

Warum auch an eine Medikamentenallergie gedacht werden sollte

Pustulose bei tiefem Weichteilinfekt

Dr. med. Gregor Wiedmer^a, Dr. med. Marianne Lerch^b, Dr. med. Abdul Rahman Jandali^a,
Dr. med. Jacques Gubler^c, Dr. med. Julia Sproedt^a

Kantonsspital Winterthur

^a Klinik für Hand- und Plastische Chirurgie, Departement Chirurgie, ^b Abteilung Allergologie/Dermatologie, Medizinische Poliklinik, Departement Innere Medizin; ^c ehem. Chefarzt, Medizinische Poliklinik, Departement Innere Medizin.



Fallbericht

Anamnese

Wir berichten über einen 67-jährigen Patienten, der sich durch einen Fahrradsturz eine Kontusion mit ausgedehntem Hämatom und einer Schürfwunde am linken distalen, dorsomedialen Unterschenkel zugezogen hatte. Erst wegen zunehmender Schmerzen stellte er sich innert Wochenfrist bei seiner Hausärztin vor. Diese wies uns den Patienten zur weiteren Diagnostik und befundangepassten Therapie zu.

Status

Der gesamte linke Unterschenkel sowie der Oberschenkel präsentierten sich deutlich geschwollen. Der Unterschenkel war überwärmt und leicht druckdolent. Dorsomedial zeigte sich eine scharf begrenzte, periläsionale Rötung um eine 1 cm grosse kutane Schürfwunde.

Diagnostik

Eine Fraktur wurde wegen Schmerzen unter Belastung ausgeschlossen. Ergänzend erfolgte der sonographische Ausschluss einer tiefen Venenthrombose. Laborchemisch zeigten sich erhöhte Entzündungsparameter (Leukozyten $12 \times 10^9/l$, C-reaktives Protein 78 mg/l). Der

Patient war allseits orientiert, afebril und kardiopulmonal kompensiert.

Verlauf

Aufgrund des lokalen Befundes mit Rubor, Tumor, Dolor, Calor und Functio laesa sowie der erhöhten Entzündungsparameter stellten wir die Diagnose eines tiefen Weichteilinfekts.

Es erfolgte nach lokaler Wundbehandlung die stationäre Aufnahme zur Ruhigstellung und intravenösen antibiotischen Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure. Rund 24 Stunden später beklagte der Patient im Vergleich zum Vortag einen stark zunehmenden Druckschmerz über der linken Wade, wo sich angedeutet hämorrhagisch-bullöse Veränderungen zeigten; zudem wies er neu eine generalisierte beugenbetonte, vesikopustulöse Dermatose mit purpuriformen Anteilen, mit Aussparung des Stammes und des Gesichtes, auf (Abb. 1 und 2). Die Schleimhäute waren nicht betroffen.

In der erneuten Laboruntersuchung zeigte sich eine Leukozytose/Neutrophilie (Leukozyten $>22 \times 10^9/l$, Neutrophile $>20 \times 10^9/l$). Zudem kam es zu einer leichten kardiopulmonalen Verschlechterung. Nach interdisziplinärem Konsil mit Infektiologie, Dermatologie, Intensivmedizin und Plastischer Chirurgie war in Zusammen-



Gregor Wiedmer



Abbildung 1: A+B) Generalisierte beugenbetonte vesikopustulöse Dermatose mit purpuriformen Anteilen unter Aussparung des Stammes und Gesichtes (die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis des Patienten).



Abbildung 2: Weichteilinfekt Unterschenkel links mit hämorrhagisch-bullöser Lokalreaktion (die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis des Patienten).

schau der Befunde ein tiefreichender Weichteilinfekt im Sinne einer beginnenden nekrotisierenden Fasziiitis nicht auszuschliessen, so dass einerseits die Inzision im Unterschenkelbereich mit Probenentnahme für die Bakteriologie und Hautbiopsien (Abb. 3A–C), Spülung und Drainageneinlage erfolgten. Hier zeigte sich eine epifasziale Flüssigkeitsansammlung ohne Beteiligung der Fasziien oder der Muskulatur.

Andererseits wurde präoperativ die bisherige antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure auf Imipenem/Clindamycin umgestellt. In Zusammenschau des intraoperativen Befundes und wegen der Ausweitung und Art der Effloreszenzen schien nun differentialdiagnostisch auch eine Arzneimittelreaktion möglich. Postoperativ erfolgte die intensivmedizinische Überwachung. Im weiteren Verlauf war der Patient stets kreislaufstabil. Bei fehlenden Hinweisen auf eine septische Endorganbeteiligung, rückläufigen Entzündungszeichen sowie fehlendem Keimnachweis in den mikrobiologischen Kulturen wurde die antibiotische Therapie versehentlich wieder auf Amoxicillin/Clavulansäure deeskaliert. Nach Verlegung des Patienten auf die Station der Regelversorgung zeigte sich eine starke Zunahme des beugebetonten Exanthems sowie eine deutliche periphere Neutrophilie.

