

Kutane Arzneimittelreaktionen vom Spättyp

Pathogenese, Klinik und Histologie

Abkürzungen

AGEP	akute generalisierte exanthematische Pustulose
CLA	„cutaneous lymphocyte antigen“
DRESS	„drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms“
HE	Hämatoxylin-Eosin
MPE	makulopapulöses Arzneimittel-exanthem
SDRIFE	„symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthema“
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TEN	toxisch epidermale Nekrolyse

Arzneimittelreaktionen können je nach auslösendem Mechanismus in 5 wesentliche Gruppen unterteilt werden – sog. Typ-A-, -B-, -C-, -D- und -E-Reaktionen (Abb. 1, [1]). Dabei sind es vor allem die Typ-B-Reaktionen, die nicht auf dem Aktionsmechanismus der Arzneimittel basieren und als unvorhersehbare Arzneimittelreaktionen auftreten, die im klinischen Alltag herausfordern. Hinter dem Großteil der kutanen Arzneimittelreaktionen verbergen sich immunologische Reaktionen, die unter dem Begriff Hypersensitivität zusammengefasst werden und auf medikamentenspezifischen, IgE- oder zellvermittelten Mechanismen basieren.

Pathophysiologie und Klinik

Ein Konsensusstatement der World Allergy Organization definiert Hypersensitivität (idiosynkratische Reaktionen und immunologische Arzneimittelreaktionen) als ein objektives, reproduzierbares Symptom oder Zeichen, ausgelöst durch einen definierten Stimulus bei einer Dosierung, die von normalen Personen toleriert wird [3]. Die **Abb. 2** veranschaulicht die Krankheitsbilder, die unter dem Begriff Hypersensitivität betrachtet werden.

Die verzögerten Reaktionen können weiter unterteilt werden, ohne dass sich jedoch alle Krankheitsvarianten in dieses Schema einordnen lassen [4]:

- Typ IVa (Kontaktexzem): Beteiligung IFN- γ -produzierender Th1-Zellen und aktivierter Monozyten,
- Typ IVb (makulopapulöse Arzneimittel-exanthem und bullöse Arzneimittel-exanthem): Beteiligung IL4- und IL5-produzierender Th2-Zellen sowie eosinophiler Granulozyten [5],
- Typ IVc [makulopapulöse Arzneimittel-exanthem (MPE), Kontaktexzem, bullöse Arzneimittel-exanthem, toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)]: durch CD4- und CD8-Zellen medierte zytotoxische Antwort unter Beteiligung apoptotischer Mechanismen vermittelt durch Perforin/Granzyme B und/oder FAS-FAS-Ligand,
- Typ IVd [akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)]: T-Zell-induzierte, IL8-vermittelte Re-

krutierung und Aktivierung von Neutrophilen, vermutlich aufgrund einer hohen CXCL-8/GM-CSF-Produktion durch T-Zellen (und Gewebszellen).

Warum gerade die Haut am häufigsten bei Hypersensitivitätsreaktionen oral oder parenteral verabreichter Medikamente betroffen ist, ist unklar. Es wird angenommen, dass immunologische Mechanismen und/oder die Fähigkeit zellulärer Hautkomponenten zum Medikamentenmetabolismus involviert sind [6, 7]. Zelluläre Komponenten umfassen vor allem Mastzellen, Makrophagen, dermale dendritische Zellen, Keratinozyten und Langerhans-Zellen, die proinflammatorische Zytokine produzieren und die Rekrutierung weiterer Zellen induzieren [8, 9]. Antigenpräsentierende Zellen wie Langerhans-Zellen, dendritische Zellen, Monozyten/Makrophagen sowie T-Lymphozyten exprimieren Skin-homing-Rezeptoren wie das „cutaneous lymphocyte antigen“ (CLA) und verschiedene Chemokinrezeptoren (u. a. CCR10, CCR4, CCR6), die die zelluläre Basis des immunologischen Gedächtnisses der Haut repräsentieren [10].

Verzögerte Arzneimittelreaktionen

In der Regel wird eine Reaktion als verzögert bezeichnet, wenn sie nach mehr als 1 h nach der letzten Medikamenteneinnahme auftritt und mindestens ein oder mehre-

KLASSIFIKATION UNERWÜNSCHTER ARZNEIWIRKUNGEN

A

basieren auf bekannten pharmakologischen Eigenschaften eines Medikaments, sind dosisabhängig und oft vorhersehbar

■ *Xerosis bei Retinoid oder MetHb Erhöhung bei DADPS**

B

basieren nicht auf bekannten pharmakologischen Eigenschaften eines Medikaments, sind allein oder partiell abhängig von Eigenschaften des Patienten, sind nicht dosisabhängig, nicht vorhersehbar

1. Intoleranzen
2. Idiosynkrasie/pseudoallergische Arzneimittelreaktionen (nicht basierend auf IgE- oder zellvermittelten immunologischen Mechanismen, Mechanismen zumeist unklar)
3. **Hypersensitivität = immunologische Arzneimittelreaktionen (basieren auf einem medikamentenspezifischen, IgE- oder zellvermittelten Mechanismus)**

■ *Beispiele siehe Übersicht 2*

C

verbunden mit der kumulativen Medikamentendosis, dosis- und zeitabhängig

■ *Cushing bei Steroiden*

D

sind zeit(punkt)abhängig und manifestieren sich verzögert

■ *Teratogenität der Retinoide*

E

Entzugserscheinungen

■ *Nebennierenrindeninsuffizienz nach systemischen Steroiden*

F

unerwartetes Therapieversagen

■ *Versagen der Kontrazeption durch Komedikation*

Abb. 1 ▲ Klassifikation unerwünschter Arzneiwirkungen. (Adaptiert nach [1, 2])

re Organe involviert (wobei die Haut das am häufigsten betroffene Organ ist; [11]). Die klinischen Manifestationen sind sehr unterschiedlich und basieren auf den zugrunde liegenden immunologischen Mechanismen. Dabei ist es klinisch gelegentlich schwierig, rein klinisch Soforttypreaktionen von verzögerten Reaktionen abzugrenzen. Makulopapulöse (morbilliforme) Arzneimittelreaktionen und die verzögerte Urtikaria sind die am häufigsten beobachteten Krankheitsbilder.

