

Allergische Arzneimittelreaktionen der Haut: Aktuelles zu Klinik, Diagnostik und Differenzialdiagnostik

Cutaneous Allergic Drug Reactions: Update of Skin Manifestations, Diagnostic Procedures and Differential Diagnostic

Autor

H. F. Merk

Institut

Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Konsiliarsprechstunde (c/o Praxis Dipl.-Biol. Dr. med. I. E. Kaufmann), Kerpen

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1392489>
 Online-Publikation: 13.8.2015
 Akt Dermatol 2015; 41: 407–417
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med.

Hans F. Merk

Universitätsklinikum
 der RWTH Aachen
 Konsiliarsprechstunde
 (c/o Praxis Dipl.-Biol.
 Dr. med. I. E. Kaufmann)
 Kölner Straße 17
 50171 Kerpen
 hans.merk@post.rwth-aachen.
 de

Zusammenfassung

▼
 Wesentliche Änderungen im Verständnis und Management allergischer Arzneimittelreaktionen in den letzten Jahren resultieren in der zunehmenden Bedeutung der Biologics, deren Spektrum an unerwünschten Reaktionen und ihnen zugrunde liegenden Mechanismen sich in vielen Fällen von den klassischen, kleinemolekularen „covalent drugs“ unterscheiden. Antibiotika stellen bis heute die häufigste Ursache dar für allergische Erkrankungen wie Urtikaria und Arzneimittel-exanthem. Bei β -Lactam-Antibiotika stehen zunehmend Seitenkettenallergien – insbesondere auf Ampicillin und Amoxicillin, neuerdings auch

Clavulansäure – im Vordergrund. Fluorchinolone spielen vor allem als Ursache anaphylaktischer Reaktionen und fotoallergischer Reaktionen eine Rolle. Vor allem bei allergischen Reaktionen auf NSAIDs müssen pseudoallergische Reaktionen differenzialdiagnostisch unterschieden werden. Bei schweren Arzneimittelreaktionen stehen Medikamente wie Allopurinol und Antikonvulsiva im Vordergrund. Sowohl bei AGEP wie auch der pustulösen Psoriasis werden Mutationen im Gen des IL36R gefunden, was die differenzialdiagnostische Trennung erschwert, wenn nicht die Eigenständigkeit des AGEP von einer provozierten pustulösen Psoriasis in Frage stellt.

Einleitung/Epidemiologie

▼
 Die Haut ist ein Signalorgan für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und es wird angenommen, dass ca. 3–7% aller Krankenhausbehandlungen mit UAWs der Haut einhergehen oder Einweisungsgrund für eine stationäre Behandlung sind [1,2]. Neben der Haut sind Leber und Knochenmark weitere häufiger betroffene Organe [3].

Unterschieden werden Reaktionen, die alleine von der Pharmakologie der verabreichten Medikamente bestimmt sind (A- oder target-on-Reaktionen), von solchen, bei denen neben pharmakologisch erklärlichen Reaktionen auch individuelle Faktoren des Patienten eine Rolle spielen (target-off oder B-Reaktionen) (☉ **Tab. 1**). Zu diesen gehören allergische Reaktionen, die hier besprochen werden sollen. Während bei klassischen, kleinemolekularen Arzneimitteln – auch „covalent drugs“ genannt [4] – allergisch bedingte UAWs zu den B-Reaktionen gezählt werden und ca. 30% dieser Reaktionen ausmachen, ist eine solche Abgrenzung bei Biologics in vielen Fällen schwieriger, weil Krankheitsbilder, die allergischen Reaktionen zugeordnet werden, auch mit den phar-

makologischen Wirkungen dieser Substanzen erklärt werden können. Zunächst sollen daher allergische Reaktionen auf „covalent drugs“ dargestellt werden und abschließend einige Aspekte der Reaktionen auf Biologics.

Pathogenese

▼
 Grundlage allergischer Arzneimittelreaktionen ist eine spezifische Sensibilisierung des Immunsystems gegenüber kleinemolekularen Substanzen, die zur Bildung spezifischer Antikörper – z.B. IgE-Antikörper – oder spezifisch reagierender T-Lymphozyten geführt haben. Die Haut ist in besonderer Weise Zielorgan von Allergien gegenüber kleinemolekularen Substanzen – wie neben den Arzneimittelreaktionen auch das Beispiel der allergischen Kontaktdermatitis zeigt [5]. Ein Grund ist die Eigenschaft der Haut nach Sensibilisierungen vor allem Überempfindlichkeitsreaktionen auszulösen und nicht primär – wie das Immunsystem des Gastrointestinaltrakts – Toleranzen zu bewirken [6]. So lassen sich im Tierexperiment Sensibilisierungen, die in einem IgE-abhängigen Asthma resultieren – z.B. auf Cyanatverbin-

Typ A: Pharmakologisch erklärbare Reaktionen

Arzneimittel-Überdosierungen
Nebenwirkungen
Arzneimittel-Interaktionen

Typ B: Reaktionen auf Pharmaka, abhängig von individuellen Risikofaktoren

Arzneimittel-Allergie: immunologisch erklärbare Reaktionen

Pseudo-allergische Reaktionen: klinische Manifestation wie bei allergischen Reaktionen, aber ohne Sensibilisierung und immunologische Spezifität

Arzneimittel-Intoleranz: unerwünschte Arzneimittelreaktion, die der pharmakologischen Charakteristik des Medikaments entspricht, aber bei unerwartet geringer Dosierung bereits auftritt und nicht durch individuelle Patientenbedingte Faktoren wie Besonderheiten des Metabolismus, Pharmakokinetik oder Bioverfügbarkeit zu erklären ist

Arzneimittel-Idiosynkrasie: unerwünschte Arzneimittelreaktion, die der pharmakologischen Charakteristik des Medikaments entspricht, aber bei unerwartet geringer Dosierung bereits auftritt und durch individuelle Patientenbedingte Faktoren wie Besonderheiten des Metabolismus, Pharmakokinetik oder Bioverfügbarkeit zu erklären ist

Tab. 1 Einteilung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW).

Medikament	Erkrankung	Ethnischer Hintergrund	Allel
Allopurinol	SJS/TEN	Han-Chinese	HLA-B*5801
		Japaner	
		Thai	
		Kaukasier	
Carbamazepin	DRESS	Han-Chinese	HLA-B*5801
	SJS/TEN	Han-Chinese ^{1/2}	HLA-B*1502
Abacavir	Hepatitis	Thai ²	HLA-B*1511
		Malaysia	
		Inder	
		Japaner	
		Kaukasier	
		Kaukasier	
		Kaukasier	
Nevirapin	Rash + Hepatitis + CD4 + TZ	Kaukasier	HLA-DRB1*0101
	DRESS	Sardinien	HLA-Cw8-B14 (Haplotyp)
	DRESS	Japaner	HLA-Cw8
	DRESS (nur Rash)	Thai	HLA-B*3505
	DRESS mit Rush	Kaukasier	HLA-B*3501
	Lumaricoxib	Hepatitis	Kaukasier
Fluclocacillin	Hepatitis	Kaukasier	HLA-B*5701

Tab. 2 HLA-Assoziationen mit ADR [67].

¹ auch Oxcarbazepin

² auch Phenytoin

dungen oder Platinsalze – nur durch primäre Sensibilisierung über die Haut erreichen [7]. Sensibilisierungen gegenüber kleinemolekularen Substanzen setzen wiederum voraus, dass kleinemolekulare Stoffe zu hochreaktiven Substanzen – zumeist durch Metabolismus – verändert werden müssen, um sich an Proteine oder Peptide binden zu können [8]. So ist eine enge statistische Beziehung zwischen der Häufigkeit von Typ-B-Reaktionen einschließlich allergischer Reaktionen auf Medikamente und ihrer Fähigkeit zur kovalenten Bindung mit Proteinen oder Peptiden aufgezeigt worden, ein weiterer Faktor ist die Dosierung des Medikaments [9, 10]. Fremdstoffe und Arzneimittel metabolisierende Enzyme kommen in extrahepatischen Organen wie der Haut einschließlich Keratinozyten und Antigen-präsentierenden, immunkompetenten Zellen wie z. B. den Langerhanszellen vor [11–13].

