

# Schweres Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom

## Eine vermeidbare Medikamentennebenwirkung?

Benjamin Hess<sup>a</sup>, Andreas Hugi<sup>a</sup>, Robert Escher<sup>a</sup>, Maja Klein Lüthi<sup>a</sup>, Patricia Hirt-Minkowski<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Medizinische Klinik, Regionalspital Emmental AG, Burgdorf / Langnau

<sup>b</sup> Klinik für Transplantationsimmunologie und Nephrologie, Universitätsspital, Basel

### Anamnese

Ein 65-jähriger Patient wurde uns in stark reduziertem Allgemeinzustand und hämodynamisch instabil mit anurischem Nierenversagen zur intensivmedizinischen Betreuung überwiesen.

Fünf Wochen vorher war bei stark immobilisierenden Knieschmerzen und bei einmalig erhöhtem Harnsäurewert eine Therapie mit Allopurinol 300 mg einmal täglich begonnen worden. Eine Gichterkrankung war bis dahin nicht bekannt. Drei Wochen nach Therapiebeginn entwickelte der Patient einen generalisierten Juckreiz, Tage später gefolgt von einem generalisierten Exanthem, teilweise mit Knötchenbildung. Bei fortgeführter Therapie mit Allopurinol brachte sowohl die Behandlung mit oralen Antihistaminika wie auch die einmalige intravenöse Kortikosteroidapplikation keine Verbesserung der Beschwerden. Bei der hausärztlichen Nachkontrolle am Einweisungstag war der Allgemeinzustand deutlich vermindert. Im Labor zeigte sich ein Kreatininwert von 947 µmol/l, worauf die Spitaleinweisung erfolgte.

In der persönlichen Anamnese waren eine chronische Niereninsuffizienz (Serumkreatininwerte zwischen 150 und 215 µmol/l), eine hypertensive Kardiopathie und ein metabolisches Syndrom (Dyslipidämie, Adipositas Grad II [BMI 35 kg/m<sup>2</sup>], Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie) bekannt.

### Untersuchungsbefunde

Bei Eintritt präsentierte sich ein afebriler, somnolenter und hämodynamisch instabiler Patient mit generalisiertem, makulo-papulösem Exanthem (Abb. 1 ). Laboranalytisch zeigten sich eine normochrome, normozytäre Anämie (Hämoglobin 105 g/l, MCV 93 fl), eine leichte Thrombozytopenie (145 G/l), normale Leukozytenwerte ohne Nachweis einer Eosinophilie, normale Leberwerte, stark erhöhte Nierenretentionsparameter (Kreatinin 921 µmol/l, Harnstoff 54 mmol/l), ein CRP von 89 mg/l (Norm bis 5 mg/l), eine Hyperkaliämie von 6,6 mmol/l (Norm 3,5–5,5 mmol/l) sowie eine metabolische Azidose mit einem pH von 7,2 und Bikarbonatwert von 16 mmol/l. Das Laktat war im Normbereich. Radiologisch fanden sich beidseitige Pleuraergüsse ohne Infiltrat und eine Kardiomegalie sowie sonographisch eine Hepatomegalie, beidseits kleine Nieren (Poldurchmesser je 8 cm) und eine Splenomegalie (12 cm).

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

### Therapie und Verlauf

Bei Verdacht auf eine medikamentenassoziierte Vaskulitis wurde die Allopurinoltherapie am Eintrittstag gestoppt und dem Patienten intravenös hochdosiert Kortikosteroide verabreicht. Wegen des anurischen Nierenversagens musste der Patient wiederholt dialysiert werden. Unter dieser Therapie setzte die Eigen diurese wieder ein und die Nierenfunktion erholte sich auf das ursprüngliche Niveau. Das makulo-papulöse Exanthem war innert 10 Tagen regredient. Im Verlauf konnten wir jedoch nach Rückbildung des Exanthems im Bereich des Rückens eine Exfoliation der Haut beobachten (Abb. 2 ), die schmerzlos und narbenfrei abheilte. Die histopathologische Untersuchung der am Eintrittstag am linken Oberschenkel entnommenen Hautbiopsie zeigte eine angiozentrische, chronische Entzündung in der Dermis mit einer floriden leukozytoklastischen Vaskulitis in den kleinen dermalen Blutgefässen (Abb. 3 .