» Die Haut ist das am häufigsten betroffene Organ

Voraussetzung für eine kutane Arzneimittelhypersensitivität ist eine stabile Assoziation einer Arzneimittelsubstanz mit

einem Protein, sodass Hapten-Protein-Konjugate produziert werden können. Ein klassischer Weg könnte die Bildung derartiger Konjugate durch Keratinozyten sein, die durch dendritische Zellen aufgenommen, prozessiert und spezifischen T-Lymphozyten präsentiert werden. Jedoch sind nicht alle Medikamente in ihrer nativen Form Haptene. Gelegentlich sind Metaboliten reaktiver als die Ursprungssubstanz (Bioaktivierung; [12]). Zytochrom-P450-Enzyme sind eine der Hauptfamilien, die in den Medikamentenmetabolismus involviert sind. Obwohl diese Enzyme hauptsächlich in der Leber exprimiert werden, wurden sie auch in der Haut nachgewiesen, wo Keratinozyten, gefolgt von Langerhans-Zellen, die stärkste Biotransformationskapazität aufweisen [13, 14]. Die Identifizierung reaktiver Metabo-

lite, die die Kapazität zur Konjugatbildung haben, könnte helfen, potenzielle Risiken zu vermeiden und die Medikamentensicherheit zu erhöhen. Allerdings sind die Assoziationen zwischen Metaboliten und Arzneimittelhypersensitivität nicht ausreichend geklärt [15, 16].

Obwohl die meisten Reaktionen T-Zell-vermittelt sind, können zahlreiche andere Zellen eine Rolle spielen, so z. B. verschiedene Zellsubsets und (ko)inflammatorische Mediatoren.

Einige Arzneimittelexantheme manifestieren sich erst im Zusammenhang mit viralen Entzündungen. Ein typisches Beispiel ist die infektiöse Mononukleose, ausgelöst durch Epstein-Barr-Virus (HHV-4). Bei Einnahme von Antibiotika, vor allem Aminopenicillinen, kommt es zur Entstehung eines generalisierten Exanthems. Gut untersucht ist ebenfalls der Zusammenhang zwischen DRESS und einer HHV-6-Reaktivierung. So können z. B. Antikonvulsiva während der allergischen Reaktion Monozyten und CD4-T-Lymphozyten aktivieren, was zur Reaktivierung einer latenten HHV-6-Infektion führt [17]. Viren als Kofaktor wurden auch für lichenoiden Arzneimittelexanthems diskutiert. So wurde das intermittierende Abheilen und Wiederauftreten eines lichenoiden Arzneimittelexanthems trotz Weitergabe des auslösenden Medikaments beobachtet [18, 19]. CD8-Zellen, die während der viralen Infektion gebildet werden, könnten sich zu einem langlebigen Effektor-Memory-Phänotyp entwickeln und als stabile Population persistieren. Diese werden zu Effektorzellen der epidermalen Schädigung, sobald sie mit exogenen Stimuli – wie Medikamenten oder Autoantigenen – kreuzreagieren [20].

Diagnose des Arzneimittelexanthems

Die Diagnosesicherung eines Arzneimittelexanthems ist nicht trivial. Verschiedene Herangehensweisen sind propagiert worden, wobei eine Phänotyp-basierte Klassifikation vorgeschlagen wird. Der initiale klinische Eindruck unterscheidet nach morphologischen Kriterien vordergründig

- exanthematische,
- urtikarielle,
- bullöse oder
- pustulöse

Hautveränderungen und bezieht das Vorhandensein systemischer Symptome wie Fieber, Hypotension, Tachykardie, Dyspnoe etc. ein (■ **Tab. 1**, [21]).

Neben dem initialen klinischen Eindruck und der Eingrenzung von Differenzialdiagnosen umfasst diese die Analyse der Medikamentenanamnese, der Laborergebnisse und diagnostischer Tests sowie den Einbezug der Literaturdaten [21]. Unter Zusammenschau aller dieser Kriterien kann eine Arzneimittelreaktion abschließend als „sicher“, „wahrscheinlich“ oder „möglich“ („definite“, „probable“ oder „possible“) eingeschätzt werden.

Wenngleich zahlreiche Arzneimittelreaktionen vom Typ der verzögerten Hypersensitivität relativ gut beschrieben sind, ergeben sich in der klinischen Situation nicht selten Schwierigkeiten in der Einschätzung der Befunde. So kann z. B. ein urtikarielles Exanthem, das zwar am häufigsten als allergische Soforttypreaktion in Erscheinung tritt, auch als verzögerte Urtikaria auftreten und als T-Zell-Reaktion vom Spättyp betrachtet werden, weiterhin aber auch auf nichtimmunologischen Mechanismen beruhen. Analog lässt sich das auch anhand makulopapulöser (morbilliformer) Exantheme verdeutlichen (■ **Abb. 3**). Hinter diesen kann sich als Ausdruck einer klassischen Typ-IV-Reaktion ein klinisch weitgehend belangloses MPE verbergen, jedoch ebenso das Initialstadium einer TEN, eines DRESS oder ein virales Exanthem. Die Abgrenzung initialer Veränderungen eines SJS/einer TEN kann schwierig bis unmöglich sein.

Die Anamnese, die häufig leider – insbesondere zu Beginn der Erkrankung – nicht immer zielführend ist, muss durch eine umfassende klinische Ganzkörperuntersuchung einschließlich der Inspektion der angrenzenden und sichtbaren Schleimhäute ergänzt werden. Im zeitlichen Verlauf ist eine engmaschige klinische Beobachtung des Hautbefundes erforderlich, der sich insbesondere bei den schweren Hautreaktionen innerhalb von wenigen Stunden von einem makulopa-

Hautarzt 2014 · 65:397–408 DOI 10.1007/s00105-013-2696-9
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

M. Ziemer

Kutane Arzneimittelreaktionen vom Spättyp. Pathogenese, Klinik und Histologie

Zusammenfassung

Hintergrund. Kutane Arzneimittelreaktionen können verschieden unterteilt werden. Neben der gängigen Klassifikation nach der Ätiopathogenese finden sich auch Einteilungen, die vornehmlich auf morphologischen Kriterien basieren. Der Großteil der kutanen Arzneimittelreaktionen stellt immunologische Reaktionen dar, die unter dem Begriff Hypersensitivität zusammengefasst werden. Sie basieren auf medikamentenspezifischen, IgE- oder zellvermittelten Mechanismen jedoch nicht auf dem Aktionsmechanismus des Arzneimittels und sind unvorhersehbar. Arzneimittelreaktionen vom Spättyp gehören zur Typ-IV-(T-)Zell-vermittelten verzögerten Hypersensitivität. Voraussetzung ist eine stabile Assoziation einer Arzneimittelsubstanz mit einem Protein, sodass Hapten-Protein-Konjugate produziert werden können. Das häufigste klinische Bild stellen die makulopapulösen (morbilliformen) Arzneimittellexantheme dar. Näher betrachtet werden im Beitrag darüber hinaus das Lichen-planus-artige Arzneimittellexanthem sowie das arzneimittelinduzierte (hämatogene) Kontaktekzem. **Diagnostik.** Die Diagnostik ist keineswegs immer trivial, schließt sie doch die Abgren-

