

Epidermale Nekrolyse

Fieber als Prodromalphase

Dr. med. univ. (AT) Julian Mair am Tinkhof^a; PD Dr. med. Jivko Kamarachev^b; Prof. Dr. med. Michael Bodmer^a^a Medizinische Klinik, Zuger Kantonsspital, Baar; ^b Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Zürich

Hintergrund

Das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) bezeichnen äusserst seltene, potentiell letale, immunmedierte Reaktionen, die zu einer akuten Ablösung der Haut und Schleimhaut führen. Die Erkrankung wird überwiegend durch Medikamente verursacht, weshalb grundsätzlich bei allen akut aufgetretenen Läsionen der Haut bzw. Schleimhaut ein besonderes Augenmerk auf die Medikamentenanamnese gelegt werden sollte [1].

Fallbericht

Anamnese und Verlauf

Ein 79-jähriger Patient stellte sich selbst notfallmässig wegen Fieber und allgemeiner Abgeschlagenheit vor. Er berichtete, vor zwei Tagen zunächst unter dumpfen rechtsseitigen Ohrenschmerzen sowie im weiteren Verlauf unter Schüttelfrost und Fieber bis knapp 40 °C gelitten zu haben. Er habe vereinzelt Diclofenac eingenommen, worunter die beklagten Beschwerden zunächst regredient gewesen seien. Da er jedoch weiterhin unter einer ausgeprägten Kraftlosigkeit und anhaltendem Fieber leide, habe er sich zur ärztlichen Vorstellung entschieden.

In der persönlichen Anamnese fanden sich neben einer koronaren Herzerkrankung eine arterielle Hypertonie, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit sowie ein erst kürzlich diagnostiziertes metastasierendes Prostatakarzinom. Zehn Tage vor der aktuellen notfallmässigen Konsultation wurde dem Patienten erstmals eine antiandrogene Therapie mit Apalutamid zur Behandlung des Tumorleidens verabreicht. Weiter nahm er seine angestammte Medikation mit Acetylsalicylsäure 100 mg, Ezetimib 10 mg und Atorvastatin 40 mg täglich in unveränderter Dosierung ein.

Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich ein wacher, allseits orientierter Patient, normoton (100/65 mm Hg) und febril bei tympanal gemessenen 38,9 °C. Die kardiovaskuläre Untersuchung war unauffällig. Es bestand eine Druckdolenz im rechten Oberbauch ohne

peritonitische Zeichen. Kutan und an den Schleimhäuten wurden Normalbefunde erhoben. Es bestand keine Lymphadenopathie.

Das Blutbild zeigte eine normochrome, normozytäre Anämie mit einem Hämoglobin von 125 g/l (Norm 120–160 g/l), eine Leukopenie von 2,4 G/l (Norm 4,0–10,0 G/l) und eine Thrombozytopenie von 76 G/l (Norm 150–350 G/l). Daneben bestand eine Lymphopenie von 0,14 G/l (Norm 1,00–4,50 G/l) bei normwertigen Neutrophilen und Eosinophilen.

Laborchemisch wurde eine akute Nierenschädigung (AKI) KDIGO 2 (KDIGO: «Kidney Disease – Improving Global Guidelines») mit einem Kreatinin von 140 µmol/l (Norm 62–106 µmol/l; Baseline im Jahr 2021 ca. 60 µmol/l) festgestellt. Zudem bestanden erhöhte Leberwerte mit einer Aspartat-Aminotransferase (ASAT) von 166 U/l (Norm <50 U/l), Alanin-Aminotransferase (ALAT) von 209 U/l (Norm <50 U/l), Gamma-Glutamyltransferase (GGT) von 88 U/l (Norm <61 U/l), einem Bilirubin von 9 µmol/l (Norm <21 µmol/l) und einer alkalischen Phosphatase von 355 U/l (Norm

40–129 U/l) vereinbar mit einem gemischt hepatozellulär-cholestatischen Schädigungsmuster. Weiter konnte eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) auf knapp 100 mg/l (Norm <5 mg/l) festgestellt werden. Die Elektrolyte waren in der Norm.