Die Pathogenese allergischer Arzneimittelreaktionen wird durch viele Faktoren bestimmt, von denen der Metabolisierung des Medikaments zu chemisch reaktiven Substanzen unter 2 Aspekten eine besondere Bedeutung zukommt. Zum einen erhöht die Bildung von hochreaktiven Produkten einschließlich Verbindungen mit Radikalen die Bindungsfähigkeit an hochmolekulare Substanzen einschließlich an für die Auslösung immunologischer Reaktionen kritische Rezeptoren auf immunkompetenten Zellen, und zum anderen bedeuten diese hochreaktiven Substanzen ein

„Gefahrensignal“, welches proinflammatorische Cytokine und die Zellen schützende Stoffwechselwege aktiviert, die eine erhöhte Sensibilisierbarkeit bewirken können [6, 14]. Auch können Erkrankungen – vor allem Infektionen – eine immunologische Situation schaffen, die eine Sensibilisierung gegenüber Medikamenten begünstigt. Für diese These sprechen epidemiologische Untersuchungen, die zeigen, dass die häufigsten Arzneimittelreaktionen – wie allergische Soforttypreaktion und das Arzneimittellexanthem – in den meisten Fällen von Antibiotika ausgelöst werden, also bei einem Krankheitsbild indiziert und gegeben werden, bei dem per se das Immunsystem durch die Gefahrensituation Infektion aktiviert ist [3].

Die pharmakologische Interaktionshypothese (p-i-Hypothese) beschreibt, dass immunologische Rezeptoren für Arzneimittel z. B. durch eine Art molekulares Mimikry auf T-Lymphozyten bereits vor Gabe des Medikaments bestehen, die durch einen Virus oder bakterielle Infektionen entstanden sind [15]. Diese Vorstellung wird auch dadurch gestützt, dass vermehrt HLA-Assoziationen mit allergischen Arzneimittelreaktionen erkannt werden (• **Tab. 2**). Inzwischen sind ca. 40 HLA-assoziierte UAWs auf einzelne Medikamente und Bevölkerungsgruppen aufgezeigt worden [16, 17]. Typisches Beispiel sind die Carbamazepin-induzierte bullöse Arzneimittelreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse bei Chinesen, die assoziiert

Tab. 3 Risikofaktoren für allergische Arzneimittelreaktionen.

<p>Patienten-bezogene Faktoren</p> <p>Alter: jung/jüngere Erwachsene > Kinder/ältere Patienten</p> <p>Geschlecht: Frauen > Männer</p> <p>Polymorphismen: (HLA; Arzneimittel-metabolisierende Enzyme) Virus-Infektionen (HIV; Herpesinfektion)</p> <p>Kreuzreaktionen: anamnestisch allergische Reaktion auf chemisch verwandte Medikamente oder allergische Kontaktdermatitis auf chemisch verwandte Substanzen</p>
<p>Arzneimittel-bezogene Faktoren</p> <p>Molekülgröße: hochmolekulare Substanzen oder gut bindende Haptene</p> <p>Applikation: topisch > intravenös/intramuskulär > oral</p> <p>Dosierung: Häufigkeit und intermittierend > einmalige Gabe</p>

mit dem HLA-B*1502-Allel sind [18]. Es ließ sich zeigen, dass MHC-Proteine dieses HLA-Allels besonders günstig Carbamazepin binden können [19]. Aber nur einzelne Patienten mit diesem HLA-Allel entwickeln auch bei Gabe von Carbamazepin ein Stevens-Johnson-Syndrom. Man hat nun von diesen Patienten Carbamazepin-reaktive T-Lymphozyten kloniert und dabei beobachtet, dass die Patienten, die beim Vorhandensein dieses HLA-Allels ein Stevens-Johnson-Syndrom entwickelt haben, in nahezu allen Fällen einen identischen T-Zell-Rezeptor besitzen [19]. Das bedeutet also, dass bei Vorliegen eines ganz bestimmten HLA-Allels und damit eines bestimmten MHC I-Moleküls in Verbindung mit einem definierten T-Zell-Rezeptor Carbamazepin zwingend nicht nur zu einer Sensibilisierung führt, sondern darüber hinaus zu einer Sensibilisierung Anlass gibt, die zum klinischen Krankheitsbild eines Stevens-Johnson-Syndroms oder einer toxischen epidermalen Nekrolyse führt und nicht etwa zu anderen allergischen Reaktionen, wie etwa Anaphylaxie. Diese Erkenntnisse haben bereits dazu geführt, dass Carbamazepin Asiaten nur nach vorheriger Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*1502-Allels verordnet werden darf. Auch bei diesen Bindungen des Medikaments an MHC-Proteine kann dessen Metabolisierung eine Voraussetzung sein. Ein Beispiel ist Allopurinol. Hier bindet das Oxidationsprodukt Oxypurinol, weshalb auch bei diagnostischen Tests dieser Metabolit und nicht Allopurinol verwendet werden muss [20–22] (▶ **Tab. 3.**) Das bei HIV-Patienten eingesetzte Nevirapin löst in bis zu 5% aller Behandlungen schwere bullöse Hautreaktionen aus. Es gelang ein Tiermodell für diese Reaktion mit Norway-brown-Ratten

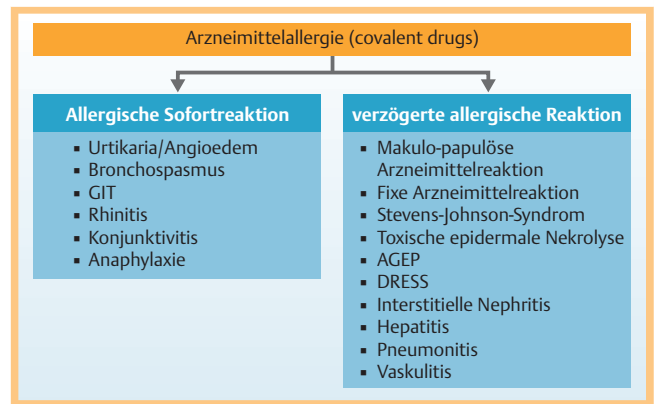


Abb. 1 Krankheitsbilder allergischer Arzneimittelreaktionen (GIT: Gastrointestinaltrakt; AGEP: Akut-generalisierte eruptive Pustulose; DRESS: Drug induced eosinophilic reaction with systemic symptoms).

zu etablieren, was interessante Einblicke in die Pathogenese allergischer Arzneimittelreaktionen bot. Durch elegante Untersuchungen konnte der Arbeitskreis von Utrecht zeigen, dass alleine der Metabolit 12 Hydroxy Nevirapin in der Lage ist, die Ratten zu sensibilisieren und dann diese Hautreaktion nach Sulfatierung auszulösen, nicht aber die Ursprungssubstanz Nevirapin [6]. Wenn man jedoch die T-Lymphozyten dieser Ratten in vitro analysierte, wurden sie alleine von der Muttersubstanz Nevirapin induziert und zeigten keine Aktivierung bei Inkubation mit 12 Hydroxy Nevirapin. Ähnliche Befunde bestehen auch für Sulfamethoxazol. Im Lymphozytentransformationstest erkennen Lymphozyten sowohl die Ursprungssubstanz Sulfamethoxazol, wie auch dessen Metabolite, mit denen man z.B. Mäuse gegenüber Sulfonamide sensibilisieren kann. Interessanterweise weisen T-Lymphozyten von Patienten mit zystischer Fibrose im Vergleich zu auf Sulfonamide sensibilisierte Patienten ohne zystische Fibrose nur T-Lymphozyten-Klone auf, die entweder auf einen Metaboliten des Sulfonamids reagieren oder aber auf einen Metaboliten und die Ursprungssubstanz, während Patienten ohne zystische Fibrose auch T-Zell-Klone aufweisen, die alleine auf die Muttersubstanz reagieren, was mit dem erhöhten Sauerstoffstress der Zellen dieser Patienten erklärt wird [23]. Auch am Modell der Sulfamethoxazol-allergischen Reaktion ließ sich bei menschlichen Keratinozyten zeigen, dass bei sensibilisierten Pa-

