

# Leserbriefe

## Iatrogene Hypersensitivitätsreaktion

Leserbrief zu: Triantafyllidou M, Paul M, Müllner G, Hess C. Wenn die medikamentöse Therapie zur Systemerkrankung führt. *Swiss Med Forum* 2016;16(34):687–689.

Es ist immer interessant und lehrreich, die Fallpräsentation einer iatrogenen Erkrankung zu lesen. Der Fall des 49-jährigen Patienten mit Verdacht auf eine durch 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) induzierte Polyserositis gehört dazu. Er ist informativ, da es immer schwierig ist, bei Systemreaktionen ohne Hautbefund auf eine medikamentenallergische Reaktion zu schliessen.

Zu einigen Aussagen im Bericht möchte ich allerdings gerne aus allergologisch-immunologischer Sicht Stellung nehmen:

Es wird zurecht angemerkt, dass «eine Bluteosinophilie hinweisend auf das Vorliegen einer Hypersensitivitätsreaktion sein» kann. Warum werden dann im ganzen Bericht keine Angaben zur Anzahl der Eosinophilen gemacht? Selbst wenn diese im Normbereich gelegen hätten, wäre diese Angabe wichtig. Eine Systemerkrankung mit massiver Eosinophilie schränkt die Differentialdiagnose stark ein: es könnte sich hier gut um eine abortive Form eines DRESS («drug rash with eosinophilia and systemic symptoms»), aber ohne «rash» gehandelt haben [1], vor allem, falls ein bekanntermassen DRESS-verursachendes Medikament vor Kurzem in die Therapie eingeführt worden war. Die «Hitliste» dieser DRESS-auslösenden Medikamente ist erfreulicherweise relativ übersichtlich, wird von den Antiepileptika und Sulfonamid-haltigen Substanzen angeführt und sollte allen klinisch tätigen Medizinerinnen bekannt sein [1]. Ca. 30% der medikamentös ausgelösten Systemreaktionen weisen keine Eosinophilie auf, weshalb die Erkrankung auch DIHS («drug-induced hypersensitivity syndrome») genannt wird [2]. Aber die meisten Fälle eines DRESS/DIHS weisen zumindest eine massive Lymphozytose mit Erhöhung der aktivierten Lymphozyten («Virozyten») auf [2], auch hierzu fehlen leider die Angaben.

Bei interstitieller Nephritis mit Leukozyturie – wie im vorliegenden Fall – wäre eine Differenzierung der Granulozyten im Urin hilfreich: Eosinophile wären pathognomonisch für eine medikamentös bedingte Nephritis [3]. Leider wurde auch dies nicht erwähnt.

Der Lymphozytentransformationstest (LTT) ist entgegen den Angaben der Autoren bei systemischen Hypersensitivitätsreaktionen nicht selten positiv: bei zehn selbst beobachteten Patienten mit Sulfasalazin-induziertem DRESS war die Reaktion in sechs Fällen positiv auf Sulfapyridin und in weiteren vier Fällen auch gleichzeitig positiv auf 5-ASA, die im vorliegenden Fall involviert war. Ein positives Resultat ist bei derartigen Fällen beweisend für den Auslöser (oder mehrere Auslöser). Unterstreichen möchte ich, dass von einer Provokation bei systemischen Hypersensitivitätsreaktionen mit potentiell tödlichem Ausgang unbedingt abzuraten ist [4]. Zudem ist unbekannt, wie lange und mit welcher Dosis provoziert werden müsste.

Auch wir fanden bei den vier Fällen mit 5-ASA-induzierter Sensibilisierung (neben Sulfapyridin) keine Kreuzreaktivität auf Acetylsalicylsäure (ASS) im LTT, was die These der fehlenden Kreuzreaktivität zwischen 5-ASA und ASS unterstützt.

Im diskutierten Fall werden auch weitere – leider immer noch weit verbreitete – aber falsche Annahmen bei Medikamentenallergien aufgeführt:

Bei den systemischen Hypersensitivitätsreaktionen wie DRESS/DIHS, wozu ich auch den vorliegenden Fall mit Polyserositis, Nephritis, wahrscheinlich cholestatischer Hepatitis (?) zählen würde, handelt es sich um eine erworbene, T-Zell-bedingte Immunreaktion, ausgelöst durch das Medikament [5]; der Begriff idiosynkratisch hilft nicht weiter und sollte vermieden werden.

Die Angabe «eine [idiosynkratische] Medikamentenreaktion ist dosisunabhängig» ist ebenfalls überholt. Medikamentenallergische Reaktionen sind natürlich dosisabhängig [6]: ein ganz wesentlicher Faktor bei diesem und anderen DRESS-/DIHS-Fällen ist die Tatsache, dass die auslösenden Medikamente in sehr hohen Konzentrationen gegeben werden und die Reaktion oft erst nach Dosissteigerung auftritt, teilweise nach monate- bis jahrelang gut tolerierter Therapie (eigene Beobachtung). Die Tagesdosis von Mesalazin ist immerhin 4 g! Auch die anderen DRESS/DIHS auslösenden Medikamente wie Carbamazepin, Sulfamethoxazol/Trimetoprim etc. werden durchwegs in hohen Konzentrationen, meist >1 g/d, verabreicht.

Wie man sieht, iatrogene Fälle stimulieren immer wieder die Diskussion, die mit der

Intention «primum nihil nocere» aber wohl stets gerechtfertigt ist.

Prof. Dr. med. Werner J. Pichler

### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Werner J. Pichler

ADR-AC GmbH

Holligenstrasse 91

CH-3008 Bern

werner.pichler[at]jadr-ac.ch

- 1 Pichler WJ, Wendland T, Hausmann O, Schnyder B, Fricker M, Pichler C, Helbling A. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Eine Schwere, oft verkannte Medikamentenallergie. *Schweiz Med Forum*. 2011; 11(48):879–884.
- 2 Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol*. 2007;156:1083–1084.
- 3 Spanou Z, Keller M, Britschgi M, Yawalkar N, Fehr T, Neuweiler J, Gugger M, Mohaupt M, Pichler WJ. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(10):2919–27.
- 4 Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58(9):854–63.
- 5 Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, Farrell J, Depta JPH, Chadwick DW, et al. Hypersensitivity Reactions to Carbamazepine: Characterization of the Specificity, Phenotype and Cytokine Profile of Drug-Specific T-cell Clones. *Mol Pharm*. 2003;63:732–41.
- 6 Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ*. 2003;327:1222–25.