform	TEN mit Maculae (Flecke)	TEN auf großflächigen Erythemen (ohne Flecke)
Hautablösung	< 10%	< 10%	10%-30%	> 30%	> 10%
Typische Kokarden	ja	-	-	-	-
Atypische Kokarden	erhaben	flach	flach	flach	-
Maculae (Flecke)	-	ja	ja	ja	-
Verteilung	extremitätenbetont	stammbetont/ generalisiert			

Tab. 2: Diagnostischer Validierungsscore für die Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) (Sidoroff 2001)

Morphologie			
Pusteln	typisch (+2)	vereinbar (+1)	ungenügend (0)
Erythem	typisch (+2)	vereinbar (+1)	ungenügend (0)
Verteilungsmuster	typisch (+2)	vereinbar (+1)	ungenügend (0)
Postpust. Desquam.	typisch (+2)	vereinbar/ungenügend (0)	
Verlauf			
Schleimhautbeteiligung	ja (-2)	nein (0)	(0)
akuter Beginn (≤ 10 d)	ja (0)	nein (-2)	(-2)
Abheilung (≤ 5 d)	ja (0)	nein (-4)	(-4)
Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$	ja (+1)	nein (0)	(0)
Neutrophile im Diff. BB $\geq 7000/\text{mm}^3$	ja (+1)	nein (0)	(0)

Histologie	
Andere Erkrankungen	-10
Nicht repräsentativ/keine Histologie	0
Exozytose von peripheren neutrophilen Granulozyten	+1
Subkorneale und/oder intraepidermale <u>nicht</u> spongiforme Pustel(n) oder nicht näher bezeichnete Pustel(n) <u>mit</u> papillärem Ödem oder subkorneale und/oder intraepidermale spongiforme oder nicht näher bezeichnete Pustel(n) ohne papilläres Ödem	+2
Spongiforme subkorneale und/oder intraepidermale Pusteln mit papillärem Ödem	+3
Insgesamt (minimaler Wert -18; maximaler Wert +12)	12

Endgültiger Score für AGEP:	< 0:	Kein Fall
	1-4:	Möglicher Fall
	5-7:	Wahrscheinlicher Fall
	8-12:	Sicherer Fall

Tab. 3: Diagnostischer Validierungsscore für HSS/DRESS (Kardaun 2007)

Bewertung/SCORE	-1	0	1	2	min	max
Fieber \geq 38.5	N	J			-1	0
Vergrößerte Lymphknoten		N/Nb	J		0	1
Eosinophilie: Eosinophile Eosinophile, wenn Leukozyten <4000		N/Nb	700-1499 10-19.9%	\geq 1500 \geq 20%	0	2
Atypische Lymphozyten		N/Nb	J		0	1
Hautbeteiligung: Exanthem (%KOF) Exanthem passend zu DRESS Histologie passend zu DRESS	N N	N/Nb Nb J/Nb	>50% J		-2	2
Organbeteiligung *: Leber Niere Lunge Muskel/Herz Pankreas Andere Organe		N/Nb	J J J J J		0	2
Abheilung \geq 15 Tage	N	J			-1	0
Serologie / PCR: Hepatitis A, B, C EBV; CMV Mykoplasmen/Chlamydien ANA Blutkultur: Wenn keine positiv und mindestens 3 negativ sind			J		0	1
Insgesamt					-4	9

J = ja; N = nein; Nb = nicht bekannt

*Nach Ausschluss anderer Gründe: 0 = kein Organ, 1 = 1 Organ, 2 = \geq 2 Organe

Endgültiger Score für HSS/DRESS:	<2:	kein Fall
	2-3:	möglicher Fall
	4-5:	wahrscheinlicher Fall
	>5:	sicherer Fall

Tab. 4: Unabhängige Prognosefaktoren für SJS/TEN - SCORTEN (Bastuji-Garin 2000)

Variable:		Score*
Alter (≥ 40 Jahre)	ja	1
Herzfrequenz (≥ 120 /min)	ja	1
Maligne Grunderkrankung	ja	1
Ablösung der Körperoberfläche am 1. Tag: < 10% 10-30% > 30%	$\geq 10\%$	1
Harnstoff im Serum (≥ 10 mmol/l)	ja	1
Bicarbonat im Serum (< 20 mmol/l)	ja	1
Glukose im Serum (≥ 14 mmol/l)	ja	1