Im Rahmen der erneuten eingehenden Anamneseerhebung erwähnte der Patient eine bekannte Allergie gegen Penicillin. Unter Einbezug der nun vorliegenden Histologie, der neuen anamnestischen Erkenntnis sowie des aktuellen Hautbefundes konnte nach Ausschluss einer infektiösen Follikulitis zusätzlich die Diagnose eines Arzneimittellexanthems im Sinne eines Mischbildes eines «symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthema» (SDRIFE)-«acute generalized exanthematous pustulosis» (AGEP) gegen Amoxicillin/Clavulansäure gestellt werden.

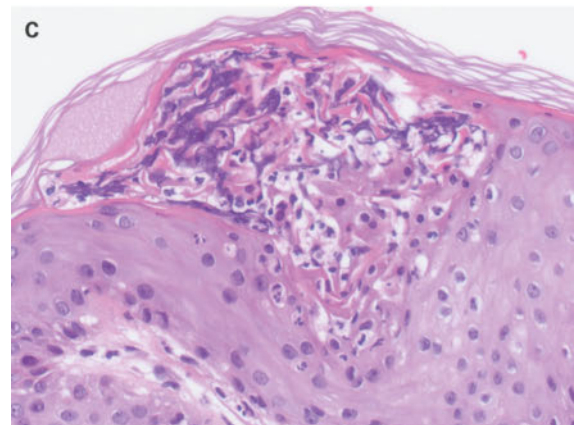
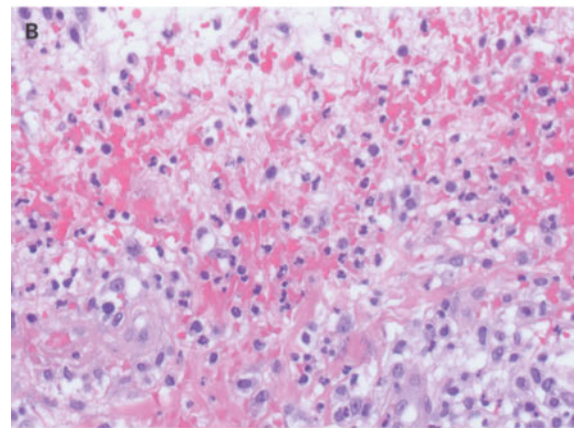
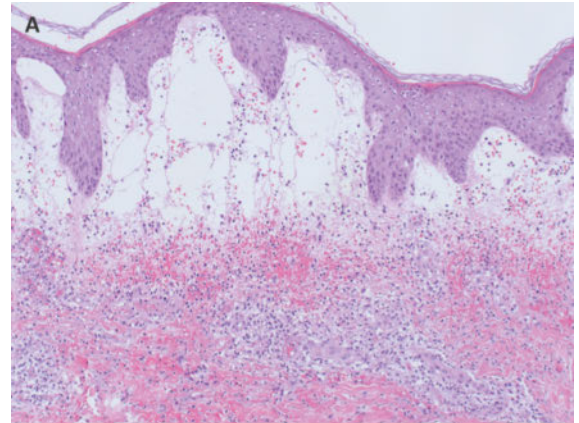


Abbildung 3: Histopathologien der Hautbiopsien des linken Unterschenkels. Die HE-Färbung zeigt sterile Pusteln subkorneal, eine perivaskulär betonte, gemischtzellige Entzündung mit reichlich neutrophilen Granulozyten und ausgeprägtem Ödem der papillären Dermis ohne Anhaltspunkte für vaskulitische/vaskulopathische Veränderungen. **A)** Ausgeprägtes Ödem der papillären Dermis. Erythrozytenextravasate. Originalvergrößerung: 100x. **B)** Derales Entzündungsinfiltrat reich an neutrophilen Granulozyten. Originalvergrößerung: 400x. **C)** Subkorneale spongiforme Pustel. Originalvergrößerung: 400x.

Daraufhin wurde die für knapp 48 Stunden erneut eingesetzte antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure auf Clindamycin umgestellt. Zur Therapie des Arzneimittellexanthems erfolgte eine topische

Applikation von Mometasonfuroat (Kortikosteroid) in Kombination mit einer kurzfristigen peroralen Therapie mit Prednisolon 50 mg/d über 5 Tage. Darunter waren die Hautveränderungen rasch rückläufig. Der Patient konnte nach zweiwöchiger Hospitalisation in gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Die Diagnosen bei Austritt lauteten:

1. Tiefer epifaszialer Weichteilinfekt Unterschenkel links mit hämorrhagisch-bullöser Lokalreaktion.
2. Histologisch bestätigtes Arzneimittellexanthem im Sinne eines Mischbildes «SDRIFE»-«AGEP» nach Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure.

