

Hypersensitivitätssyndrom unter antibiotischer Dreierkombination

C. Gruner^a, A. S. Zinkernagel^b, N. J. Mueller^b, A. Himmelmann^a, H. F. Günthard^b, J. D. Seebach^a

^a Departement für Innere Medizin, Medizinische Kliniken, Universitätsspital Zürich

^b Abteilung für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich

Hypersensitivity syndrome on antibiotic triple therapy

Summary

We report the case of a 49-year-old woman who developed a hypersensitivity syndrome while on antibiotic triple therapy with vancomycin, rifampicin and levofloxacin for spondylitis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). The clinical presentation, diagnosis, pathogenesis and treatment of this rare and severe cutaneous drug eruption with systemic involvement are discussed.

Fallbeschreibung

Eine 49jährige Patientin entwickelte 1995 vier Wochen nach einem Autounfall in Griechenland mit Wirbelkörperfraktur und Spondylodese eine Pneumonie mit einem Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). Drei Jahre später kam es zu einer MRSA-Spondylitis im Operationsgebiet, welche konservativ behandelt wurde. 2003 wurde infolge Fistelbildung sämtliches Osteosynthesematerial entfernt. In den mikrobiologischen Kulturen fand sich erneut ein MRSA, worauf eine Monotherapie mit Vancomycin begonnen wurde. Im Verlauf konnten verschiedene MRSA-Stämme nachgewiesen werden, weshalb die Therapie resistenzgerecht mit Rifampicin und Levofloxacin ausgebaut wurde. Wenige Tage danach traten während der Vancomycin-Infusion Pruritus sowie ein konfluierendes, makulopapulöses Exanthem auf. Bei Verdacht auf ein «Red-man-Syndrom» wurde mit Erfolg die Infusionsgeschwindigkeit herabgesetzt und Antihistaminika verabreicht. Sieben Tage später entwickelte die Patientin Fieber bis 40,5 °C, und es manifestierte sich eine zervikale Lymphadenopathie sowie ein generalisiertes, stammbetontes, konfluierendes, makulopapulöses und blasenbildendes Exanthem (Abb. 1). Im Blutbild fanden sich eine Eosinophilie von $1,31 \times 10^9/L$ (8,7%) sowie atypische Lymphozyten. In den laborchemischen Untersuchungen waren CRP (219 mg/L), alkalische Phosphatase (1013 U/L), ASAT (246 U/L) und ALAT (464 U/L) erhöht, der Kreatininwert war normal. Radiologisch und mikrobiologisch ergaben sich keine Hinweise auf eine bakterielle Infektion, auch fand sich computertomographisch keine tumorverdächtige Raumforderung. Infolge Fieber bis 42 °C und progredientem vasoplegischem Kreis-

laufversagen mit Oligurie musste die Patientin zur Volumentherapie vorübergehend auf der Intensivstation behandelt werden (Plusbilanz von 20 Litern in 3 Tagen).

Es wurde die Diagnose eines Hypersensitivitätssyndroms (HSS) gestellt (Tab. 1). Die antibiotische Dreierkombination wurde sofort sistiert und durch eine Monotherapie mit Linezolid ersetzt. Gleichzeitig wurden aufgrund des Schweregrads der Symptome systemisch Steroide eingesetzt, initial 2mal 125 mg Methylprednisolon täglich, worauf sich der klinische Zustand verbesserte. Im Verlauf entwickelte die Patientin eine Herpes-Stomatitis. Unter der Therapie mit Valaciclovir kam es zu einem Wiederaufflammen des HSS. Sechs Wochen nach Austritt hatten sich die Hautverhältnisse deutlich gebessert und sämtliche Laborparameter waren normal. Drei Monate nach dem Ereignis wurden Hautprovokationstests durchgeführt, welche keine Hinweise auf eine Typ-IV-Sensibilisierung ergaben.



Abbildung 1. Klinische Präsentation der Patientin. Ausgeprägtes multiformes Exanthem mit hämorrhagischer Komponente und teilweise vesikulärer Umwandlung, insbesondere an Händen und Unterarmen.

Tabelle 1. Diagnosekriterien für das Hypersensitivitätssyndrom (modifiziert nach [1]).

Klinik
Hautveränderungen* (100%)
Blutbildveränderungen*
Eosinophilie (90%) oder atypische Lymphozytose (40%)
Systemische Beteiligung*
Lymphadenopathie (70%) oder Hepatitis (50–80%) oder interstitielle Nephritis (10–80%) oder interstitielle Pneumonitis (selten) oder Karditis, Thyreoiditis (selten)
Zeitlicher Zusammenhang
Eindeutiger Zusammenhang zwischen Erkrankungsbeginn und Einnahme des verdächtigten Medikaments (i. d. R. innerhalb von 1 bis 8 Wochen nach Behandlungsbeginn).
Fehlen einer anderen Erkrankung
Virale Infektionen, medikamenteninduzierte Vaskulitis, kutanes Lymphom.