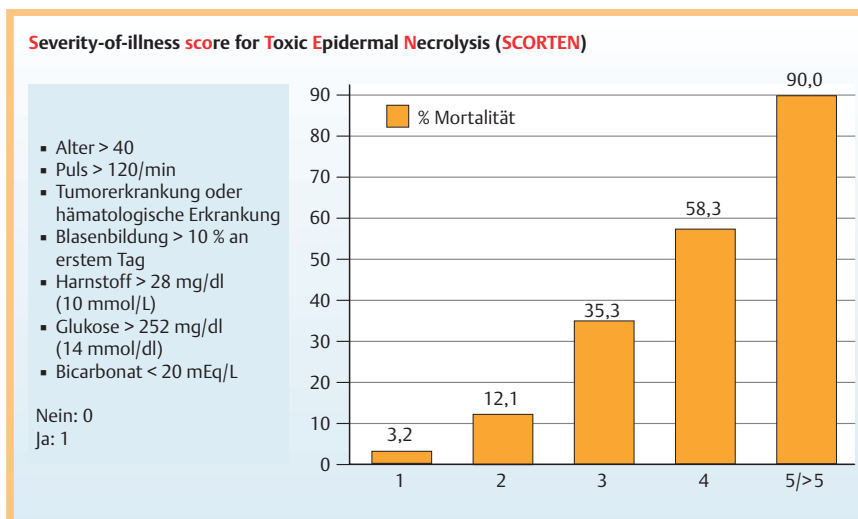


Abb. 2 Scorten-Index bei toxischer epidermaler Nekrolyse [59].

tienten eine Cofärbung des Metaboliten von Sulfamethoxazol und MHC I-Strukturen an Keratinozyten besteht, d.h. dass nicht die Ursprungssubstanz, sondern der aktivierte Metabolit sich an MHC I-Strukturen als mögliches Initialsignal zur Auslösung einer allergischen Hautreaktion bindet. Auch bei Klonierung läSIONaler T-Lymphozyten bei Patienten mit Sulfamethoxazol-allergischen Reaktionen konnten wir T-Zell-Klone etablieren, die nur bei Zusatz von Sulfamethoxazol-metabolisierenden Mikrosomen von Sulfamethoxazol aktiviert werden konnten [10,24]. Zusammenfassend wird die Pathophysiologie allergischer Arzneimittelreaktionen wesentlich beeinflusst durch

1. einen proinflammatorischen Zustand im Bereich immun-kompetenter Zellen, der die Sensibilisierung auf Medikamente begünstigt,
2. die Bindungsfähigkeit des Arzneimittels oder seiner Metabolite an Strukturen wie T-Zell-Rezeptoren oder Proteine antigenpräsentierender Zellen,
3. oxidativen Stress, sodass die Metabolisierung von Medikamenten einerseits zum nominativen, sensibilisierenden Antigen führt, andererseits selber der Metabolismus durch Auslösung eines oxidativen Stresses ein Gefahrensignal an sich darstellen kann, welches die Sensibilisierung begünstigt.

Klinik allergischer Arzneimittelreaktionen der Haut

Die meisten allergischen Arzneimittelreaktionen manifestieren sich als Arzneimittellexanthem oder Urtikaria (Abb. 1). Urtikaria, Angioedem und anaphylaktischer Schock setzen als allergische Reaktion eine Sensibilisierung voraus, die zur Bildung spezifischer IgE-Antikörper geführt hat. Differenzialdiagnostisch sind pseudoallergische Reaktionen zu unterscheiden, bei denen die gleichen Symptome auftreten, ohne dass eine spezifische Sensibilisierung eine Voraussetzung darstellt. Beispiele sind die

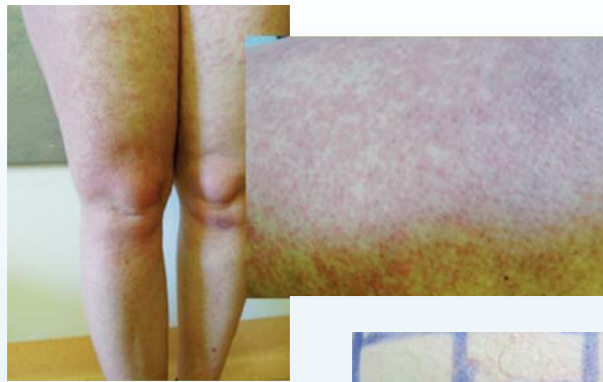
- ▶ Analgetika-Intoleranz
- ▶ Angioedeme durch ACE-Hemmer.

Neben Antibiotika sind NSAIDs die häufigste Ursache allergischer und pseudoallergischer Reaktionen auf Medikamente. Bei kutanen Sofortreaktionen auf Analgetika lassen sich mindestens 3 pathophysiologisch unterschiedliche Reaktionen differenzieren [26]:

- ▶ Klassische IgE-abhängige Reaktionen zumeist auf Metamizol und andere Pyrazolon-Derivate, aber auch auf Paracetamol, Ibuprofen oder Diclofenac;
- ▶ Pseudoallergische Reaktionen auf Aspirin und andere COX-1-Inhibitoren. Ursache dieser Reaktionen sind sehr wahrscheinlich verschiedene Polymorphismen der die Arachidonsäure metabolisierenden Enzyme bzw. der Rezeptoren der verschiedenen Arachidonsäure-Metabolite. Die Vielfalt dieser Polymorphismen macht es bislang schwierig, diese Beobachtung zur klinischen Diagnostik zu verwenden.
- ▶ NSAIDs können IgE-abhängige allergische Reaktionen augmentieren, wie am Beispiel der Anstrengungsanaphylaxie bei Weizenmehlallergie durch Sensibilisierung gegen Omega-5-Gliadin gezeigt werden konnte [27]. Entsprechend fand sich ein Polymorphismus, der einen augmentierenden Effekt auf IgE-abhängige Reaktionen hat und mit der Manifestation einer NSAID-abhängigen Anaphylaxie korrelierte [28].

Arzneimittlelexantheme einschließlich der fixen Arzneimittelreaktion und die meisten fotoallergischen Arzneimittelreaktionen sind allergische Reaktion vom verzögerten bzw. Spättyp.

DRESS: Lamotrigin + Clindamycin



a

ELISpot + Epikutantest:

DRESS: Lamotrigin + Clindamycin

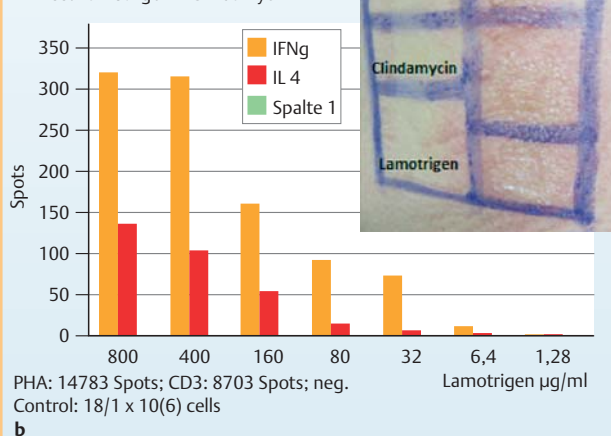


Abb.3 a Arzneimittellexanthem bei atypischem DRESS (5/7 Kriterien erfüllt). b IFN γ -Freisetzung im ELISpot auf Lamotrigin in Patientin von a und positiver Epikutantest auf Lamotrigin und Clindamycin.