Diskussion

Tiefe Weichteilinfekte können ein schweres, rasch progredientes, durch Strepto- bzw. Staphylokokken ausgelöstes infektiologisch-chirurgisches Krankheitsbild darstellen. Dabei können oberflächliche und tiefe Faszien wie auch das subkutane Fettgewebe und Muskeln betroffen und die Mortalität sehr hoch sein. Eine prompte Diagnosestellung und das umgehende chirurgische Debridement sind die Outcome-relevanten Schritte. Die Diagnose wird vorwiegend klinisch mithilfe von Laboruntersuchungen gestellt. Ein Keimnachweis ist bei bereits etablierter antibiotischer Therapie oft nicht mehr möglich [1]. Unterstützend können bildgebende Verfahren wie Sonographie, Computertomographie und Kernspintomographie herangezogen werden, sofern der Allgemeinzustand des Patienten dies erlaubt und es dadurch zu keiner Verzögerung der operativen Therapie kommt [2].

Die Diagnose eines generalisierten Arzneimittellexanthems kann bei atypischer Manifestation beziehungsweise Vorliegen weiterer dermatologischer Befunde schwierig sein. Während bei rund 90% der Arzneimittellexantheme makulopapulöse Hautveränderungen vorliegen, stellen «SDRIFE» und «AGEP» seltene Krankheitsbilder dar. Beim «SDRIFE» handelt es sich um eine üblicherweise selbstlimitierende T-Zell-vermittelte allergische Spättypreaktion (Typ IV), welche ohne vorangehende Sensibilisierung auftreten kann [3]. Charakterisiert ist das «SDRIFE» durch symmetrische intertriginöse Erytheme mit Beteiligung der Glutealregion ohne Systemzeichen. Als Auslöser stehen Aminopenicilline im Vordergrund. Jedoch sind auch Nickel- und Quecksilber-assoziierte bzw. durch jodierte Kontrastmittel ausgelöste Fälle von «SDRIFE» beschrieben, wobei die Liste möglicher medikamentöser Ursachen ständig wächst [4].

Die «AGEP» stellt mit einer Häufigkeit von 1–5 Fällen/Million/Jahr eine seltene unerwünschte Medikamentenreaktion dar, welche typischerweise mit Fieber und

Leukozytose/Neutrophilie, jedoch nur in ca. 20% der Fälle mit einer Schleimhautbeteiligung, einhergeht. Häufigste Auslöser einer «AGEP» sind ebenfalls Aminopenicilline, daneben Chinolone, Sulfonamide, aber auch Terbinafin und Diltiazem. Der klassische Befund nicht follikulär gebundener feinpustulöser Läsionen auf Erythem kann bereits innerhalb 48 Stunden nach Exposition auftreten [5]. Klinisch werden im Rahmen eines «SDRIFE» gelegentlich Mischbilder mit einer «AGEP» gesehen im Sinne sekundär auftretender vesikopustulöser Veränderungen bei ausgeprägten generalisierten beugenbetonten systemischen Kontaktdermatitiden. Neben der typischen Präsentation einer «AGEP» sind verschiedene atypische Varianten bzw. Overlap-Syndrome beschrieben, wie z.B. Mischbilder mit einer «drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms» (DRESS) oder «toxic epidermal necrolysis» (TEN) bzw. lokalisierte Formen wie eine «acute localised exanthematous pustulosis» (ALEP).

Wichtigster therapeutischer Schritt ist bei «SDRIFE» und «AGEP» das umgehende Absetzen des auslösenden Medikamentes bzw. Vermeidung der Umstellung auf strukturell verwandte Substanzen. Zur Therapie werden nach Ausschluss einer infektiösen Follikulitis bzw. einer pustulösen Psoriasis potente topische Kortikosteroide, bei «AGEP» allenfalls in Kombination mit systemisch verabreichten Steroiden eingesetzt.

Bei Auftreten generalisierter Exantheme im Rahmen eines Weichteilinfekts mit sekundärer Verschlechterung/Reduktion des Allgemeinzustands unter Antibiotikatherapie muss neben einer Sepsis differentialdiagnostisch auch an spezifische Arzneimittellexanthem-Formen gedacht werden. Eine Neutrophilie kann in diesem Zusammenhang Hinweis auf eine beginnende Sepsis, bei nicht stark eingeschränktem Allgemeinzustand bzw. aufgrund der Histologie wie im vorliegenden Fall, jedoch auch einer ungewöhnlichen Arzneimittellexanthemform entsprechen. Obwohl Arzneimittellexantheme typischerweise mit einer Eosinophilie assoziiert sind, ist bei Neutrophilie somit an eine seltene «AGEP» zu denken.