Die asservierten Urin- und Blutkulturen ergaben keinen Erregernachweis. Im ergänzenden kontrastmittelgestützten Computertomogramm des Thorax und Abdomens zeigten sich multiple pulmonale und ossäre Metastasen des bekannten Prostatakarzinoms, jedoch keine Hinweise auf einen entzündlichen Prozess. Aufgrund der zudem beschriebenen leichtgradigen Ektasie der intrahepatischen Gallenwege und des Ductus choledochus erachteten wir bei dem febrilen Patienten mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen und erhöhten Entzündungswerten differentialdiagnostisch eine beginnende Cholezystitis/Cholangitis als denkbar. Bei formal septischem Zustandsbild mit einem Sequential-Organ-Failure-Assessment (SOFA-)Score von zwei Punkten (Thrombozytopenie, Niereninsuffizienz) wurde eine empi-



Abbildung 1: Fotodokumentation. Anfangsstadium der Epidermolysel mit bullöser Hautläsion, **A)** proximaler Oberarm, **B)** in Falten gelegte Haut, **C)** grossflächige Ablösung der Epidermis am dorsalen proximalen Oberschenkel/Gesäss, **D)** Hautablösung an der Ohrmuschel. Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

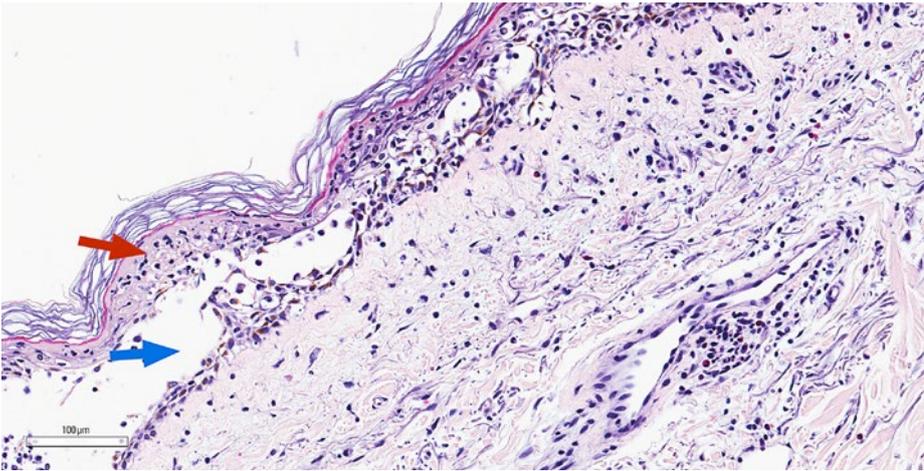


Abbildung 2: Histologie (Biopsie), Hämatoxylin-Eosin-Färbung (400-fache Vergrößerung, siehe Raster unterer linker Bildrand). Subepidermale Spaltbildung (blauer Pfeil), zahlreiche apoptotische Keratinozyten in der Epidermis bis hin zu vollständiger Epidermisnekrose im Blasendach (roter Pfeil). Das Entzündungsinfiltrat besteht vorwiegend aus Lymphozyten mit Beimengung von einzelnen eosinophilen Granulozyten.

rische antibiotische Therapie mit Ceftriaxon etabliert. Des Weiteren erhielt der Patient bedarfsorientiert Metamizol und Paracetamol.

Im Verlauf des stationären Aufenthaltes klagte der Patient neu über eine Odynophagie, ehe sich innerhalb von drei Tagen simultan an mehreren Körperstellen akut aufgetretene schmerzhaft, teils grossflächige Blasen der Haut entwickelten. Zunächst fielen diese am Gesäss, dorsal an beiden Oberschenkeln, am Rücken, an beiden Axillae sowie an der Ohrmuschel auf (Abb. 1). Daneben wurden erste bullöse Läsionen an der Mundschleimhaut festgestellt. Innerhalb weniger Stunden kam es zu einer grossflächigen Hautablösung.