zung viraler Exantheme und initialer Phasen schwerer Hautreaktionen wie der toxisch epidermalen Nekrolyse ein. Die finale Diagnose umfasst neben der morphologischen Eingrenzung die Interpretation histopathologischer Veränderungen in der Hautbiopsie sowie die Analyse der Medikamentenanamnese, der Laborergebnisse sowie den Einbezug der Literaturdaten. Von zusätzlichem diagnostischem Nutzen können Epikutantestungen sein. In-vitro-Tests, die die zelluläre Inkubation mit dem auslösenden Medikament beinhalten, sind Speziallabors vorbehalten. Voraussetzung für die erfolgreiche Behandlung ist das sofortige Absetzen des auslösenden Medikaments.

Therapie und Prognose. Die Therapie erfolgt symptomatisch mit topischen, auch kurzfristig mit systemischen Steroiden und Antihistaminika. Die Prognose ist sehr gut.

Schlüsselwörter

Hypersensitivität · Arzneimittellexanthem · Kontaktekzem · Diagnostik · Therapie

Delayed-type cutaneous drug reactions. Pathogenesis, clinical features and histology

Abstract

Background. Cutaneous reactions to drugs can be subdivided in different ways. In addition to the standard classification according to the etiopathogenesis there are also classifications based predominantly on morphological criteria. The majority of drug-related cutaneous adverse reactions are immunological reactions which are collectively classified under the term hypersensitivity. These reactions are based on drug-specific immunoglobulin E (IgE) or cell-mediated mechanisms, not on the mechanism of action of the drug and are unpredictable. Delayed type reactions to drugs are forms of type IV T-cell mediated hypersensitivity. A prerequisite is a stable association of a pharmaceutical substance with a protein so that hapten-protein conjugates can be produced. The most common clinical symptom is maculopapular (morbilliform) drug-related exanthema. This article also examines lichen planus like drug reaction and drug-induced (hematogenic) allergic contact dermatitis in more detail.

Diagnostics. The diagnostics are never trivial but also include the differentiation from viral exanthema and initial phases of severe cutaneous adverse reactions, such as toxic epidermal necrolysis. In addition to the morphological classification, the final diagnosis encompasses the interpretation of histopathological alterations in the skin biopsy, analysis of patient medication history, laboratory results and inclusion of data from the literature. Patch tests can also have additional diagnostic benefits. In vitro tests which involve the cellular incubation of the drug responsible should be reserved for specialized laboratories. A prerequisite for successful treatment is immediate termination of the drug responsible.

Therapy and prognosis. Therapy is symptomatic with topical and also short-term systemic steroids and antihistamines. The prognosis is very good.

Keywords

Hypersensitivity · Medication exanthema · Contact eczema · Diagnostics · Therapy



Abb. 2 ▲ Hypersensitivität. *Basierend auf der Klassifikation nach Coombs & Gell

pulösen Exanthem bis zu einem flächigen Erythem mit Epidermolysen oder bei Organbeteiligungen z. B. der Leber dramatisch verändern kann (■ **Abb. 3b,c**). In-vivo- und In-vitro-Testungen können ergänzend, zumeist jedoch erst nach vollständigem Abheilen der Symptome und nach einem zusätzlichen Zeitintervall komplettiert werden.

» Im zeitlichen Verlauf ist eine engmaschige klinische Beobachtung des Hautbefundes erforderlich

Im Folgenden sollen Arzneimittelreaktionen vom Spättyp näher betrachtet werden, wobei sich der Beitrag auf die makulopapulösen (morbilliformen) Exantheme und einige gesonderte Krankheits-

bilder beschränkt. Das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die TEN werden in separaten Beiträgen dieser Ausgabe näher beleuchtet, ebenso wie die AGEP, die „drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms“ (DRESS) und medikamenteninduzierte blasenbildende Erkrankungen. Weiterhin wird auf Ausführungen zur lokalisierten fixen Arzneimittelreaktion verzichtet, da sich ein Heftbeitrag ausführlich mit der generalisierten Krankheitsvariante beschäftigt, die sich klinisch und histologisch im Wesentlichen nur quantitativ unterscheidet.

Makulopapulöse Arzneimittellexantheme

Klinik

MPE sind die häufigsten Arzneimittelreaktionen am Hautorgan. Sie treten zwischen 4 und 14 Tagen nach Beginn der Arzneimiteleinahme auf. In der Regel findet sich ein generalisiertes Exanthem ohne Prädilektionsstellen, das von einem rein makulösen Befund bis zu makulopapulösen (morbilliformen, scarlatiniformen) Exanthenen, die virale Exantheme simulieren, reichen kann (■ **Abb. 3**). Sobald das Exanthem voll ausgeprägt ist, kommt es selbst unter fortlaufender Einnahme des auslösenden Medikaments zu keiner weiteren Verschlechterung [10].

Pathogenese/medikamentöse Auslöser

Prinzipiell kann jedes Arzneimittel ein makulopapulöses Arzneimittellexanthem auslösen. Häufig werden diese Reaktionen auf Antibiotika, nichtsteroidale Antiphlogistika, Sulfonamide und Antiepileptika beobachtet.

Histopathologie

Die histopathologischen Veränderungen makulopapulöser Arzneimittellexantheme sind nicht spezifisch. Der erfahrene Untersucher ist auf die Wahrnehmung typischer Schlüsselphänomene bzw. die differenzierte Kenntnis von Differenzialdiagnosen angewiesen. Zudem sind die histopathologischen Veränderungen in ihrer Ausprägung sehr variabel und korrelieren nicht zwingend mit dem klinischen Ausmaß des Exanthems.