Über 90% aller allergischen Spättypreaktionen sind makulopapulöse Arzneimittellexantheme, die in der Regel 1–2 Wochen nach Therapiebeginn auftreten, was für die anamnestische Erhebung dieser Reaktionen wichtig ist. Wichtige Auslöser dieser Reaktionen sind CD4+-T-Lymphozyten im Unterschied zu den schweren allergischen Spätreaktionen auf Medikamente, insbesondere der toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN), bei der CD8+-zytotoxische T-Lymphozyten die Reaktion bestimmen [29, 30].

Die fixe Arzneimittelreaktion (FAR) wird durch CD8+-T-Lymphozyten vermittelt, die an den Stellen der jeweiligen Manifestation des Krankheitsbildes lokalisiert sind [31]. Gelegentlich kann die FAR sich an mehreren Stellen manifestieren und dann differenzialdiagnostische Schwierigkeiten mit dem SJS und sogar einem TEN verursachen. In der ersten Arbeit zur Beschreibung des TEN bzw. Lyell-Syndroms wurden auch nach späterer Aussage von Lyell selber mehrere Patienten berücksichtigt, die derartige multiple FAR hatten [32].

Besonders gefürchtete Arzneimittelreaktionen sind die schweren Formen bullöser Reaktionen, das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die toxische epidermale Nekrolyse (TEN). Sie sind definiert dadurch, dass

1. mindestens zwei Schleimhautareale betroffen sind und
2. dass im Falle des Stevens-Johnson-Syndroms nicht mehr als 10% Hautoberfläche, bei der toxischen epidermalen Nekrolyse mehr als 30% befallen sind.
3. Sind 10%–30% betroffen, würde man von einem Übergangsbild zwischen Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse sprechen.

Zur prognostischen Beurteilung einer toxischen epidermalen Nekrolyse hat sich insbesondere der Scorten-Score bewährt (Abb. 2) [59]. Bedeutend für die klinisch-allergologische Klärung dieser Reaktionen ist, dass die verursachenden Arzneimittel zwar Antibiotika sein können, die Liste der häufigsten Ursachen aber durch andere Medikamente – insbesondere Allupurinol und Anticonvulsiva – angeführt wird [32].

Bereits erwähnt wurde, dass die Analyse läsionaler T-Lymphozyten in der Effloreszenz bullöser Arzneimittelreaktionen zeigte, dass es sich um zytotoxische CD8-positive T-Lymphozyten handelt [33]. Inzwischen konnte weiter gezeigt werden, dass durch diese zytotoxischen T-Zellen eine Zerstörung von Keratinozyten erfolgt [2]. Dabei ist nicht nur eine direkte Bindung der zytotoxischen T-Zelle mit dem betroffenen Keratinozyten notwendig, sondern dieses kann auch durch lösliche Mediatoren, wie insbesondere das Granulysin erfolgen [34]. Ein weiterer pathophysiologisch relevanter Faktor ist der Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing Ligand (TRAIL) [35,36]. Weitere Untersuchungen haben nunmehr gezeigt, dass ein spezieller Apoptoseprozess, nämlich der der Nekroptose, hierbei eine zentrale Rolle spielt und dabei ein definierter Signalweg aktiviert wird, der zur Zerstörung von Keratinozyten beim SJS/TEN führt [37].

DiHS (Drug immune hypersensitivity syndrome)/**DRESS** (drug related eosinophilia systemic symptoms) ist eine weitere schwere Arzneimittelreaktion, die sich an der Haut zumeist nur mit einem makulo-papulösen Arzneimittlexanthem manifestiert, aber durch viele systemische Entzündungsreaktionen charakterisiert ist (Abb. 3 a+b). Sie wurde ursprünglich alleine auf Antikonvulsiva gesehen, aber inzwischen wurden auch viele andere Medikamente beobachtet, die diese Reaktion verursachen. Für die anamnestische Erfassung dieser Erkrankung ist wichtig, dass in der Regel eine lange Latenzzeit von mindestens 4–6 Wochen nach Beginn der Therapie mit dem auslösenden Medikament besteht und nicht ca. 2 Wochen wie beim Arzneimittlexanthem. Das DRESS ist definiert durch 7 Kennzeichen:

1. ein zumeist makulo-papulöses Arzneimittlexanthem
2. Die dabei auftretenden klinischen Symptome bestehen weiter über mehrere Wochen, auch wenn das Medikament abgesetzt ist.
3. Bei dem Patienten entwickelt sich Fieber,
4. eine Transaminaseerhöhung,
5. Leukozytose,
6. Eosinophilie,
7. Lymphadenopathie und nach etwa 3 bis 4 Wochen typischerweise eine Virusreaktivierung, insbesondere von Herpes-Virus 6, aber auch Zytomegalie-Viren oder andere Viren.

Sind alle diese 7 Kriterien bei einem Patienten erfüllt, würde man von einem typischen DRESS-Syndrom, sind nur 1 bis 5 Kriterien erfüllt, einem atypischen DRESS-Syndrom sprechen [38, 39].

Wenngleich in den meisten Fällen eines DRESS an der Haut sich nur ein makulo-papulöses Arzneimittlexanthem zeigt, kann sich dieses Krankheitsbild an der Haut – insbesondere bei nicht rascher Diagnose – bis zu einem SJS/TEN verstärken [40]. Insofern stellt dieses Krankheitsbild weniger ein weiteres Krankheitsbild neben SJS, TEN etc. dar, sondern im Rahmen dieses

Syndroms können verschiedene allergische Spättypreaktionen der Haut auftreten, haben aber im Gegensatz zu den klassischen Krankheitsbildern eine andere pathophysiologische Steuerung der Immunreaktion. Pathophysiologisch unterscheidet sich beim DRESS im Vergleich zum klassischen TEN vor allem die dominierende T-Lymphozyten-Subpopulation. Während beim TEN zytotoxische T-Lymphozyten vorherrschen, sieht man in der beginnenden Phase des DRESS vor allem Immunreaktionen herunterregulierende Treg-Zellen, die die im Vergleich zum TEN milden Hautreaktionen erklären können. Diese funktionelle Fähigkeit von Treg-Zellen verliert sich aber nach 3 bis 4 Wochen beim DRESS-Syndrom [41]. Dieser funktionelle Funktionsverlust von Treg-Zellen geht einher mit einer Virusaktivierung bei DRESS, aber auch mit der Aktivierung von Autoimmunerkrankungen, z. B. von Schilddrüsenerkrankungen, Typ I-Diabetes oder Sklerodermie [42]. Auch wird die Ausbildung von Plakin-Antikörpern als Marker für mögliche Autoimmunreaktionen beobachtet. Diese Erkenntnisse führten zur Analyse einer Glukokortikoidbehandlung während der akuten Phase des DiHS und zeigte, dass die Bildung von Plakin-Antikörpern zumindest in der mit Glukokortikoiden behandelten Gruppe nur bei 33,3%, dagegen in der Gruppe, die nicht mit Glukokortikoiden behandelt wurde, bei allen gefunden wurde, was eine zusätzliche Rationale für die Verwendung von Glukokortikoiden beim DRESS ist [3].