Eine okuläre Beteiligung oder eine Manifestation am Genital war zu jenem Zeitpunkt nicht objektivierbar. Es bestanden keine anderweitigen Hauteffloreszenzen und weiterhin keine

Lymphadenopathie. Die letzte Fieberepisode wurde am Abend vor Auftreten der Hautmanifestationen dokumentiert. Eine laborchemische Verlaufskontrolle ergab sowohl eine Besserung der Nierenretentionsparameter als auch eine Regredienz der Hepatopathie. Die Eosinophilen waren nach wie vor in der Norm.

Diagnostik

Anhand der klinischen Präsentation dachten wir in erster Linie an das Vorliegen eines SJS. Differentialdiagnostisch erachteten wir ausserdem ein DRESS-Syndrom («Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms») für möglich, wobei die kutanen Veränderungen mit rasch progredienter Blasenbildung, fehlender Lymphadenopathie und Eosinophilie dagesprochen. Als weitere Differentialdiagnose zogen wir ein «Staphylococcal scalded Skin

Syndrom» in Erwägung, das mit einer intraepidermalen Blasenbildung einhergeht. Diese Erkrankung manifestiert sich aber in erster Linie im Kindesalter und präsentiert sich primär mit einem generalisierten Erythem und sekundärer Blasenbildung mit Hautablösung. Auch ein Erythema exsudativum multiforme war denkbar, wobei hier meist Kokarden aus konzentrischen Ringen mit zentraler Blase auftreten. Ebenso wäre eine exfoliative Erythrodermie möglich gewesen, auch wenn hier in der Regel die Schleimhäute nicht betroffen und die Läsionen weniger schmerzhaft sind. Wegen des bekannten Tumorleidens des Patienten zogen wir des Weiteren einen paraneoplastischen Pemphigus als mögliche Ätiologie in Betracht. An eine lineare IgA-Dermatose musste ebenfalls gedacht werden, die sich ebenfalls mit bullösen Hautveränderungen manifestiert und sich biopsisch aufgrund der IgA-Ablagerung an der Basalmembran von einem SJS abgrenzen lässt [1].

Zur Diagnosesicherung erfolgte eine Hautbiopsie an der Bauchdecke, wobei sich histopathologisch ein Befund zeigte, der mit einer perakuten zytotoxischen Dermatitis aus dem Spektrum SJS/TEN vereinbar war (Abb. 2).

Epikrise und Therapie

Bei dringendem Verdacht auf ein SJS wurde der Patient zur weiteren Behandlung an ein Verbrennungszentrum verlegt. Innerhalb weniger Tage waren infolge der hämorrhagisch erosiven Hautveränderungen insgesamt 55% der Körperoberfläche betroffen, sodass die Kriterien für das Vorliegen einer TEN erfüllt waren (>30% der Körperoberfläche) (Abb. 3).

Zur Abschätzung der assoziierten Mortalität hat sich bei Patientinnen und Patienten mit SJS der SCORTEN-Score («Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis») etabliert. Dabei werden neben dem Alter die Herzfrequenz, gegebenenfalls ein Tumorleiden, der Anteil betroffener Hautläsionen sowie laboranalytische Marker wie Harnstoff, Bikarbonat und Glukose berücksichtigt [2]. Beim Patienten resultierte anhand des vorliegenden SCORTEN-Scores von drei Punkten eine prädiktive Mortalität von 35%.

Auf der intensivmedizinischen Verbrennungseinheit erfolgten eine suffiziente Volumentherapie sowie eine Transfusion von Immunglobulinen über drei Tage. Des Weiteren wurden eine intensive Wundpflege und Applikation von Mandelöl unter Metalline-Kompresse (mehrschichtige Spezialkompressen, die das Verkleben mit der Wunde verhindert) durchgeführt (Abb. 4).