Zu den unspezifischen, praktisch immer vorliegenden Veränderungen gehört in der Regel ein oberflächlich dermales, spärliches bis mäßig dichtes, betont perivaskuläres lymphozytäres Infiltrat (■ **Abb. 4**). Dabei überwiegen CD4⁺-T-Lymphozyten. Jedoch lassen sich auch CD8⁺-T-Lymphozyten – insbesondere an der dermoepidermalen Junktionszone – nachweisen [22, 23, 24, 25, 26]. Die häufig beobachtete vakuoläre Interfacedermatitis und ggf. der Nachweis einzelner nekrotischer Keratinozyten sind Aus-

druck der Wirkung zytotoxischer Zytokine. Die Abgrenzung zu Exanthemen anderer, z. B. viraler Genese ist nicht immer möglich. Wegweisende, wenngleich nicht spezifische, epidermale und dermale Veränderungen, die vorhanden sein können, sind in **Abb. 5** zusammengefasst [27].

Diagnostische Tests

RAST und Pricktests sind nur im Hinblick auf Typ-I-Reaktionen verwendbar. Von diagnostischem Nutzen können Epikutantestungen sein [28]. Die European Society of Contact Dermatitis und das European Network on Drug Allergy haben Leitlinien zur Epikutantestung von Arzneimitteln erarbeitet, die sich jedoch in einigen Details (wie z. B. dem Zeitpunkt der Testung und dem Zeitpunkt der Ablesung) unterscheiden [29, 30]. Es ist aber zu berücksichtigen, dass es bei allen diesen Testverfahren nur dann zu einer Reaktion kommt, wenn der entsprechende Haptenkomplex zugeführt wird oder sich an der Teststelle ausbildet, was von zahlreichen Faktoren abhängt (u. a. Arzneimittelformulierung, Vehikel, Immunpathogenese) und tatsächlich nur manchmal der Fall ist. Ein negatives Ergebnis schließt somit die Möglichkeit einer Arzneimittelreaktion nicht aus [31]. In Einzelfällen kann die stationäre Expositionstestung erwogen werden. Zusätzlich können In-vitro-Tests, die die zelluläre Inkubation mit dem auslösenden Medikament beinhalten, in kontroversen Fällen hilfreich sein (Histamin-Release, Basophilendegranulationstests und Lymphozytentransformationstests), sie sind jedoch Speziallabors vorbehalten [32, 33].

Therapie und Prognose

Für die Therapie gilt in allen Fällen das sofortige Absetzen des auslösenden Medikaments. Die Therapie erfolgt symptomatisch mit topischen Steroiden und Antihistaminika. Bei ausgeprägten Befunden können auch kurzfristige systemische Steroidgaben nötig sein. Die Prognose ist sehr gut.

Lichen-planus-artiges Arzneimittel-exanthem (lichenoides Arzneimittel-exanthem)

Klinik

Das Lichen-planus-artige Arzneimittel-exanthem stellt eine seltene Diagnose dar, die auf der Trias von

1. Lichen-planus-artigen Hautveränderungen,
2. lichenoiden histopathologischen Veränderungen und
3. einem temporären Zusammenhang zu einer Arzneimittelleinnahme

basiert [34, 35].

Zwischen dem Beginn des Exanthems und der Einnahme eines auslösenden Medikaments liegt eine Latenzzeit von durchschnittlich 12 Monaten [32].

Die Unterscheidung von einem idiopathischen Lichen planus ist in den meisten Fällen nicht möglich. Es ist vorstellbar, dass der Lichen planus ein Reaktionsmuster darstellt, das viele Ursachen haben kann. Im Folgenden aufgeführte Kriterien wurden als Unterscheidungsmerkmale genannt [36, 37, 38, 39].

- Generalisiertes, symmetrisches Exanthem am Rumpf und den Extremitäten (**Abb. 6**) jedoch häufig ohne die typische flexurale Verteilung an den Unterarmen. Eine genitale Beteiligung ist seltener.
- Die individuellen Effloreszenzen sind weniger monomorph. Neben den typischen kleinen, glatten, polygonalen Papeln finden sich größere ekzematisierte oder psoriasiforme Plaques mit deutlicher Schuppung.
- Lichenoides Arzneimittel-exanthem können photoaggraviert werden oder sich betont an sonnenexponierten Hautarealen manifestieren.
- Die Nägel sind gewöhnlich unverändert. Eine schwere Alopezie und eine Anhidrose mit Atrophie der dermalen Schweißdrüsenanteile können folgen.

Pathogenese/ medikamentöse Auslöser

Insbesondere entlang der dermoepidermalen Junktionszone und innerhalb der

Hier steht eine Anzeige.

 Springer



Abb. 3 ▲ Differenzialdiagnose des makulopapulösen Exanthems. **a** Klassisches makulopapulöses Arzneimittellexanthem. **b** SJS/TEN – makulopapulöser Initialbefund. **c** SJS/TEN (gleicher Fall wie 3b) mit Epidermolyse 3 Tage später. **d** Makulopapulöses Exanthem bei DRESS (die Diagnose DRESS wird anhand der Organbeteiligung gestellt). **e** Makulopapulöses Virusexanthem. **f** Makulopapulöses Exanthem bei infektiöser Mononukleose unter Amoxicillin

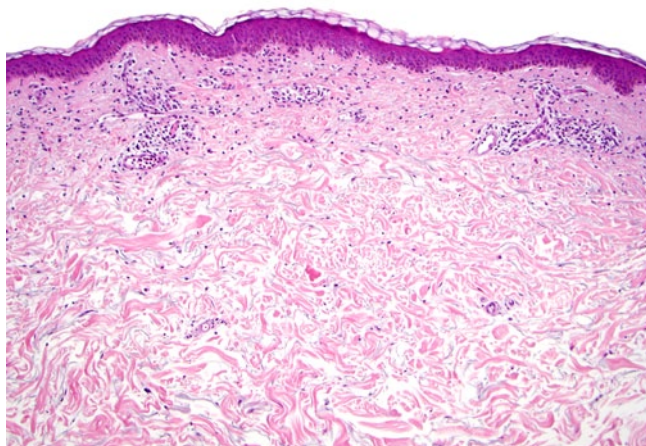


Abb. 4 ◀ Oberflächliches, dermales, mäßig dichtes, betont perivaskuläres lymphozytöses Infiltrat (HE-Färbung, Vergr. 100:1)

Epidermis finden sich zahlreiche CD4- und CD8-Zellen [26, 40]. Die Destruktion basaler Keratinozyten wird hauptsächlich durch autoreaktive CD8-Effektor-T-Zellen ausgelöst, die zytotoxische Moleküle wie Perforin und Granzyme B beinhalten. Ähnlich wie beim Lichen planus ist die persistierende Aktivierung von CD8-autozytotoxischen T-Lymphozyten gegen epidermale Zellen ein ausschlaggebender pathophysiologischer Faktor [41]. Neben ihrer zytotoxischen Kapazität produzieren diese T-Zellen Typ-I-Zytokine wie IFN- γ und Typ-II-Zytokine wie IL-5 [5, 26, 40]. IFN- γ stimuliert die Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen auf Keratinozyten, was die Präsen-