* Für die Diagnose eines HSS müssen beim Patienten drei der oben aufgelisteten klinischen Kriterien aus den Hauptkategorien vorliegen.

Der Lymphozytentransformationstest (LTT) *in vitro* fiel bezüglich Rifampicin und Levofloxacin eindeutig negativ aus, gegenüber Vancomycin zeigte sich eine grenzwertige Zunahme der T-Lymphozyten-Proliferation. Zum Zeitpunkt der Tests nahm die Patientin täglich noch 5 mg Prednison ein. Von einer Reexposition mit Vancomycin wurde wegen des Risikos eines Rezidivs abgesehen.

Kommentar

Beim HSS handelt es sich um eine Arzneimittel-unverträglichkeitsreaktion, welche durch Hautveränderungen, Fieber, Lymphadenopathie, Eosinophilie unter Beteiligung viszeraler Organe, – insbesondere Hepatitis, Nephritis –, charakterisiert ist [1]. Die Symptome manifestieren sich innerhalb von 1–8 Wochen nach Behandlungsbeginn, die Mortalität beträgt zirka 10%. Am häufigsten wird das HSS durch aromatische Antikonvulsiva und Sulfonamide ausgelöst, wobei die Inzidenz schätzungsweise bei einem Fall auf 1000–10000 exponierten Patienten liegt [2]. Etwas seltener wurde es auch im Zusammenhang mit anderen Medikamenten beschrieben, insbesondere mit Lamotrigin, Allopurinol, NSAR, ACE-Hemmern, Kalziumantagonisten und antiretroviralen Medikamenten [3]. Die Pathogenese des HSS ist nicht vollständig geklärt und ist sicherlich multifaktoriell bedingt. Meist wird eine medikamenteninduzierte Immunstimulation mit einer Aktivierung von T-Lymphozyten beschrieben. Zudem scheint die hepatische Metabolisierung der Medikamente von Bedeu-

tung zu sein, da langsame Azetylierer ein erhöhtes Risiko aufweisen [3]. Vermutet wird ausserdem, dass verschiedene Medikamente bzw. deren Metabolite zu einer Reaktivierung des humanen Herpesvirus 6 (HHV-6) führen, was möglicherweise das Auftreten eines HSS begünstigt [4]. Die Diagnose eines HSS wird primär klinisch gestellt (Tab. 1). Die erforderlichen Laboruntersuchungen umfassen Differentialblutbild, CRP, Leberparameter und Kreatininwert sowie eine Urinuntersuchung. Zusätzlich sollten die Schilddrüsenparameter kontrolliert werden, da in seltenen Fällen eine Thyreoiditis auftritt. Nur bei unklarem Hautbefund wird eine Hautbiopsie empfohlen. Zusätzlich sollte das Vorliegen einer Infektion mit EBV, CMV, HIV, Hepatitis B und C ausgeschlossen werden.

Bestehen Unsicherheiten bezüglich des auslösenden Medikaments können ergänzend sowohl Hautprovokationstests wie auch ein LTT durchgeführt werden. Beim LTT [5] werden aus dem Vollblut mononukleäre Zellen isoliert und während 6 Tagen entweder mit oder ohne Medikament kultiviert. Mittels Betacounter wird darauf die Einbaurate von radioaktivem Tritium-Thymin in die DNS gemessen (cpm), womit die Proliferation der Zellen quantifiziert wird. Die Steigerung der DNS-Syntheserate im Vergleich zur Kontrolle wird als Stimulationsindex (SI) angegeben und gilt bei einem SI >2 als positiv. Der optimale Zeitraum zur Durchführung dieser Tests liegt bei 2 Wochen bis 3 Monate nach Abklingen der Symptome. Im Idealfall ist dann die Therapie mit Steroiden und/oder Antihistaminika bereits abgeschlossen [5]. Über die diagnostische Wertigkeit dieser Tests liegen jedoch nur wenig Daten vor.

Bei unserer Patientin kamen aufgrund der Anamnese mehrere Medikamente als Auslöser in Frage. Aufgrund der zeitlichen Zusammenhänge und einem grenzwertig positiven Befund im LTT wurde das HSS höchstwahrscheinlich durch Vancomycin ausgelöst, welches nur selten als Ursache eines HSS beschrieben wird. Möglicherweise wurde das HSS durch den Ausbau der antibiotischen Therapie mit Rifampicin getriggert, da auch für das «Red-man-Syndrom» bei der Kombination von Vancomycin mit Rifampicin eine Zunahme der Inzidenz zu verzeichnen ist. Therapeutisch ist insbesondere das sofortige Sistieren des auslösenden Medikaments von grösster Bedeutung. In leichten Fällen kann dies schon als einzige Massnahme genügen. Bei schweren Krankheitsverläufen mit Beteiligung viszeraler Organe werden systemisch Steroide eingesetzt [1], welche zu einer raschen Elimination der möglicherweise schädlichen Eosinophilen führen. Ihr Einsatz ist jedoch umstritten, da randomisierte, kontrollierte Studien fehlen. Neben der erhöhten Gefahr bakterieller Infekte können Steroide auch zu einer Reaktivierung verschiedener Viren, insbesondere von HHV-6,