Im weiteren Verlauf traten regelmässig Episoden mit Fieber >39 °C auf, die bei fehlendem Nachweis einer infektiösen Komplikation



Abbildung 3: Fotodokumentation. Klinisches Vollbild der toxisch epidermalen Nekrolyse mit insgesamt 55% betroffener Körperoberfläche. Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Der besondere Fall



Abbildung 4: Fotodokumentation. **A)** Lokale Applikation der Mandelölsalbe, **B)** zunehmende Epithelialisierung. Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.



Abbildung 5: Fotodokumentation. Verlaufskontrolle nach zwölf Wochen mit vollständiger Epithelialisierung. Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

im Rahmen des Krankheitsverlaufes der epidermalen Nekrolyse interpretiert wurden. Unter den erwähnten Massnahmen besserten sich die Hautverhältnisse zunehmend und es kam zu einer schrittweisen Reepithelialisierung (Abb. 5).

Eine okuläre Beteiligung zeigte sich im gesamten Verlauf nicht. Es erfolgte die prophylaktische Befeuchtung der Korneae mittels hylauronsäurehaltigem Augengel und Vitamin-A-Augensalbe.

Unter stetiger Verbesserung der Hautverhältnisse konnte der Patient schliesslich nach dreiwöchigem Aufenthalt auf der Verbrennungseinheit und weiteren zwei Wochen auf Normalstation in die stationäre Rehabilitation wechseln.

Im Vorfeld wurden potentielle Auslöser des Krankheitsbildes untersucht und eine mögliche HIV- oder Mykoplasmeninfektion ausgeschlossen. Zeitgleich wurde eine detaillierte Medikamentenanamnese erhoben. Hierbei ist insbesondere der zeitliche Verlauf des Medikamenteneinsatzes in Korrelation zum Krankheitsbeginn entscheidend. In diesem Fall ergibt sich die in Abbildung 6 dargestellte Abfolge.

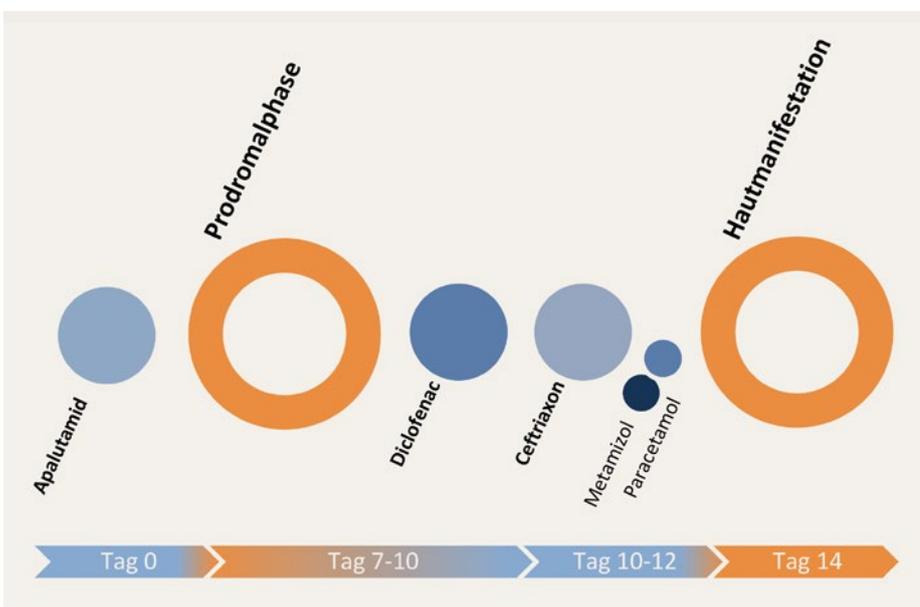


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf des Krankheitsbildes und der eingesetzten Medikamente.