* Möglicher Score: 0-7

Tab. 5: Befundübersicht im Vergleich bei SJS/TEN, GBFDE, AGEP und HSS/DRESS

Veränderungen	SJS/TEN	GBFDE	AGEP	HSS/DRESS
Beginn der Reaktion nach Beginn der Medikamenteneinnahme	1-3 Wochen	≤ 1 Woche	≤ 1 Woche	2-6 Wochen
Typische Dauer der Reaktion	1-3 Wochen	1-2 Wochen	≤ 1 Woche	Mehrere Wochen
Fieber	+++	(+)	+++	+++
Gesichtsödem	-	-	++	+++
Pusteln	-	-	+++	+
Blasen	+++	+++	+*	+*
Kokardenläsionen	+++	- (Große Flecke)	+/-	+/-
Schleimhautbeteiligung	+++	+/-	+/-	+/-
Histologische Veränderungen der Haut	Epidermale Nekrose	Epidermale Nekrose	Subkorneale Pusteln	Lymphozyteninfiltrate
Lymphknotenvergrößerung	-	-	+	+++
LK-Histologie	-	-	-	Lymphoide Hyperplasie
Hepatitis	++	-	++	+++
Sonstige Organbeteiligung	++***	-	+	+++**
Neutrophile	↓	↓	↑ ↑ ↑	(↑)
Eosinophile	-	-	↑	↑ ↑ ↑
Atypische Lymphozyten	-	-	-	+

* Spannungsblasen, ** Interstitielle Pneumonie, interstitielle Nephritis, *** Tracheobronchiale Nekrose, tubuläre Nephritis

Literaturverzeichnis

- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2002; 138:1019-24.
- 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.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129:92-6.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115:149-53.
- Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15:250-7.
- Buettiker U, Keller M, Pichler WJ. Oral Prednisolone induced acute generalized exanthematous pustulosis due to corticosteroids of group A confirmed by epicutaneous testing and lymphocyte transformation tests. *Dermatology* 2006; 213:40-3.
- Chung WH, Hung SI, Yang YJ. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008; 14:1343-50.
- Faye O, Roujeau JC. Treatment of epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins (IVIG). Clinical experience to date. *Drugs* 2006; 65(15):2085-90.
- Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes Bavinck JN. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis - preliminary results of a case-control study. *AIDS* 2001; 15:1-6.
- Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(1):25-32.
- Hung SI, Chung WH, Liou LB. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:4134-9.
- Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007; 156(3):609-11.
- Lonjou C, Borot N, Sekula P. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenetics and Genomics* 2008; 18(2):99-107.
- Mockenhaupt M, Idzko M, Grosber M. Epidemiology of staphylococcal scalded skin syndrome in Germany. *J Invest Dermatol* 2005; 124:700-3.
- Mockenhaupt M, Norgauer J. Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen. *Allergologie* 2001; 9: 419-32.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The Euro-SCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008; 128(1):35-44.
- Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2004; 123(5):850-5.
- Pichler WJ, Yawalkar N, Britschgi M. Cellular and molecular pathophysiology of cutaneous drug reactions. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3(4):229-38.
- Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; 127:1333-8.
- Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1991; 23:1039-58.
- Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exsudativum multiforme majus (EEMM), Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). *Br J Dermatol* 1996; 135(1):6-11.

Schneck J, Fagot JP, Sekula P. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(1): 33-40.

Shiohara T, Ijima M, Ikezawa Z. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivation. *Br J Dermatol* 2007; 156:1083-4.

Shiohara T, Mizukawa Y, Teraki Y. Pathophysiology of fixed drug eruption: the role of skin-resident T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(4):317-23.

Sidoroff A, Halevy S, Bouwes Bavinck JN. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001; 28:113-9.

Sidoroff A, Dunant A, Viboud C. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007; 157:989-96.

Viard I, Wehrli P, Bullani R. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282:490-3.

Wolkenstein P, Latarje J, Roujeau J. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 352:1586-9.

Ziemer M, Wiesend CL, Vetter R. Cutaneous adverse drug reactions to valdecoxib distinct from Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2007; 143:711-6.

Zurück zum Inhaltsverzeichnis: [DNO](#)

©BBS-Verlag, Wiesbaden