Die **akute generalisierte exanthematische Papulose (AGEP)** ist durch ihre charakteristische klinische Manifestation mit multiplen sterilen pustulösen Eruptionen definiert und stellt bereits klinisch eine schwierige Differenzialdiagnose zur pustulösen Psoriasis dar. Der wesentliche Unterschied ist, dass beim AGEP vom jeweiligen induzierenden Medikament CD8+-T-Lymphozyten die Pathophysiologie dieser Reaktion bestimmen. Das ursächliche Medikament lässt sich sehr häufig im Epikutantest nachweisen [43]. Die Abtrennung des AGEP von einer – z. B. – medikamentös induzierten Psoriasis ist noch schwieriger – wenn nicht fraglicher – geworden, nachdem bei den meisten Patienten mit pustulöser Psoriasis ohne Psoriasis vulgaris Mutationen im *IL36RN*-Gen gefunden wurden, die in gleicher Weise auch bei AGEP-Patienten vorkommen und mit einer unkontrollierten, augmentierten IL36-Aktivität einhergehen [44].

Fotoallergische und fototoxische Arzneimittelreaktionen

Arzneimittel können durch UV-Licht in der Haut zu hochreaktiven Metaboliten aktiviert werden, die dann fototoxische oder nach Sensibilisierung fotoallergische Reaktionen auslösen. In der Regel absorbieren diese Medikamente im UVA-Bereich. Im Vordergrund stehen gegenwärtig nicht-steroidale Antiphlogistika, Fluorchinolone und Hydrochlorothiazid. Jedoch ist die potenzielle Liste möglicher Medikamente sehr viel länger, sodass bei typischer klinischer Lokalisation auf den „Sonnenterrassen“ der Haut differenzialdiagnostisch an diese Reaktion gedacht werden sollte, zumal die meisten Medikamente auch im UVA-Bereich absorbieren [45]. Fotoallergische Reaktionen lassen sich mit dem belichteten Epikutantest nachweisen [46]. Ein aktuelles Beispiel ist Pifendion, das zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose verwendet wird und bei bis 44% der behandelten Patienten zu fototoxischen Reaktionen führt [41]. Durch Entwicklung von Pulverpräparaten zur Inhalation versucht man die Häufigkeit dieser Reaktion zu reduzieren.

Tab. 4 Differenzialdiagnosen allergischer Arzneimittelreaktionen.

Soforttypallergie (IgE-vermittelt)
Urtikaria/Angioedem/Anaphylaxie)
Karzinoid-Syndrom
Insektenstiche
Mastozytose
Asthma bronchiale
Nahrungsmittel-Allergie
Histamin-Intoxikation (Dosenfische, Makrelen)
Latexallergie
Ethylenoxid-/Chlorhexidin-Allergie
Infektionen (EBV, Hepatitis, Parasiten)
Verzögerte allergische Reaktionen
(Exanthem; DRESS, AGEP, SJS, TEN)
Akute Graft-versus-Host-Reaktion
M. Kawasaki
M. Still
Psoriasis
Insektenstiche
Virusinfektionen
Bakterielle Infektionen (z. B. Streptokokken)

Management allergischer Arzneimittelreaktionen

Grundlage jeder Diagnostik (☉ **Tab. 4**) ist eine sorgfältige Anamnese, die insbesondere klären sollte,

- ▶ welcher Typ einer allergischen Arzneimittelreaktion bei dem Patienten vorgelegen hat, denn davon ist im Einzelfall das diagnostische Procedere wesentlich abhängig. Weitere wesentliche Aspekte sind
- ▶ die Indikation für die Verordnung der Medikamente,
- ▶ Erfassung aller eingenommenen Arzneimittel und
- ▶ der zeitliche Bezug zur Dauer der Therapie mit den jeweiligen Medikamenten und dem Beginn der Arzneimittelreaktion wie auch
- ▶ mögliche frühere allergische Reaktionen auf kleinmolekulare Substanzen einschließlich möglicher Kontaktallergene.

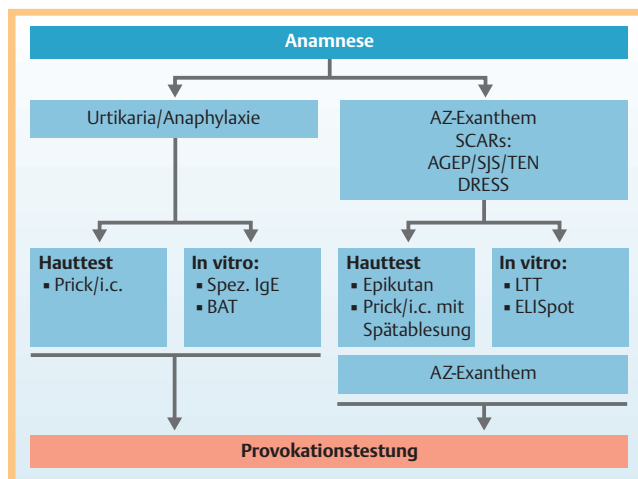
Risikofaktoren neben HLA-Assoziationen bei bestimmten Medikamenten sind in ☉ **Tab. 3** und Differenzialdiagnosen in ☉ **Tab. 4** zusammengefasst.

Hauttest

Die Haut ist nicht nur Signalorgan bei allergischen Reaktionen, sondern auch bevorzugtes Testorgan. Handelt es sich um eine allergische Soforttypreaktion, wie Urtikaria oder Anaphylaxie, stehen als Testmethoden der Prick- und Intrakutantest, in vitro die Bestimmung des spezifischen IgE oder der Basophilenaktivitätstest zur Verfügung, bei Spättypreaktionen als Hauttest vorwiegend der Epikutantest, gelegentlich aber auch der Prick- oder Intrakutantest mit Spätablesung (☉ **Abb. 4**). Im Epikutantest hat die Verwendung von vergleichsweise hohen Arzneimittelkonzentrationen im Patch zu einer verbesserten Sensitivität der Testungen geführt [47]. Es wird empfohlen in der Regel 10%ige Konzentrationen, gelegentlich auch 30%ige zu verwenden [47].

Provokationstestungen

Provokationstestungen werden alleine bei allergischen Soforttypreaktionen und bei einem Arzneimittelexanthem durchgeführt, nicht aber bei schweren, verzögert auftretenden allergischen Arzneimittelreaktionen, insbesondere nicht bei der Anamnese für eine toxische epidermale Nekrolyse. Bei einem Arzneimittelexanthem sowie bei schweren kutanen allergischen Reaktionen, wie z. B. dem AGEP, dem Stevens-Johnson-Syndrom, der

**Abb. 4** Diagnostik bei Arzneimittelallergien.

toxischen epidermalen Nekrolyse oder dem DRESS, werden primär der Epikutantest durchgeführt, der Prick- und Intrakutantest wird mit einer Früh- und einer Spätablesung durchgeführt und als In-vitro-Methoden stehen der Lymphozytentransformationstest oder der ELISpot-Assay zur Verfügung (☉ **Abb. 4**).

In-vitro-Test

Während bei allergischen Sofortreaktionen die Bestimmung des spezifischen IgE nur bei einzelnen Medikamenten Anwendung finden kann, da nur für sie positive Referenzseren zur Verfügung standen bzw. stehen, kann der Basophilenaktivierungstest bei mehr Medikamenten angewendet werden, ist aber auch nur für wenige Beispiele evaluiert worden. Bei allergischen Spättypreaktionen steht der Lymphozyten-Transformationstest mit verschiedenen Modifikationen vor allem bezüglich der Endpunktbestimmung – z. B. Proliferation der Lymphozyten oder freigesetzte Cytokine [48, 49] – zur Verfügung.