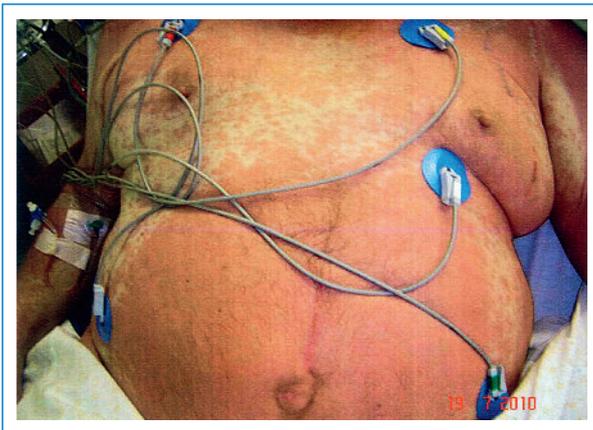
ANA, ANCA, Rheumafaktor und die Serologien für HIV, Hepatitis B und C waren negativ. Die Eiweisselektrophorese und die Immunfixation waren im Serum und im Urin unauffällig.

Wir beurteilten das Krankheitsbild des Patienten als Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom mit akutem, anurischem Nierenversagen.

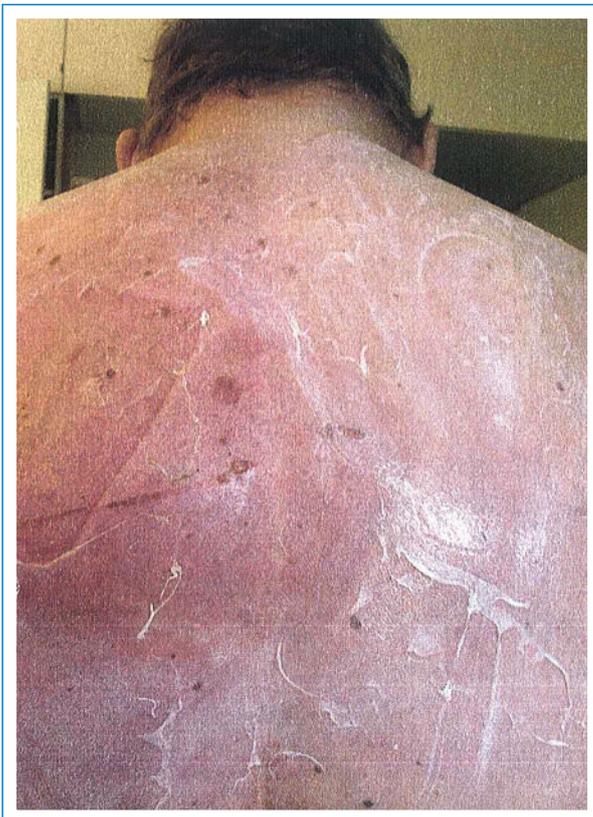
### Kommentar

Das medikamentös induzierte Hypersensitivitätssyndrom (Synonyme: Hypersensitivitätsvaskulitis, leukozytoklastische Vaskulitis, DRESS [Drug, Rash, Eosinophilia and Systemic Symptoms]) ist eine ernst zu nehmende, systemische Reaktion auf Medikamente mit potentiell schwerwiegenden Organkomplikationen und tritt in der Regel 2 bis 6 Wochen nach Exposition auf. Die häufigsten auslösenden Medikamente sind Penicilline, Cephalosporine, Sulfonamide, Antiepileptika (Phenytoin, Phenobarbital) und Allopurinol.

