



ALLERGIEPRAXIS
HAUTPRAXIS

aarReha
SCHINZACH

Fortbildung

«Arzneimittlexanthem»

Differentialdiagnose
Diagnose
Management

Susanna Fistarol, Peter Itin und Paul Scheidegger



Fortbildung

«Arzneimittlexanthem»

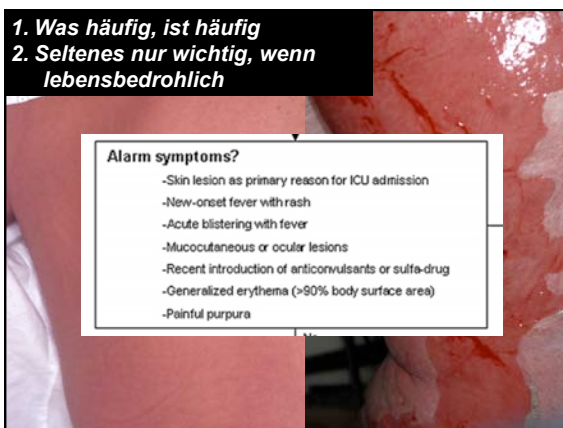
Differentialdiagnose
Diagnose
Management

educare et delectare



106'000 Todesfälle
2.2 Mio Hospitalisationen wegen AME
5% bei hospitalisierten Patienten wegen AME
5-15% aller Pat., die Arzneimittel einnehmen





makulopapulöse Exantheme

Urticaria und Angioödeme

fixe Arzneimittelexantheme

Vaskulitiden

photosensitive Reaktionen

bullöse AME

EEM – SJS – TEN/Lyell

AGEP

DRESS
Baboon / STRIFE
TSS

EEM – SJS – TEN

Stevens-Johnson Syn. & TEN:
ein Spektrum !

Makulo-papulöses Exanthem Stevens-Johnson Syndrom Toxische Epid. Nekrolyse (TEN)

Mortalität : 0% 1-5% 25-35%

Keine Epidermisablösung Epidermisablösung







| Parameter | Value | Unit | Ref. Range | Value | Unit | Ref. Range |
|-----------------------|-----------|------|------------|---------|------|------------|
| Hämoglobin | 135-180 | g/l | 112 * | 109 * | | |
| Hämatokrit | 0,42-0,53 | l/l | 0,360 * | 0,350 * | | |
| Erythrozyten | 4,2-6,2 | l/l | 4,59 | 4,48 | | |
| MCH | 310-360 | g/l | 311 | 311 | | |
| MCH | 27-34 | pg | 28,4 * | 28,3 * | | |
| MCV | 80-98 | fl | 78,4 * | 78,1 * | | |
| Retikulozyten | 0,5-1,5 | % | 0,4 * | | | |
| Retikulozyten abs. | 20-100 | g/l | 10 * | | | |
| Thrombozyten | 140-400 | g/l | 113 * | 95 * | | |
| Leukozyten | 4-10 | g/l | 2,2 * | 2,4 * | | |
| Leukozyten korrigiert | 4-10 | g/l | 2,2 * | 2,4 * | | |

Blutbild

| DIFF. DER LEUKOZYTEN | % | abs. | % | abs. | % | abs. |
|----------------------|-------|---------|--------|--------|--------|------|
| Stabk. Neutroph. | -10 | -1 | 12,5 * | 0,28 | 8,7 | 0,21 |
| Segk. Neutroph. | 40-75 | 1,6-7,5 | 52,3 | 1,15 | 30,7 * | 0,74 |
| Eosinophile | -5 | -0,6 | 0,8 | 0,02 | 1,3 | 0,03 |
| Basophile | -2 | -0,2 | 1,2 | 0,03 | 1,0 | 0,02 |
| Monozyten | 2-10 | 0,08-1 | 6,5 | 0,19 | 14,0 * | 0,34 |
| Lymphozyten | 20-40 | 0,80-4 | 15,8 * | 0,35 * | 28,3 | 0,68 |
| Plasmazellen | -1 | -0,10 | 6,0 | 0,13 | 13,7 | 0,33 |
| Atyp. Lymphozyten | 0 | 0 | 0,0 | 0,07 | 2,3 * | 0,06 |

Untersuchungsbefund vom 23.10.2001: 37,2 Temperatur, generalisiertes diskretes fein-maculöses Exanthem, leichte Konjunktivitis, nuchaler und Theodor'scher LKN, Thrombopenie, Leukopenie und Plasmozytose.