Vor allem der ELISpot-Assay hat eine zunehmende Bedeutung in den letzten Jahren gewonnen. Dabei werden Reagenzwände mit Antikörpern gegen z. B. verschiedene Zytokine beschichtet und inkubiert mit Lymphozyten des Patienten und dem fraglichen Medikament, z. B. Amoxicillin. Wenn der Patient sensibilisiert ist, führt die Aktivierung von Lymphozyten zur Freisetzung von Zytokinen, die nunmehr mit den Antikörpern in der Beschichtung der Wände binden können und anschließend visualisiert werden sowie mittels eines ELISpot-Readers gemessen werden. Die Menge der dabei gefundenen Spots korreliert mit der Stärke der Aktivierung von T-Lymphozyten. Es ließ sich zeigen, dass insbesondere bei der Penicillin-Sensibilisierung dieser Test – auch im Vergleich mit dem Lymphozytentransformationstest – eine hohe Spezifität und Sensitivität besitzt [50]. Ein besonderer Vorteil dieses Testes ist, dass er in kürzerer Zeit als der Lymphozytentransformationstest, nämlich innerhalb von etwa 2 Tagen, durchführbar ist. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass auch bei verschiedenen anderen Medikamenten dieser Assay vergleichbare Ergebnisse liefert wie der Lymphozytentransformationstest, z. B. bei Medikamenten wie Carbamazepin, Meropenin oder Vancomycin [50]. In vielen Fällen hat bisher der Lymphozytentransformationstest bei Patienten mit einer toxischen epidermalen Nekrolyse enttäuscht. Untersuchungen, bei denen die Freisetzung von Granulysin aus T-Zellen mittels ELISpot-Assay gemessen wurde, zeigten eine mögliche

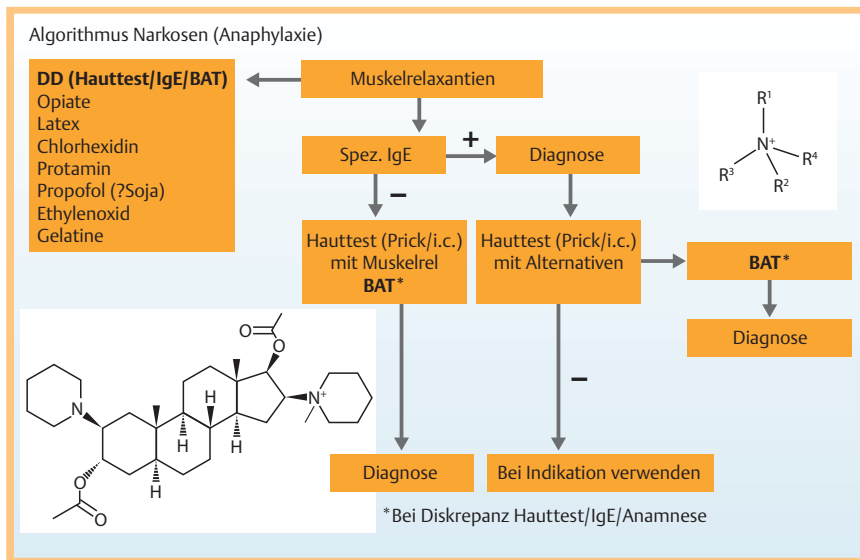


Abb. 6 Algorithmus der Diagnostik bei allergischen/pseudoallergischen Reaktionen während einer Narkose [70, 71].

kürzlichen Zusammenfassung wurde die Diagnose einer Fluorchinolonallergie in 66/69 Fällen als anaphylaktische Reaktion durch Verwendung des Basophilenaktivitätstestes (24/69) oder durch Provokationstestung (42/69) gestellt. Bei 3/69 Patienten konnte im Provokationstest ein Arzneimitteloxanthem nachgewiesen werden [25,55].

Anaphylaxien bei Allgemeinnarkose

Häufigste Ursache einer anaphylaktischen Reaktion während einer Allgemeinnarkose sind Muskelrelaxantien (► **Abb. 6**). Es ist gelegentlich der Nachweis von spezifischem IgE bei Patienten vor allem in Ländern beschrieben, in denen Pholcodin als Hustensaft zugelassen war. Muskelrelaxantien leiten sich in allen Fällen von einem quaternären Ammoniumsalz ab, und Pholcodin scheint eine Struktur gewesen zu sein, die besonders häufig zu einer IgE-abhängigen Sensibilisierung gegenüber solchen Verbindungen führte. Differenzialdiagnostisch muss durch Hauttest oder durch Bestimmung von spezifischem IgE eine allergische oder pseudoallergische Reaktion auf Opiate, Latex, Chlorhexidin, Protamin, Ethylenoxid, Gelatine und fraglich auf sojarelevante Allergene bei Propofol-Anwendung überprüft werden, da das lipophile Propofol in Sojaöl gelöst ist. In diesen Fällen muss man auch bedenken, dass häufig die Propofol-Applikation zusammen mit Lokalanästhetika wegen der Schmerzhaftigkeit von Propofol erfolgt. Auch ist zu bedenken, dass Patienten mit einer Sensibilisierung gegen α -GAL ebenfalls Gelatine nicht vertragen. Kürzliche Untersuchungen zur Rolle des Basophilenaktivitätstestes bei allergischen Reaktionen während einer Narkose haben gezeigt, dass der basophile Aktivitätstest bezüglich der Muskelrelaxantien eine sehr hohe Richtigkeit und Spezifität besitzt, sodass bei divergierenden Befunden etwa bezüglich der Anamnese, der Bestimmung von spezifischem IgE und dem Hauttestergebnis mithilfe des Basophilenaktivitätstestes eine definitive Diagnose gestellt werden kann [11].

Kontrastmittel

Anaphylaktische Reaktionen auf Kontrastmittel können allergische Ursachen oder pseudoallergisch aufgrund einer pharmakologisch bedingten Freisetzung von Histamin bedingt sein. In 1000–1500 Anwendungen/Jahr/weltweit führt die Anwendung von Kontrastmittel zu einem tödlichen Zwischenfall, sodass diese

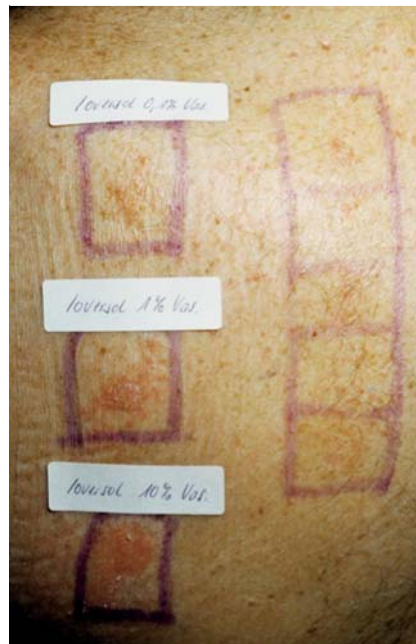


Abb. 7 Epikutantest mit Kontrastmittel.

Medikamentengruppe – nicht zuletzt aufgrund ihrer häufigen Anwendung – die meisten Todesfälle verursacht [56]. Neben den bekannten Jod-haltigen ionischen und nicht-ionischen Kontrastmitteln beobachtet man zunehmend auch allergische Reaktionen auf Gadolinium-haltige Kontrastmittel, die zur Kontrastverstärkung beim MRT verwendet werden [11]. Im Falle einer allergischen Reaktion, die mittels Epikutan- oder Intrakutantest mit Spätablesung nachgewiesen werden kann (► **Abb. 7**), würde die entsprechende chemische Gruppe in Zukunft gemieden, im Falle pseudoallergischer Reaktionen würde man bei erneuter Exposition mit Antihistaminika und Glukokortikoiden prämedizieren [57].

Prinzipien der Testungen bei Arzneimittelreaktionen und weitere mögliche Testverfahren bei verschiedenen anderen Arzneimitteln sind in vielen nationalen und europäischen Leitlinien zusammengefasst (► **Tab. 7**).

Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2010; 105: 259 – 273
Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2012; 130: 25 – 43
Mirakian R, Ewan PW, Durham SR et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. <i>Clin Exp Allergy</i> 2009; 39: 43 – 61
Ewan PW, Dugue P, Mirakian R et al. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. <i>Clin Exp Allergy</i> 2010; 40: 15 – 31
Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ et al. Allergological approach to drug hypersensitivity reactions. <i>J Dtsch Dermatol Ges</i> 2008; 6: 240 – 243
Demoly P, Kropf R, Bircher A et al. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. <i>Allergy</i> 1999; 54: 999 – 1003
Brockow K, Romano A, Blanca M et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. <i>Allergy</i> 2002; 57: 45 – 51
Aberer W, Bircher A, Romano A et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. <i>Allergy</i> 2003; 58: 854 – 863
Torres MJ, Blanca M, Fernandez J et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. <i>Allergy</i> 2003; 58: 961 – 972
Romano A, Blanca M, Torres MJ K et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. <i>Allergy</i> 2004; 59: 1153 – 1160
Blanca M, Romano A, Torres MJ et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. <i>Allergy</i> 2009 Feb; 64: 183 – 193
Brockow K, Christiansen C, Kanny G et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. <i>Allergy</i> 2005; 60: 150 – 158
Bousquet PJ, Demoly P, Romano A et al. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GALEN platform. The Galenda project. <i>Allergy</i> 2009; 64: 194 – 203
Cernadas JR, Brockow K, Romano A et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. <i>Allergy</i> 2010; 65: 1357 – 1366
Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> 2011; 21: 442 – 453
Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*. <i>Allergy</i> 2011; 66: 818 – 829
Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. <i>Allergy</i> 2007; 62: 1111 – 1118

Tab. 7 Leitlinien zum Management allergischer und pseudoallergischer Arzneimittelreaktionen, unter besonderer Berücksichtigung der Leitlinien von ENDA (European Network of Drug Allergy).

Biologics

Während Symptome allergischer Reaktionen bei klassischen „covalent drugs“ nahezu ausschließlich „target-off“-Reaktionen sind, ist diese Differenzierung bei Biologics nicht immer möglich.

• **Abb. 8** stellt eine Einteilung unerwünschter, zum Teil allergischer Reaktionen auf Biologics dar. So können Medikamente wie Rituximab, Ofatumumab durch ein Cytokin-Release-Syndrom nach Zerstörung von B-Lymphozyten eine Jarisch-Herxheimer-artige Reaktion auslösen, die einer Anaphylaxie gleichen kann, während bei Substanzen wie Tocilizumab (anti-IL6-R) Sofort- und Spätreaktionen auftreten, die möglicherweise sowohl allergischer Natur wie auch auf einem Cytokin-Release-Syndrom beruhen können. Im Falle von Brentuximab (CD30-AK) können Anaphylaxien auftreten, deren Pathophysiologie noch nicht geklärt ist [58]. Während spezifische IgE-Antikörper gegen Infliximab und Cetuximab nachgewiesen werden können, ist ihre Entstehung different. Im Fall von Infliximab ist es sehr wahrscheinlich eine direkte Sensibilisierung gegen diese Substanz, während es im Fall des Cetuximab eine Kreuzreaktion nach primärer Sensibilisierung gegen ein Diglykosid im Muskelgewebe von Säugtieren ist, die nicht zu den Primaten gehören und als Kreuzreaktion aufgefasst werden muss [27]. Auch Anti-IgE-Antikörper können anaphylaktische Reaktionen auslösen, die jedoch im Fall des klinisch verwendeten Omalizumab sehr selten sind. Es wird angenommen, dass durch Bildung von Immunkomplexen Komplement aktiviert wird, was dann zur Anaphylaxie führen kann. Bei Omalizumab bleibt es in der Regel aus, da es in dem Bereich an

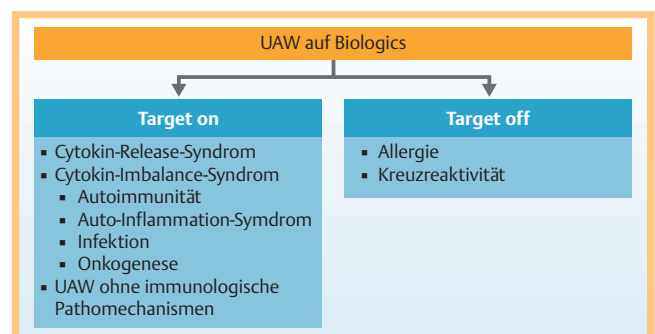


Abb. 8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf Biologics.

das IgE-Molekül bindet, an dem auch Komplement bindet, weshalb in der Regel eine Komplementaktivierung ausbleibt. Hinzu kommt die hohe Spezifität von Biologics, weshalb es sehr schwierig ist, z.B. in tierexperimentellen Systemen unerwünschte Wirkungen einschließlich Sensibilisierungen und folgende allergische Reaktionen vorherzusagen und in ihrer Pathogenese zu klären.

Interessenkonflikt



Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Cutaneous Allergic Drug Reactions: Update of Skin Manifestations, Diagnostic Procedures and Differential Diagnostic

A new trend in our understanding and in the management of drug hypersensitivity reactions is the increasing importance of biologics which differ in their spectrum of adverse drug reactions from the covalent drugs. With regard to covalent drugs ampicillin and amoxicilline as well as clavulanic acid play an increasing role among ADRs of β -lactam-antibiotics. Fluorquinolones are mainly the cause of anaphylactic reactions and photosensitivity. In opposite to the main cutaneous allergic drug reactions such as urticaria or skin rash, in which antibiotics are the main culprits, severe drug allergic reactions such as SJS, TEN, or DRESS compounds like allopurinol and anticonvulsants are the main causes. Similar mutations in the IL36R gene in AGEP and pustular psoriasis make differential diagnoses more difficult if there is a difference between these diseases and if AGEP is not just a drug induced pustular psoriasis.