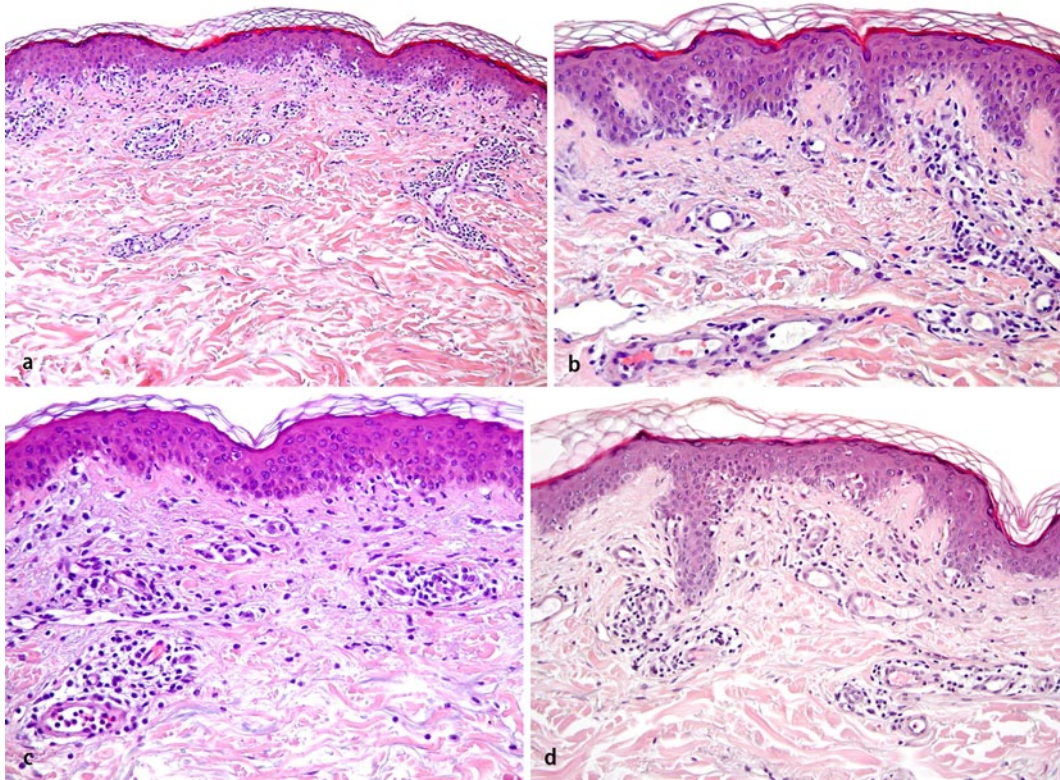


Abb. 5 ◀ Wegweisende epidermale und dermale Veränderungen makulopapulöser Arzneimittelexantheme. **a** Epidermale Veränderungen. Vakuoläre Degeneration entlang der epidermodermalen Junktionszone; vereinzelte nekrotische Keratinozyten innerhalb der Epidermis (vor allem in unteren Lagen; HE-Färbung, Vergr. 100:1). **b** HE-Färbung, Vergr. 200:1. **c** Dermale Veränderungen. Beteiligung von Plasmazellen, Beteiligung eosinophiler Granulozyten, intravasculäre neutrophile Granulozyten (HE-Färbung, Vergr. 200:1). **d** Vakuoläre Degeneration und nekrotische Keratinozyten entlang von Adnexepithel (hier Akrosyrium; HE-Färbung, Vergr. 200:1)

tion der Medikamente und ihrer Metabolite gegenüber CD4-Zellen erleichtert. T-Zellen, Keratinozyten und Endothelzellen exprimieren diverse weitere Aktivierungsmarker und kostimulatorische Moleküle sowie Adhäsionsmoleküle (LFA-1, L-Selectin, ICAM-1; [42]).

Aktuell gibt es Hinweise, dass plasmazytoide dendritische Zellen durch die Produktion von Typ-I-IFN wie IFN- α eine bedeutsame Rolle in der frühen Phase lichenoider Gewebsreaktionen spielen [43]. Darüber hinaus wird angenommen, dass inflammatorische Zytokine darunter TNF- α eine zentrale Rolle spielen könnten, da sie die Hochregulierung von IFN- α ermöglichen [44, 45, 46].

Zu den medikamentösen Auslösern gehören – historisch betrachtet – Arsen- und Goldpräparate [47, 48, 49]. Später kamen Antimalariamittel hinzu [50, 51]. In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche weitere Medikamente als Auslöser publiziert [32, 33, 34, 36, 52, 53, 54, 55]. Zuletzt wurden auch Fälle unter Anti-TNF- α -Therapien berichtet [54, 56, 57]. Die häufigsten medikamentösen Auslöser sind heutzutage ACE-Hemmer, Thiaziddiuretika, Antimalariamittel, Penicillin und β -Blocker. Eine Photoaggravi-

erung wird häufig beobachtet, vor allem bei Thiaziddiuretika. Das Aktionsspektrum der Photosensitivierung dieser Medikamente liegt zwischen 275 und 310 nm.

Histopathologie

Die histopathologischen Veränderungen entsprechen einer lichenoiden Interfacer dermatitis analog dem idiopathischen Lichen planus (■ **Abb. 7**). Einige Veränderungen wurden als mehr typisch für eine lichenoider Arzneimittelreaktion gewertet, jedoch ist keine davon spezifisch (■ **Tab. 2**, [20, 36, 53]). Es gibt keine Unterschiede in der Immunofluoreszenz, ebenso scheint es keine Unterschiede im immunhistochemischen Profil zu geben [36, 58].

Diagnostische Tests

Siehe makulopapulöse Arzneimittelexantheme.

Therapie und Prognose

Siehe makulopapulöse Arzneimittelexantheme.

In Fällen nicht UV-aggravierter refraktärer Exantheme kann eine UV-Therapie eine zusätzliche Behandlungsoption darstellen. Die Dauer von der Beendigung des auslösenden Medikaments bis zur Abheilung des Exanthems ist sehr unterschiedlich und kann von einigen Wochen bis zu 1 Jahr variieren [32].