Diagnose: Röteln

ELISA (Vidas)
Röteln IgM positiv

Fall 2



Fall 3



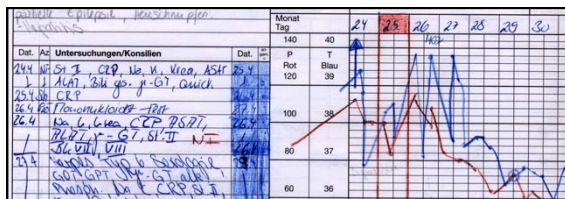






| Analyse | Referenzbereich | NOTFALL | 711 ST | 711 ST | 711 ST | 711 ST |
|-------------------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | | 24.04.99 11:40 90424-162 | 25.04.99 07:56 90425-075 | 26.04.99 08:08 90426-115 | 26.04.99 23:24 90426-683 | 29.04.99 08:17 90429-136 |
| Elektrolyte | | | | | | |
| Natrium | 136-146 mmol/l | 130 * | 137 | | 137 | 144 |
| Kalium | 3,6-5,0 mmol/l | 4,0 | 4,3 | | 4,0 | 4,5 |
| Glucose | | | | | | |
| Glucose | 3,9-6,1 mmol/l | 6,6 * | | | | |
| Substrate | | | | | | |
| Kreatinin | 71-115 umol/l | 149 * | 115 | | 109 | 85 |
| Bilirubin ges. | < 20,5 umol/l | | 7,8 | | | |
| Enzyme | | | | | | |
| Amylase | 25-115 IU/l | 18 * | | | | |
| ASAT (GOT) | 8-37 IU/l | 32 | 29 | | 90 * | 75 * |
| ALAT (GPT) | 16-65 IU/l | 94 * | 84 * | | 125 * | 172 * |
| Alk. Phosphatase | 50-136 IU/l | 104 | | | | 156 * |
| gamma-GT | 15-85 IU/l | 171 * | 146 * | | 313 * | 469 * |
| Rheuma-Serologie | | | | | | |
| CRP | < 9,0 mg/l | 75,7 * | 59,3 * | 28,9 * | 25,4 * | 12,0 * |

| Analyse | Referenzbereich | NOTFALL | 711 ST | 711 ST |
|-----------------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | | 24.04.99 11:40 90424-162 | 25.04.99 07:56 90425-075 | 26.04.99 23:24 90426-683 |
| BLUTENTNAHME | | | | |
| Hämoglobin | 135-180 g/l | ven. 147 | ven. 128 * | 114 * |
| Hämatokrit | 0,40-0,52 l/l | 0,420 | 0,372 * | 0,340 * |
| Erythrozyten | 4,2-6,2 T/l | 5,41 | 4,72 | 4,25 |
| MCHC | 310-360 g/l | 350 | 344 | 335 |
| MCH | 27-34 pg | 27,2 | 27,1 | 26,8 * |
| MCV | 80-98 fl | 77,6 * | 76,8 * | 80,0 * |
| Thrombozyten | 140-400 G/l | 185 | 166 | 135 * |
| Leukozyten | 4-10 G/l | 17,5 * | 11,3 * | 8,6 |
| Leukozyten korrigiert | 4-10 G/l | 17,5 * | 11,3 * | 8,6 |
| Blutbild | | | | |
| DIFF. DER LEUKOZYTEN | | | | |
| | % abs. | % abs. | % abs. | % abs. |
| Promyelozyten | 0 | 0 | 0,3 * 0,03 * | 0,5 * 0,04 * |
| Myelozyten | 0 | 0 | 1,0 * 0,18 * | 1,3 * 0,15 * |
| Metamyelozyten | 0 | 0 | 1,0 * 0,18 * | 0,5 * 0,04 * |
| Stabk.Neutroph. | -10 | -1 | 21,5 * 3,76 * | 24,3 * 2,75 * |
| Segk.Neutroph. | 40-75 | 1,6-7,5 | 48,5 8,49 * | 48,7 5,50 |
| Eosinophile | -5 | -0,6 | 8,0 * 1,40 * | 9,0 * 1,02 * |
| Basophile | -2 | -0,2 | 1,0 0,18 | 1,0 0,11 |
| Monozyten | 2-10 | 0,08-1 | 9,0 1,58 * | 3,7 0,42 |
| Lymphozyten | 20-40 | 0,80-4 | 9,5 * 1,66 | 8,3 * 0,94 |
| Plasmazellen | -1 | -0,10 | 0,0 0,00 | 0,7 * 0,08 |
| Atyp.Lymphozyten | 0 | 0 | 0,5 0,09 * | 2,7 * 0,31 * |