Literatur

- 1 Dona I, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N et al. Trends in hypersensitivity drug reactions: More drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24: 143–153
- 2 Verma CR, Vasudevan LCB, Pragasan LV. Severe cutaneous adverse drug reactions. *Med J Arm f India* 2013; 69: 375–383
- 3 Uetrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: Current concepts. *Pharmacol Rev* 2013; 65: 779–808
- 4 Singh J, Petter RC, Baillie TA et al. The resurgence of covalent drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 307–317
- 5 Merk HF. Arzneimittelreaktionen. In: Saloga J, Klimek L, Buhl R, Mann WJ, Knop J, Grabbe S. *Allergologie-Handbuch*. 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2012: 426–439
- 6 Sharma AM, Uetrecht J. Bioactivation of drugs in the skin: relationship to cutaneous adverse drug reactions. *Drug Metab Rev* 2014; 46: 1–18
- 7 Pauluhn J. Development of a respiratory sensitization/elicitation protocol of toluene diisocyanate (TDI) in Brown Norway rats to derive an elicitation-based occupational exposure level. *Toxicology* 2014; 319: 10–22
- 8 Roychowdhury S, Svensson CK. Mechanisms of drug-induced delayed-type hypersensitivity reactions in the skin. *AAPS J* 2005; 7: E834–E846
- 9 Nakayama S, Atsumi R, Takakusa H et al. A zone classification system for risk assessment of idiosyncratic drug toxicity using daily dose and covalent binding. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 1970–1977
- 10 Roychowdhury S, Vyas PM, Reilly TP et al. Characterization of the formation and localization of sulfamethoxazole and dapsone-associated drug-protein adducts in human epidermal keratinocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 43–52
- 11 Modi BG, Neustadter J, Binda E et al. Langerhans cells facilitate epithelial DNA damage and squamous cell carcinoma. *Science* 2012; 335: 104–108
- 12 Oesch F, Fabian E, Oesch-Bartlomowicz B et al. Drug-metabolizing enzymes in the skin of man, rat, and pig. *Drug Metab Rev* 2007; 39: 659–698
- 13 Svensson CK. Biotransformation of drugs in human skin. *Drug Metab Disp* 2009; 37: 247–253
- 14 Merk HF, Baron JM, Neis MM et al. Skin: major target organ of allergic reactions to small molecular weight compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 224: 313–317
- 15 Adam J, Pichler WJ, Yerly D. Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 701–707
- 16 Bharadwaj M, Illing P, Theodossis A et al. Drug hypersensitivity and human leukocyte antigens of the major histocompatibility complex. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012; 52: 401–431
- 17 Rive CM, Bourke J, Philipps EJ. Testung for drug hypersensitivity syndromes. *Clin Biochem Rev* 2013; 34: 15–38
- 18 Chen P, Lin JJ, Lu CS et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011; 364: 1126–1133
- 19 Ko TM, Chung WH, Wei CY et al. Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1266–1276
- 20 Lin CH, Chen JK, Ko TM et al. Immunologic basis for allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: HLA-B*58:01-restricted activation of drug-specific T cells and molecular interaction. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1063–1065
- 21 Yun J, Mattsson J, Schnyder K et al. Allopurinol hypersensitivity is primarily mediated by dose-dependent oxypurinol-specific T cell response. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 1246–1255
- 22 Yun J, Marcaida MJ, Eriksson KK et al. Oxypurinol directly and immediately activates the drug-specific T cells via the preferential use of HLA-B*58:01. *J Immunol* 2014; 192: 2984–2993
- 23 Sullivan A, Gibson A, Park BK et al. Are drug metabolites able to cause T-cell-mediated hypersensitivity reactions? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 11: 1–12
- 24 Hertl M, Jugert F, Merk HF. CD8+ dermal T cells from a sulphamethoxazole-induced bullous exanthem proliferate in response to drug-modified liver microsomes. *Br J Dermatol* 1995; 132: 215–220
- 25 Blanca-López N, Ariza A, Doña I et al. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 560–567
- 26 Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Aspirin-exacerbated cutaneous disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013; 33: 251–262
- 27 Steinke JW, Platts-Mills TAE, Commins SP. The alpha-gal story: Lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 589–596
- 28 Kim SH, Sanak M, Park HS et al. Genetics of hypersensitivity to Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin N Am* 2013; 33: 177–194
- 29 Hertl M, Merk HF. Lymphocyte activation in cutaneous drug reactions. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 955–985
- 30 Hertl M, Geisel J, Boecker C et al. Selective generation of CD8+ T-cell clones from the peripheral blood of patients with cutaneous reactions to beta-lactam antibiotics. *Br J Dermatol* 1993; 128: 619–626
- 31 Shiohara T. Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 316–321
- 32 Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S et al. Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 726–732
- 33 Hertl M, Bohlen H, Jugert F et al. Predominance of epidermal CD8+ T lymphocytes in bullous cutaneous reactions caused by beta-lactam antibiotics. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 794–799
- 34 Saito N, Yoshioka N, Abe R et al. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis mouse model generated by using PBMCs and the skin of patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 434–441 e9
- 35 Feoktistova M, Leverkus M. Programmed necrosis and necroptosis signalling. *FEBS J* 2015; 282: 19–31
- 36 Ukida A et al. Abstract 1039. *J Invest Dermatol* 2013; 133 (Suppl. 1)
- 37 Saito N et al. Abstract 168. *J Invest Dermatol* 2013; 133 (Suppl. 1)
- 38 Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 693.e1–693.e14
- 39 Husain Z, Reddy BY, Schwartz R. A DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 709.e1–709.e9
- 40 Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D et al. TNF- α and IFN- γ are potential inducers of fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 489–498
- 41 Takeda Y, Tsujino K, Kijima T et al. Efficacy and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Patient Preference and Adherence* 2014; 8: 361–370
- 42 Cookson H, Creamer D, Walsh S. Thyroid dysfunction in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an unusual manifestation of systemic drug hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2013; 168: 1130–1132
- 43 Ardern-Jones MR, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 672–683
- 44 Navarini AA, Valeyrie-Allanore L, Setta-Kaffetzis N et al. Rare variations in IL36RN in severe adverse drug reactions manifesting as acute gen-

- eralized exanthematous pustulosis. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 1904–1907
- 45 *Elkeeb D, Elkeeb L, Maibach H*. Photosensitivity: a current biological overview. *Cut Ocular Toxicol* 2012; 31: 263–272
 - 46 *Neumann NJ, Schauder S*. Phototoxische und photoallergische Reaktionen. *Hautarzt* 2013; 64: 354–362
 - 47 *Walsh S, Diaz-Cano S, Higgins E* et al. Drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms: is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases. *Br J Dermatol* 2013; 168: 391–401
 - 48 *Martin M, Wurpts G, Ott H* et al. In vitro detection and characterization of drug hypersensitivity using flow cytometry. *Allergy* 2010; 65: 32–39
 - 49 *Martin M, Ott H, Merk HF* et al. Analysis of cytokine secretion from lymphocytes of patients with hypersensitivity reactions to contaminated heparins. *Br J Dermatol* 2011; 164: 68–75
 - 50 *Polak ME, Belgi G, McGuire C* et al. In vitro diagnostic assays are effective during the acute phase of delayed-type drug hypersensitivity reactions. *Br J Dermatol* 2013; 168: 539–549
 - 51 *Porebski G, Pecaric-Petkovic T, Groux-Keller M* et al. In vitro drug causality assessment in Stevens-Johnson syndrome – alternatives for lymphocyte transformation test. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 1027–1037
 - 52 *Porebski G, Gschwend-Zawodniak A, Pichler WJ*. In vitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 461–470
 - 53 *Brockow K, Garvey LH, Aberer W* et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI drug allergy interest group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702–712
 - 54 *De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM* et al. Diagnosis of immediate-type beta-lactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production: a multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 91–109
 - 55 *Vandenabeele P, Galluzzi L, Vanden Berghe T* et al. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. *Nature* 2010; 11: 700–714
 - 56 *Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y* et al. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 2009; 182: 8071–8079
 - 57 *Prieto-García A, Tomás M, Pineda R* et al. Skin test-positive immediate hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: the role of controlled challenge testing. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23: 183–189
 - 58 *Galvao VR, Castells MC*. Hypersensitivity to biological agents – updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 175–185
 - 59 *Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M* et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149–153
 - 60 *Chen YC, Chang CY, Cho YT* et al. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 459–465
 - 61 *Illing PT, Vivian JP, Dudek NL* et al. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature* 2012; 486: 554–558
 - 62 *Lafuente A, Javaloyes G, Berroa F* et al. Early skin testing is effective for diagnosis of hypersensitivity reactions occurring during anesthesia. *Allergy* 2013; 68: 820–822
 - 63 *Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M* et al. The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J invest Dermatol* 2013; 133: 2514–2521
 - 64 *Torres MJ, Gomez F, Doña I* et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2012; 67: 929–935
 - 65 *Venturini Diaz M, Lobera Labairu T, del Pozo Gil MD* et al. In vivo diagnostic tests in adverse reactions to quinolones. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 176: 393–398
 - 66 *Watson J, Tréchet P, Loss-Ayav C* et al. Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2009; 160: 786–794
 - 67 *Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M* et al. Drug hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 60–66 (aktualisiert)
 - 68 *Brockow K, Garvey LH, Aberer W* et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group positionpaper. *Allergy* 2013; 68: 702–712
 - 69 *Brož P, Harr T, Hecking C* et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group positionpaper. *Allergy* 2012 May; 67 (Suppl. 05): 647–652
 - 70 *Leysen J, Bridts CH, De Clerck LS* et al. Allergy to rocuronium: from clinical suspicion to correct diagnosis. *Allergy* 2011; 66: 1014–1019
 - 71 *Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L* et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 442–453