Gemäss den Kriterien der American College of Rheumatology von 1990 müssen für eine Hypersensitivitätsvaskulitis mindesten drei der folgenden Kriterien erfüllt sein: Alter bei Krankheitsmanifestation über 16 Jahre, Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Erstsymptome, palpable Purpura, makulo-papulöses Exanthem, bioptisch nachweisbare leukozytoklastische Vaskulitis der kleinen Hautgefässe (Arteriolen, Kapillaren, Venolen) [1]. Für die Diagnose des Allopurinol-induzierten



**Abbildung 1**  
Hautbefund des Patienten am Eintrittstag mit nicht wegdrückbarem, makulo-papulösem Exanthem.



**Abbildung 2**  
Nach Rückbildung des makulo-papulösen Exanthems unter der Hochdosissteroidtherapie bildeten sich oberflächliche, schlabbe Blasen, die leicht aufplatzten und narbenfrei abheilten.

Hypersensitivitätssyndroms findet man in der älteren Literatur auch folgende Diagnosekriterien: Als Hauptkriterien Nierenfunktionsstörung, akute Leberschädigung und Hautveränderungen (diffuse makulo-papulöse oder exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) und als Nebenkriterien Fieber, Eosinophilie und Leukozytose. Für die Diagnose müssen mindestens zwei der Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und mindestens ein Nebenkriterium erfüllt sein [2].

Bei diesem Patienten waren mit zwei Hauptkriterien die Bedingungen nach beiden Beurteilungen erfüllt. Differentialdiagnostisch waren ANCA- und nicht-ANCA-assoziierte Vaskulitiden der kleinen und mittleren Gefässe bei negativen Autoantikörpern (ANA, ANCA und Rheumafaktor) sowie eine infektassoziierte Vaskulitis eher unwahrscheinlich. Die fehlende Eosinophilie war unter Kortikosteroidtherapie nicht mehr beurteilbar.

Klinisch unterscheidet sich ein Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom von einem Hypersensitivitätssyndrom verursacht durch andere Medikamente durch das häufigere Auftreten von systemischen Organmanifestationen.

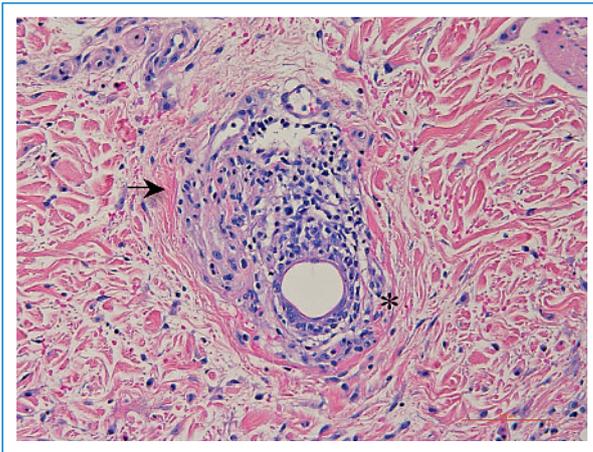
Bei bis zu 84% der Patienten tritt eine Nierenfunktionsverschlechterung auf [3] und die Mortalität ist mit bis 25% deutlich höher [2]. Die häufigsten Todesursachen sind Leber- oder Nierenversagen, Sepsis, gastrointestinale Blutungen und die toxische epidermale Nekrolyse [2].

Gemäss Literatur tritt bei ca. 2% aller Patienten, die mit Allopurinol behandelt werden, eine Hypersensitivitätsvaskulitis auf. 20% davon sind schwere Reaktionen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die mit generalisiertem Hautausschlag, Fieber, Eosinophilie und Organbeteiligung, hauptsächlich mit Leber- und Nierenversagen, einhergehen [3, 4]. Bei Auftreten eines Hautausschlages muss Allopurinol daher unverzüglich gestoppt werden.