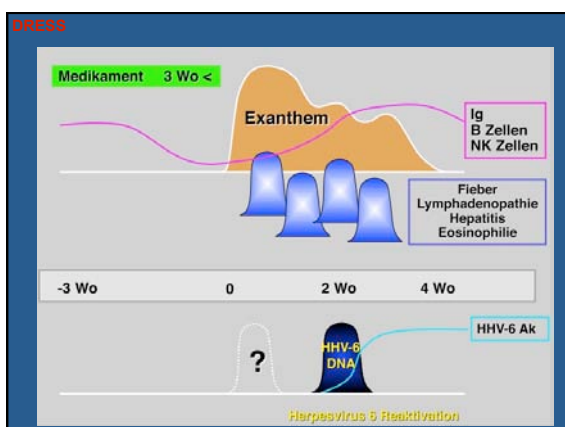
DRESS drug related hypersensitivity syndrome with eosinophilia and systemic symptoms



DRESS

Hypersensitivität Syndrom (DRESS)

- Anzeichen & Symptome:**
 - Diffuse Makulo-Papulose +/- Pustulöses Exanthem
 - Gesichts Oedem
 - Fieber
 - Lymphadenopathie
 - Häufig Eosinophilie (>1500/mm³)
 - Leukozytose > 10 x 10⁹/ml + atypische Lymphozytose
 - Systemische Beteiligung hauptsächlich Hepatitis (ASAT > 100), Arthritis, Pulmonale Infiltrate, Interstitielle Nephritis...
- Mortalität: 5-10%**



Fall 5





Fall 6



Fall 7

68 Jähriger mit St.n. Lyell Syndrom auf Mefenaminsäure vor 1 Jahr
nach einer Schnittverletzung erhielt der Patient von einem Nachbar
Ponstan nach 5 Stunden Erythrodermie




Nikolski positiv



2. Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN)

Erste Beschreibung 1956, British Journal of Dermatology



TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS :
AN ERUPTION RESEMBLING SCALDING OF THE SKIN.
ALAN LYELL.
Assistant Physician to the Skin Department, Royal Infirmary, Aberdeen.

This purpose of this paper is to describe the course of events in four cases of a toxic eruption which closely resembles scalding in its clinical appearance and in the mechanism to which it gives rise in the patient. It is probable that this




FIG. 3

Fall 8



12h später....

erneute Medikamentenanamnese:
während 3 Tagen vor Beginn des Exanthems Einnahme von Pretuval

Pretuval®

Bei Grippe und Erkältungen

Tabletten
Wirkstoffe: 20 mg Dextromethorphan-hydrobromidum, 30 mg Pseudoephedini-hydrochloridum und 300 mg Paracetamolum pro Tablette.

Acute generalized exanthematous pustulosis associated with
polysensitivity to paracetamol and bromhexine: the diagnostic role
of *in vitro* interferon- γ release test

S. Halevy, A. D. Cohen and E. Livni*†
Department of Dermatology, Soroka University Medical Center, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva and
*Transplant Laboratory, Rabin Medical Center, Beilinson Campus, Petah Tikva, Israel

Clin Exp Dermatol 2000;25:662

AGEP

Akute Generalisierte Exanthematöse Pustulose (AGEP)

Diagnostische Kriterien:

1. Akutes Pustulöses Exanthem
2. Fieber > 38°C
3. Neutrophilie \pm Eosinophilie
4. Subkorneale oder Intraepidermale Pusteln (Histo)
5. Spontane Verbesserung innerhalb 15 Tagen

Quo vadis – Exanthem?