Arzneimittelinduziertes (hämatogenes) Kontaktekzem

Klinik

Es handelt sich um eine morphologisch sehr vielfältige, aber häufig exanthematische Ekzemreaktion in Form juckender Papeln und Plaque (■ **Abb. 8**), die sich wenige Stunden bis Tage nach Allergenzufuhr entwickelt. Im Gegensatz zu Streuherden einer klassischen allergischen Kontaktallergie fehlt ein Ausgangsherd an der Haut. Neben disseminierten Formen können auch lokalisierte Befunde (z. B. als dyshydrosiformes Hand- und Fußekzem) oder flexural-gluteale Exantheme („symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthema“, SDRI-FE; früher auch – inzwischen obsolet – als Baboon-Syndrom bezeichnet) auftreten.



Abb. 6 ▲ a, b Generalisierte, disseminierte, symmetrisch verteilte, lichenoid Papeln am Rumpf und den Extremitäten). c, d Köbnerisierung an den Unterarmbeugeseiten und am Fuß

Pathogenese/ medikamentöse Auslöser

Ausgelöst wird das kontaktallergische Ekzem, bei dem die Auslösung durch eine systemische Allergenzufuhr erfolgt (Aufnahme über die Haut, oral, inhalativ oder systemisch), hämatogen (von innen). Häufigste auslösende Allergene sind Metalle (vor allem Nickel, Chrom, Kobalt, Gold), Medikamente, Pilzantigene, Phytoallergene, Perubalsam und Nahrungsmittelallergene [59, 60].

Eine Sonderform ist das SDRIFE, ein häufig arzneimittelinduziertes Kontaktekzem, das sich beugeseitig inguinal und gluteal lokalisiert [61, 62]. Etwa die Hälfte der Fälle von SDRIFE sind durch systemi-

sche Medikamente, vor allem Amoxicillin und β -Lactam-Antibiotika, ausgelöst [61].

Aber auch allergische Fernreaktionen der Haut auf mikrobielle, mykotische oder virale Antigene im Verlauf von Infektionen durch Bakterien, Pilze oder Viren – sog. id-Reaktionen – lassen sich als Typ-IV-Reaktionen auf Antigene verstehen (■ Abb. 8).

Histopathologie

Histopathologisch findet sich eine spongiotische Dermatitis unterschiedlicher Akuität mit schütterem, perivaskulärem, aber auch diffusem, überwiegend lymphozytären Infiltrat (■ Abb. 9). Diese lässt sich nicht von anderen Krankheits-

bildern mit spongiotischer Dermatitis abgrenzen. Hingegen fallen die histologischen Beschreibungen zu SDRIFE sehr unterschiedlich aus. Diese Heterogenität lässt vermuten, dass sich unterschiedliche Krankheitsbilder dahinter verbergen.

Diagnostische Tests

Der Sensibilisierungsnachweis wird mittels Epikutantestungen geführt. Negative Testergebnisse schließen jedoch eine Sensibilisierung nicht aus. Die Sicherung der Diagnose erfordert – nach mehrwöchigem erkrankungsfreiem Intervall und Allergenvermeidung – dann einen oralen Provokationstest.

Für das SDRIFE wurden folgende Diagnosekriterien vorgeschlagen:

- Exposition mit einem systemischen Medikament,
- scharf begrenztes Erythem gluteal, perianal und/oder inguinales/perigenitales V-förmiges Erythem,
- Beteiligung mindestens einer weiteren intertriginösen/flexuralen Lokalisation,
- symmetrische Verteilung und
- das Fehlen systemischer Symptome.

Therapie und Prognose

Die Allergenkarenz steht auch hier an erster Stelle. Dazu gehören bei nahrungsmittelbedingten Ursachen die Einhaltung spezieller Diäten bzw. bei den id-Reaktionen die Behandlung der Grunderkrankung. In der Regel ist eine externe Therapie mit topischen Steroiden ausreichend, ggf. kurzfristig Glukokortikoide (z. B. Prednisolon) in einer Dosierung von 100–150 mg/Tag i.v. oder p.o., Antihistaminika wie Dimetindenmaleat (Fenistil 2-mal/Tag 1 Amp. i.v.).

Fazit für die Praxis

- Generalisierte Exantheme unterliegen immer auch dem Verdacht, arzneimittelbedingt zu sein.
- Neben einer akribischen Anamnese basiert die Gesamtbeurteilung auf vielen weiteren Aspekten und ist durchaus zeitintensiv.
- Selbst unter Kenntnis des vermutlichen Auslösers kann eine abschlie-

Hier steht eine Anzeige.



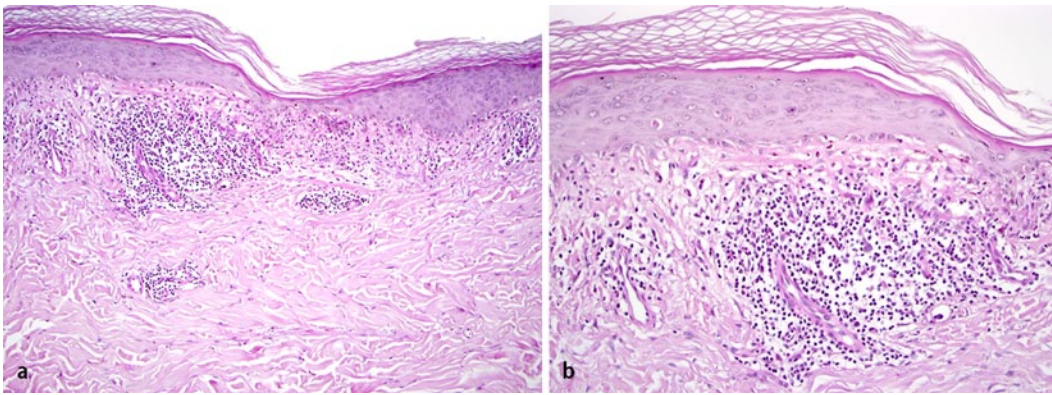


Abb. 7 ◀ Lichenoid Interfacedermatitis. **a** Kompakte Hyperorthokeratose, verbreitertes Stratum granulosum und irreguläre Acanthose mit oberflächlichem lichenoidem lymphozytärem Infiltrat (PAS-Färbung, Vergr. 100:1). **b** Nekrotische Keratinozyten bis in mittlere Epidermislagen (PAS-Färbung, Vergr. 200:1)



Abb. 8 ▲ Generalisierte erythemasquamöse Papeln und Plaques bei hämatogenem Kontaktekzem auf Pilzantigene bei Tinea pedum und Onychomykose im Sinne eines Mykids