Es ist zu erwähnen, dass purpuriforme Veränderungen der unteren Extremität nicht einer spezifischen Manifestation eines Medikamenten-assoziierten Exanthems entsprechen müssen, sondern durch den hydrostatischen Druck in dieser Lokalisation bedingt sein können. Purpuriforme Läsionen kommen typischerweise im Rahmen einer Sepsis vor, sind jedoch klinisch nicht von einer Medikamenten-assoziierten Vaskulitis zu unterscheiden. Bei Vorliegen vesikopustulöser Hautveränderungen muss neben einem infektiösen Geschehen (septische Pustulose, infektiöse Follikulitis) an Arzneimittelreaktionen (bullöse Arzneimittellexan-

Korrespondenz:
 Dr. med. Gregor Wiedmer
 Assistenzarzt
 Klinik für Orthopädie
 und Traumatologie
 Solothurner Spitäler AG
 Bürgerspital Solothurn
 Schöngrünstrasse 42
 CH-4500 Solothurn
 wiedmergregor[at]gmail.com

theme, «AGEP») gedacht werden. Im Gesamtkontext sind purpuriforme Läsionen somit differentialdiagnostisch als nicht spezifische Veränderungen im Rahmen Arzneimittelexanthem/«AGEP» bzw. Sepsis-assoziiert / im Rahmen einer Arzneimittel-induzierten Vaskulitis zu interpretieren.

Für die Diagnosestellung sind eine ausführliche Anamnese hinsichtlich bekannter Allergien, die Erkennung sogenannter dermatologischer Gefahrenzeichen bzw. eine Weiterabklärung mittels Biopsie sowie die Berücksichtigung allfälliger Hinweise auf eine systemische Beteiligung (Allgemeinzustand, Fieber, Lymphadenopathie, Eosino-/Neutrophilie, pathologische Leber-/Nierenparameter) unabdingbar.

Kommentar

Der Befund im Bereich des Unterschenkels des Patienten war divergierend zum beugebetonten Exanthem der unteren und oberen Extremität. Trotz des fehlenden intraoperativen Keimnachweises nach bereits dreitägiger intravenöser antibiotischer Therapie gingen wir aufgrund der klinischen Befunde von einem tiefen Weichteilinfekt des linken Unterschenkels aus. Bei potentiell fulminantem Verlauf einer nekrotisierenden Faszitis respektive einer Sepsis würden wir in derselben Situation, auch zur Probengewinnung, erneut operativ Vorgehen. Wäre die Medikamentenallergie initial bekannt respektive eine elektronische Dokumentation vorhanden gewesen, hätte der Einsatz von Amoxicillin/Clavulansäure und somit deren Auswirkungen vermieden werden können.

Verdankung

Herrn Dr. med. Dieter Erdin danken die Autoren für die Auswertung des histopathologischen Befundes.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Szczypinska E. The impact of initial antibiotic therapy (linezolid, vancomycin, daptomycin) on hospital length of stay for complicated skin and soft tissue infections. *Springerplus*. 2013;2:696.
- 2 Puvanendran R1, Huey JC, Pasupathy S. Necrotizing fasciitis. *Can Fam Physician*. 2009;55(10):981–7.
- 3 Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis*. 2004;51(5–6):297–310.
- 4 Winnicki M, Shear NH. A systematic approach to systemic contact dermatitis and symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE): a closer look at these conditions and an approach to intertriginous eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(3):171–80.
- 5 Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute generalized exanthematous pustulosis: pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. *Int J Mol Sci*. 2016;17:1214. doi:10.3390/ijms17081214.

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei Auftreten einer generalisierten Pustulose unter medikamentöser Therapie ist neben einem Infekt an eine ungewöhnliche Arzneimittelexanthem-Form zu denken.
- Eine akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) ist typischerweise mit einer Neutrophilie und nur ausnahmsweise mit einer Eosinophilie vergesellschaftet. Dies kann dazu beitragen, dass ein Arzneimittelexanthem nicht erkannt und das auslösende Medikament konsekutiv verzögert abgesetzt wird.
- Zur Diagnosesicherung empfehlen sich eine Hautbiopsie, der Ausschluss eines infektiösen Geschehens sowie eine allergologische Abklärung nach Abheilung des Exanthems.
- Zur Therapie werden lokale und/oder systemische Kortikosteroide eingesetzt.
- Bei unklaren Fällen mit Verdacht auf Medikamentenallergie ist ein gezieltes, wiederholtes Nachfragen, allenfalls im Rahmen einer zweiten Anamneseerhebung, essentiell.
- Wichtig sind die elektronische Dokumentation sowie die Ausstellung eines Allergiepasses.