1. genaue Anamnese – Hitliste Medikamente

Geschätzte absolute und relative Häufigkeiten der Auslösung kutaner allergischer UAW durch bestimmte Arzneimittelgruppen. (Mod. nach [3, 4, 16, 23, 31])

| Auslöser kutaner allergischer UAW nach absoluter Häufigkeit (innerhalb der Anzahl kutaner allergischer UAW) | Auslöser kutaner allergischer UAW nach relativer Häufigkeit (bezogen auf die Exposition mit dem Arzneimittel) |
|---|---|
| 1. Antibiotika (v. a. Betalaktame, Sulfonamide): ca. 50% | 1. Gold |
| 2. NSAR (v. a. Intoleranzreaktionen ^a): ca. 20% | 2. Trimethoprim/Sulfonamid |
| 3. ZNS-wirksame Arzneimittel (v. a. Antikonvulsiva): ca. 10% | 3. Cephalosporine |
| 4. Kardiovaskuläre Arzneimittel: ca. 6% | 4. ACE-Hemmer ^a |

^a Den durch diese Arzneimittel ausgelösten Intoleranzreaktionen liegen keine immunologischen Mechanismen zugrunde.

Hitlisten

1. Hitliste

| Class of drug | No. of cases (N = 82) |
|------------------------|-----------------------|
| Antibiotic | 37 |
| Antiepileptic | 12 |
| Phenylethanol | 9 |
| Antiarrhythmic | 6 |
| Calcium ion inhibitors | 3 |
| Anticoagulant | 5 |
| Enoxaparin | 2 |
| Clopidogrel | 2 |
| Warfarin | 1 |
| Antifungal | 4 |
| Antigout | 4 |
| Proton pump inhibitors | 4 |
| ACE inhibitors | 3 |
| Contrast | 3 |
| Diuretics | 3 |
| Anti-inflammatory | 2 |
| Antiestrogen (HER) | 2 |
| Antiviral | 2 |
| Beta blockers | 2 |
| Chemotherapeutic | 2 |
| Other | 11 |

ACE, Angiotensin-converting enzyme.

Quo vadis – Exanthem?

2. Hitlisten – diagnostic clues Br J Dermatol 2002; 147

Table 3. Diagnostic clues and their likelihood

| Diagnostic clues | Suspected agent | Odds ratio |
|--|-----------------------------------|------------|
| Fever | Infection | 5.6 |
| Headache + diarrhoea + abdominal pain | Rotaviruses and picornaviruses | 49.8 |
| Constitutional symptoms | Infection | 11.6 |
| Severe pruritus | Drugs | 4.3 |
| Seasonality | Picornaviruses | 0.8 |
| Enanthema | Picornaviruses | 11.7 |
| Pustular pattern | Drugs | 16.4 |
| Papular pattern | Drugs | 3.9 |
| Dusky-red erythema | Drugs | 10.2 |
| Vesicular pattern | Picornaviruses | 158.3 |
| Children | Infection | 1.3 |

www.allergieundhaut.ch



Quo vadis – Exanthem?

3. Hitlisten – Risikopersonen

Patient Risk Factors for Adverse Drug Reactions

| General drug reactions (nonimmune) | Hypersensitivity drug reactions (immune) |
|--|--|
| Female gender ¹² | Female gender ¹² |
| Serious illness | Adult |
| Renal insufficiency | HIV infection ¹³ |
| Liver disease | Concomitant viral infection ¹⁴ |
| Polypharmacy | Previous hypersensitivity to chemically-related drug |
| HIV infection ¹³ | Asthma ¹⁵ |
| Herpes infection | Use of beta blockers ¹⁵ |
| Alcoholism | Specific genetic polymorphisms |
| Systemic lupus erythematosus ¹⁶ | Systemic lupus erythematosus ¹⁶ |



Dx und DD

1. genaue Anamnese – Hitlisten
2. sog Diagnostic Clues / „Settings“
3. Risikopersonen
4. Morphologie/Typ des Exanthems
5. Enanthem/Lnn beurteilen
6. Peripheres Blutbild
7. Danger signs kennen

Therapie

1. stopp (fast) aller Medikamente
2. Steroide lokal
3. Rasche Überweisung bei „Danger Signs“
4. Steroide systemisch (?)
5. IPS / Verbrennungsabteilungen
6. IVIG (?)

Abklärungen

1. Anamnese
2. Hauttestungen (prick, ic, Scratch, Epikutan)
3. LTT, BAT, spezifisch IgE, Leukotrien Tests
4. Provokationstestungen

**In vitro veritas
In vivo veritas**

In vivo veritas !