Diskussion

Das SJS und die TEN, die sich hinsichtlich ihrer auslösenden Faktoren und ihres Pathomechanismus nicht unterscheiden, werden als epidermale Nekrolysen zusammengefasst. Ihre Inzidenz liegt bei rund 1–2 Fällen auf 1 Million Menschen pro Jahr. Für die Einteilung spielt die Gesamtoberfläche der betroffenen Haut eine entscheidende Rolle. Die Hautablösung beträgt beim SJS <10% der Körperoberfläche, bei der TEN dagegen >30%. Dazwischen (10–30%) wird eine «SJS/TEN-Übergangsform» definiert. Vor dem Auftreten der Hautaffektionen lässt sich eine wenige Tage dauernde Prodromalphase mit Fieber und Grippe-symptomen beobachten. Photophobie, konjunktivaler Juckreiz oder Schluckschmerzen können auf eine frühe mukokutane Beteiligung hinweisen. Die kutanen Läsionen beginnen meist an Gesicht und Thorax mit einem makulösen, seltener mit einem generalisierten erythematösen Exanthem. Typischerweise ist die Haut sehr schmerzhaft bei Palpation. Im raschen Verlauf kommt es zur charakteristischen Blasenbildung. Das Nikolski-Zeichen kann positiv sein. Die Dauer der Erkrankung ist mit 8–12 Tagen kurz und geht in 80% mit okulärer, in 90% mit mukokutaner Beteiligung sowie in 66% mit Urethritis einher [3].

Ursächlich sind bei den epidermalen Nekrolysen in etwa 75% der Fälle Arzneimittel, seltener auch Infektionen wie zum Beispiel durch *Mycoplasma pneumoniae*. In bis zu einem Drittel der Fälle kann kein Auslöser identifiziert werden. In epidemiologischen Studien konnte für verschiedene Arzneimittel ein erhöhtes Risiko zur Auslösung von epidermalen Nekrolysen festgestellt werden. Zu den häufigeren Auslösern gehören insbesondere Allopurinol, Antikonvulsiva mit aromatischer Ringstruktur (Phenytoin, Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin) und gewisse nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR; Oxicame, Diclofenac und COX-2-Inhibitoren). Daneben besteht auch eine Assoziation mit dem Gebrauch antibakterieller Sulfonamide, Trimethoprim, Aminopenicillinen oder Chinolonen [4–7]. Typischerweise besteht eine Latenzzeit von vier Tagen bis vier Wochen nach Beginn der Arzneimitteltherapie. Eine gut vertragene Einnahme von mehr als zwei Monaten macht das Auftreten eines SJS/TEN sehr unwahrscheinlich. Als starker Risikofaktor für epidermale Nekrolysen ist eine HIV-Infektion anzusehen. Daneben besteht eine Assoziation zwischen SJS/TEN und einer malignen Grunderkrankung, wobei hämatologische maligne Erkrankungen das grösste Risiko darstellen.

Im vorliegenden Fall erscheint eine kausale Assoziation mit Diclofenac, Metamizol oder Paracetamol bei zu diesem Zeitpunkt bereits eingesetzter postulierter Prodromalphase als

unwahrscheinlich. Dasselbe Argument spricht auch gegen Ceftriaxon als Auslöser, das zudem nur zwei Tage vor den Hautmanifestationen verabreicht wurde. Zudem hat der Patient das Medikament im Vorfeld bereits des Öfteren problemlos vertragen. Apalutamid hingegen wurde ungefähr zehn Tage vor Einsetzen der Prodromalphase etabliert, wobei in der Literatur bereits über entsprechende unerwünschte Wirkungen nach der Markteinführung des Präparates berichtet wurde [8].

Der genaue pathophysiologische Mechanismus der epidermalen Nekrolysen ist nicht abschliessend geklärt. Frühere Arbeiten suggerierten eine T-Zell-mediierte zytotoxische Reaktion gegen Keratinozyten im Sinn einer verzögerten Hypersensitivitätsreaktion vom Typ IV. In weiteren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die zytotoxischen T-Lymphozyten arzneimittelspezifisch sind und in strenger Assoziation mit gewissen Typen humaner Leukozytenantigene (HLA) auftreten. Dabei können Arzneistoffe das Immunsystem direkt stimulieren (Ziele: T-Zell-Rezeptor, «Major Histocompatibility Complex»-[MHC-]Klasse-I-Moleküle) und zu einer klonalen Expansion medikamentenspezifischer zytotoxischer T-Zellen führen, die direkt und indirekt (u.a. via Granulysin) zytotoxisch gegenüber Keratinozyten sind [9].