Pathogenetisch werden toxische oder immunologische Mechanismen diskutiert. Man nimmt an, dass die Ursache für das Nierenversagen eine Akkumulation von Oxyipurinol (Hauptmetabolit von Allopurinol mit einer Halbwertszeit von 13–30 Stunden) in der Niere und die damit verbundene direkt toxische Wirkung ist. Da die Halbwertszeit von Allopurinol und Oxyipurinol bei Niereninsuffizienz deutlich verlängert ist (>125 Stunden), führt dies zu einer erhöhten Konzentration und somit zu einer verstärkten toxischen Schädigung der Niere [5].

Häufig wird Allopurinol in zu hohen Dosen und insbesondere ohne Berücksichtigung der Nierenfunktion sowie bei Patienten mit asymptomatischer Hyperurikämie verschrieben [2]. Die korrekten Indikationen zur Allopurinoltherapie umfassen: Chronisch tophöse Gicht mit drei oder mehr Schüben pro Jahr, Tumorlyse-Prophylaxe und rezidivierende Harnsäure-Urolithiasis [4]. Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte gemäss Tabelle 1 [↩](#) vorgenommen werden, um die Gefahr einer Akkumulation der Allopurinolmetaboliten in der Niere zu verringern.

Zur Erinnerung: Bei unserem Patienten wurde bei immobilisierenden Knieschmerzen und einmalig erhöhten Harnsäurewerten mit Allopurinol 300 mg einmal täglich begonnen. Die Kriterien für eine Allopurinoltherapie waren zum Zeitpunkt des Beginns nicht erfüllt. Retrospektiv analysiert war die Dosis bei einer damaligen berechneten GFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> KOF zu hoch (Serumkreatininwert 215 µmol/l). Trotz generalisiertem Juckreiz und Exanthem wurde die Therapie unverändert beibehalten. Dies führte schliesslich zu einem schweren Hypersensitivitätssyndrom mit anurischem Nierenversagen.



**Abbildung 3**

Das mikroskopische Bild (HE-Färbung, Vergrößerung 20fach) der Hautbiopsie zeigt eine leukozytoklastische Vaskulitis: Angiozentrisch findet sich eine chronische Entzündung in der Dermis (Pfeil). Weiter erkennt man kleine dermale Blutgefässe mit neutrophilen Granulozyten in der Gefässwand im Sinne einer floriden leukozytoklastischen Vaskulitis (\*).

**Tabelle 1.**  
**Nierenfunktionsadaptierte Dosierung von Allopurinol [5].**

Kreatininclearance (ml/min)	Allopurinoldosis
0	100 mg alle 3 Tage
10	100 mg alle 2 Tage
20	100 mg täglich
40	150 mg täglich
60	200 mg täglich
≥100	300 mg täglich

## Fazit

Eine korrekte Indikationsstellung einer Allopurinoltherapie mit nierenfunktionsadaptierter Dosierung und eine klinische und allenfalls laborchemische Überwachung der Therapie während den ersten zwei Monaten mit gegebenenfalls sofortigem Stopp bei Auftreten eines Exanths oder bei steigenden Nierenretentionswerten ist wichtig, um die potentiell fatalen Komplikationen eines Allopurinol-Hypersensitivitätssyndroms zu verhindern.

## Danksagung

Wir danken Herrn Prof. Dr. med. H. J. Altermatt von der Pathologie Länggasse in Bern für die Aufarbeitung und Zurverfügungstellung der histologischen Bilder.

## Korrespondenz:

Dr. med. Benjamin Hess  
Medizinische Klinik  
Regionalspital Emmental AG  
CH-3400 Burgdorf  
[benjamin.hess@rs-e.ch](mailto:benjamin.hess@rs-e.ch)

## Literatur

- Calabrese, LH, Michel, BA, Bloch, DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33:1108–13.
- Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome: unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum.* 1986;29:82–7.
- Lee HY, Ariyashinge JTN, Thirumoorthy T. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a preventable severe cutaneous adverse reaction? *Singapore Med J.* 2008;49(5):384–7.
- Terkeltaub RA. Clinical practice: gout. *N Engl J Med.* 2003;349(17): 1647–52.
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med.* 1984;76(1):47–56.