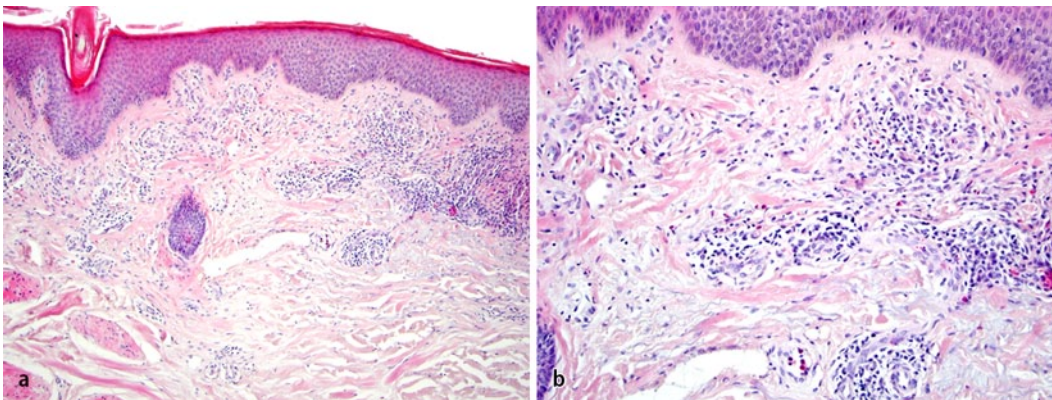


Abb. 9 ◀ Spongiotische Dermatitis mit schütterem, perivaskulärem, überwiegend lymphozytärem Infiltrat und eosinophilen Granulozyten (HE-Färbung, **a** Vergr. 100:1, **b** Vergr. 200:1)

ßende Diagnose nur unter Zusammenschau der klinischen Morphologie, des Vorhandenseins systemischer Symptome und der Laborwerte gestellt werden.

- Wenngleich die Behandlung bei klassischen makulopapulösen Arzneimittel-exanthemen nach Absetzen des

medikamentösen Auslösers und symptomatischer Therapie schnell erfolgreich ist, sollten diese Patienten dennoch engmaschig beobachtet werden.

- Frühe Phasen einer schweren Hautreaktion wie der TEN sind initial nicht immer abgrenzbar.

- Auch virale Exantheme sind von differenzialdiagnostischer, weil auch therapeutischer Bedeutung.

- Seltener Krankheitsbilder sind das Lichen-planus-artige Arzneimittel-exanthem und das arzneimittelinduzierte (hämatogene) Kontaktekzem. Insbesondere die Kenntnis des letztere

Tab. 1 Morphologische Klassifikation von Arzneimittelreaktionen. (Adaptiert nach [21])		
Exanthematisch		
Simpel		Makulopapulöse (morbilliforme) Arzneimittel-exantheme
Komplex		DRESS
Urtikariell		
Simpel		Urtikaria
Komplex		Serum-sickness-like-Syndrom
Pustulös		
Simpel		Akneiforme Arzneimittelreaktion
Komplex		AGEP
Bullös		
Simpel		Pseudoporphyrie Fixe bullöse Arzneimittelreaktion
Komplex		SJS/TEN Medikamenteninduzierter Pemphigus Medikamenteninduziertes bullöses Pemphigoid Medikamenteninduzierte lineare IgA-Dermatose

Tab. 2 Histopathologische Differenzialdiagnose		
	Lichen planus	Lichenoide Arzneimittelreaktion
Hornschicht	Kompakte Hyperorthokeratose, selten und dann minimale Parakeratose	Fokale Parakeratose; sog. „cytoid bodies“ ^a im Stratum corneum
Epidermis	Verbreitertes Stratum granulosum vor allem in Akrosyringia und Infundibula, irreguläre sägezahnförmige Akanthose, nekrotische Keratinozyten in unteren Epidermislagen	Verbreitertes Stratum granulosum möglich, jedoch mit fokalen Unterbrechungen, sog. „cytoid bodies“ im Stratum granulosum, nekrotische Keratinozyten in allen Epidermislagen
Dermis	Zumeist ein oberflächliches lymphozytäres Infiltrat; selten Eosinophile	Häufiger ein tiefes Infiltrat unter Beteiligung von Eosinophilen und Plasmazellen

^a „Cytoid bodies“ entsprechen nekrotischen Keratinozyten.

nannten Krankheitsbildes ist von Bedeutung, da es nicht selten als Streureaktion eines klassischen allergischen Kontaktekzems verkannt wird.

Korrespondenzadresse

PD Dr. M. Ziemer

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Leipzig
Philipp-Rosenthal-Str. 23, 04103 Leipzig
mirjana.ziemer@medizin.uni-leipzig.de

Danksagung. Mein Dank für die grafische Mitgestaltung der Übersichten in **Abb. 1 und 2** gilt dem Grafiker Herrn Ronny Mai (Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Ziemer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Literatur

1. Edwards IR, Aronson JK (2000) Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 356(9237):1255–1259
2. Uetrecht J (2007) Idiosyncratic drug reactions: current understanding. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 47:513–539

3. Johansson SG, Bieber T, Dahl R et al (2004) Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 113:832–836
4. Pichler WJ (2003) Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 139:683–693
5. Yawalkar N, Shrikhande M, Hari Y et al (2000) Evidence for a role for IL-5 and eotaxin in activating and recruiting eosinophils in drug-induced cutaneous eruptions. *J Allergy Clin Immunol* 106: 1171–1176
6. Blanca M, Posadas S, Torres MJ et al (2000) Expression of the skin-homing receptor in peripheral blood lymphocytes from subjects with nonimmediate cutaneous allergic drug reactions. *Allergy* 55:998–1004
7. Naisbitt DJ, Pirmohamed M, Park BK (2007) Immunological principles of T-cell-mediated adverse drug reactions in skin. *Expert Opin Drug Saf* 6:109–124
8. Metz M, Maurer M (2009) Innate immunity and allergy in the skin. *Curr Opin Immunol* 21:687–693
9. Ramirez-Gonzalez MD, Herrera-Enriquez M, Villanueva-Rodriguez LG et al (2009) Role of epidermal dendritic cells in drug-induced cutaneous adverse reactions. *Handb Exp Pharmacol* 188:137–162
10. Fernandez TD, Canto G, Blanca M (2009) Molecular mechanisms of maculopapular exanthema. *Curr Opin Infect Dis* 22:272–278
11. Romano A, Torres MJ, Castells M et al (2011) Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 127(3 Suppl):S67–S73
12. Williams DP, Naisbitt DJ (2002) Toxicophores: groups and metabolic routes associated with increased safety risk. *Curr Opin Drug Discov Devel* 5:104–115
13. Baron JM, Holler D, Schiffer R et al (2001) Expression of multiple cytochrome p450 enzymes and multidrug resistance-associated transport proteins in human skin keratinocytes. *J Invest Dermatol* 116:541–548
14. Saeki M, Saito Y, Nagano M et al (2002) mRNA expression of multiple cytochrome p450 isozymes in four types of cultured skin cells. *Int Arch Allergy Immunol* 127:333–336
15. Uetrecht J (2006) Evaluation of which reactive metabolite, if any, is responsible for a specific idiosyncratic reaction. *Drug Metab Rev* 38:745–753
16. Uetrecht J (2005) Role of drug metabolism for breaking tolerance and the localization of drug hypersensitivity. *Toxicology* 209:113–118
17. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T (2004) Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 140:183–188
18. Seehafer JR, Rogers RS III, Fleming CR et al (1981) Lichen planus-like lesions caused by penicillamine in primary biliary cirrhosis. *Arch Dermatol* 117:140–142
19. Anderson TE (1967) Lichen planus following quinine therapy. *Br J Dermatol* 79:500
20. Shiohara T, Mizukawa Y (2005) The immunological basis of lichenoid tissue reaction. *Autoimmun Rev* 4:236–241
21. Nigen S, Knowles SR, Shear NH (2003) Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. *J Drugs Dermatol* 2:278–299
22. Park HJ, Kim HS, Kim HJ et al (2005) Immunohistochemical characterization of cutaneous drug eruptions by ST1571. *J Dermatol Sci* 38:9–15