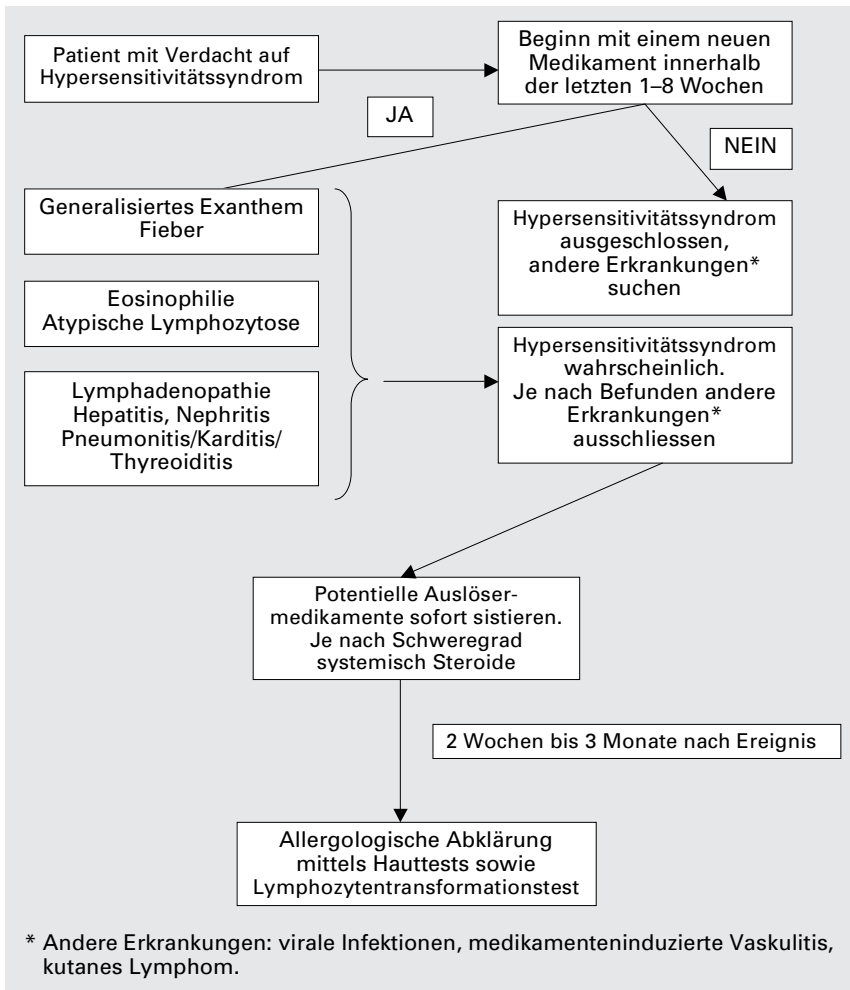


Abbildung 2. Algorithmus bei Verdacht auf Hypersensitivitätssyndrom.

Korrespondenz:
 PD. Dr. med. J. D. Seebach
 Departement für Innere Medizin
 Universitätsspital
 Rämistrasse 100, C-HOER 31
 CH-8091 Zürich
klinseeb@usz.unizh.ch

Literatur

- 1 Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:561-72.
- 2 Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21:489-501.
- 3 Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001;137:357-64.

führen. Die Symptome des HSS können über mehrere Wochen persistieren. Ein Wiederaufflammen bei Exposition mit anderen Medikamenten, wie bei unserer Patientin unter Valaciclovir, wird beschrieben [1]. Oft stellt sich das Problem, welche Medikamente alternativ zur Behandlung vital bedrohlicher Infektionen eingesetzt werden können. Bei unserer Patientin konnte aufgrund der Resistenzprüfung auf Linezolid, ein neues Oxazolidinon-Antibiotikum, gewechselt werden.

Beim HSS handelt es sich um eine potentiell letale Arzneimittelunverträglichkeitsreaktion. Das Vorgehen bei Verdacht auf HSS wird in Abbildung 2 zusammengefasst. Als therapeutische Erstmassnahme müssen sämtliche Medikamente, welche als potentielle Auslöser gelten, abgesetzt werden. In schweren Fällen mit Beteiligung viszeraler Organe ist der Einsatz von systemischen Steroiden zu erwägen. Nach Abklingen der Symptome kann, insbesondere bei mehreren möglichen Auslösermedikamenten, eine Abklärung mittels Hautprovokationstests und LTT durchgeführt werden, welche Hinweise auf das verantwortliche Medikament liefern können.

- 4 Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Lighe B, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001;137:301-4.
- 5 Weber-Mani U, Pichler WJ. Der Lymphozytentransformationstest (LTT) in der Diagnostik von Medikamentenallergien. *Schweiz Med Forum* 2003;15:357-61.