Hinsichtlich der Therapieoptionen bei epidermalen Nekrolysen haben allgemeine Massnahmen wie akribische Wundversorgung, Schmerztherapie, Ernährungstherapie und adäquate Flüssigkeitszufuhr einen sehr hohen Stellenwert. Daneben muss bei okulärer Mitbeteiligung eine sorgfältige multidimensionale topische Therapie erfolgen. Eine auf höhergradiger evidenzbasierende Pharmakotherapie existiert bei SJS/TEN aktuell nicht. Verschiedene immunmodulierende Therapieoptionen wie systemische Glukokortikoide, Ciclosporin, Etanercept oder Immunglobuline wurden in retrospektiven Studien untersucht. In einer aktuellen Metaanalyse zeigte sich ein Mortalitätsbenefit bei Kombination von Glukokortikoiden und Immunglobulinen im Vergleich zu Immunglobulinen alleine [10]. Ebenso zeigte sich ein Überlebensvorteil von Ciclosporin gegen supportiver Therapie alleine. In einer früheren Metaanalyse zeigte sich ein Mortalitätsbenefit von Glukokortikoiden in Kombination mit Ciclosporin gegenüber einer supportiven Standardtherapie, während Immunglobuline keinen Benefit zeigten [11].



Dr. med. univ. (AT)
Julian Mair am Tinkhof
Medizinische Klinik,
Zuger Kantonsspital, Baar

Das Wichtigste für die Praxis

- Die epidermale Nekrolyse stellt eine akute, lebensbedrohliche Notfallsituation dar.
- Bei akut aufgetretenen bullösen Haut- oder Schleimhautveränderungen umgehend epidermale Nekrolysen als Differentialdiagnose in Betracht ziehen.
- Frühe Diagnosestellung und Behandlung sind entscheidend für die Prognose der Betroffenen.
- Immunsupprimierte Personen (Tumor, HIV etc.) haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer epidermalen Nekrolyse.
- Im Vordergrund der Akutphase stehen die Identifikation des auslösenden Agens, gefolgt von supportiven Massnahmen, immunmodulierende Therapien und Glukokortikoiden.

Korrespondenz

Dr. med. univ. Julian Mair am Tinkhof
Medizinische Klinik
Zuger Kantonsspital
Landhausstrasse 11
CH-6340 Baar
[julian.mairamtinkhof\[at\]icloud.com](mailto:julian.mairamtinkhof[at]icloud.com)

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:39.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):149–53.
- Chang YS, Huang FC, Tseng SH et al. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. *Cornea.* 2007;26(2):123–9.
- Frey N, Bodmer M, Bircher A, Jick SS, Meier CR, Spoendlin J. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Association with Commonly Prescribed Drugs in Outpatient Care Other than Anti-Epileptic Drugs and Antibiotics: A Population-Based Case-Control Study. 2019;42(1):55–66.
- Frey N, Bircher A, Bodmer M, Jick SS, Meier CR, Spoendlin J. Antibiotic Drug Use and the Risk of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Population-Based Case-Control Study. *J Invest Dermatol.* 2018;138(5):1207–9.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128(1):35–44.
- Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):25–32.
- European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: Erleada [cited 2022 Dec 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>
- Chen CB, Kuo KL, Wang CW et al. Detecting lesional granulysin levels for rapid diagnosis of cytotoxic T lymphocyte-mediated bullous skin disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1327–1337.e3.
- Patel TK, Patel PB, Thakkar S. Comparison of effectiveness of interventions in reducing mortality in patients of toxic epidermal necrolysis: A network meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2021;87(5):628–44.
- Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M et al. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(6):514–22.