23. Barbaud AM, Bene MC, Reichert-Penetrat S et al (1998) Immunocompetent cells and adhesion molecules in 14 cases of cutaneous drug reactions induced with the use of antibiotics. *Arch Dermatol* 134:1040–1041
24. Rozieres A, Vocanson M, Said BB et al (2009) Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9:305–310
25. Rozieres A, Hennino A, Rodet K et al (2009) Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy* 64:534–542
26. Yawalkar N, Egli F, Hari Y et al (2000) Infiltration of cytotoxic T cells in drug-induced cutaneous eruptions. *Clin Exp Allergy* 30:847–855
27. Pichler WJ, Yawalkar N, Britschgi M et al (2002) Cellular and molecular pathophysiology of cutaneous drug reactions. *Am J Clin Dermatol* 3:229–238
28. Aquino MR, Sher J, Fonacier L (2013) Patch testing for drugs. *Dermatitis* 24(5):205–214
29. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D et al (2001) Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermat* 45:321–328
30. Brockow K, Romano A, Blanca M et al (2002) General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 57: 45–51
31. Barbaud A (2005) Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 209:209–216
32. Halevy S, Shai A (1993) Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol* 29(2 Pt 1):249–255
33. Teraki Y, Shiohara T (2004) Spontaneous tolerance to terbinafine-induced lichenoid drug eruption. *Dermatology* 208:81–82
34. Brauer J, Votava HJ, Meehan S et al (2009) Lichenoid drug eruption. *Dermatol Online J* 15:13
35. Sontheimer RD (2009) Lichenoid tissue reaction/ interface dermatitis: clinical and histological perspectives. *J Invest Dermatol* 129:1088–1099
36. Van den Haute V, Antoine JL, Lachapelle JM (1989) Histopathological discriminant criteria between lichenoid drug eruption and idiopathic lichen planus: retrospective study on selected samples. *Dermatologica* 179:10–13
37. Thompson DF, Skaehill PA (1994) Drug-induced lichen planus. *Pharmacotherapy* 14:561–571
38. Bork K (1988) Lichenoid eruptions. In: Bork K (Hrsg) *Cutaneous side effects of drugs*. Saunders, Philadelphia, S 170
39. Sulzberger MB, Herrmann F, Zak FG (1947) Studies of sweating; preliminary report with particular emphasis of a sweat retention syndrome. *J Invest Dermatol* 9:221–242
40. Yawalkar N, Pichler WJ (2001) Immunohistology of drug-induced exanthema: clues to pathogenesis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 1:299–303
41. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M (2000) Auto-cytotoxic T-cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol* 142:449–456
42. Yawalkar N, Pichler WJ (2004) Mechanisms of cutaneous drug reactions. *J Dtsch Dermatol Ges* 2:1013–1023 (quiz 1024–1026)
43. Meller S, Gilliet M, Homey B (2009) Chemokines in the pathogenesis of lichenoid tissue reactions. *J Invest Dermatol* 129:315–319
44. Wenzel J, Scheler M, Proelss J et al (2006) Type I interferon-associated cytotoxic inflammation in lichen planus. *J Cutan Pathol* 33:672–678
45. Erdem MT, Gulec AI, Kiziltunc A et al (2003) Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha in lichen planus. *Dermatology* 207:367–370
46. Akasu R, From L, Kahn HJ (1993) Lymphocyte and macrophage subsets in active and inactive lesions of lichen planus. *Am J Dermatopathol* 15(3):217–223
47. Almeyda J, Levantine A (1971) Drug reactions. XVI. Lichenoid drug eruptions. *Br J Dermatol* 85: 604–607
48. Wile UJ, Courville CJ (1940) Pityriasis-rosea-like dermatitis following gold therapy report of two cases. *Arch Dermatol Syph* 42:1105–1112
49. Cairns RJ (1951) Lichenoid gold eruption. *Br J Dermatol* 63:334–335
50. Feder A (1949) Clinical observations on atypical lichen planus and related dermatoses presumably due to atabrine toxicity. *Ann Intern Med* 31: 1078–1089 (illust)
51. Savage J (1958) Lichenoid dermatitis due to chloroquine. *Br J Dermatol* 70:181
52. Bong JL, Lucke TW, Douglas WS (2000) Lichenoid drug eruption with proton pump inhibitors. *BMJ* 320(7230):283
53. Antiga E, Melani L, Cardinali C et al (2005) A case of lichenoid drug eruption associated with sildenafil citratus. *J Dermatol* 32:972–975
54. Asarch A, Gottlieb AB, Lee J et al (2009) Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Am Acad Dermatol* 61:104–111
55. De Simone C, Caldarola G, D'Agostino M et al (2008) Lichenoid reaction induced by adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22:626–627
56. Garcovich S, Manco S, Zampetti A et al (2008) Onset of lichen planopilaris during treatment with etanercept. *Br J Dermatol* 158:1161–1163
57. Vergara G, Silvestre JF, Betloch I et al (2002) Cutaneous drug eruption to infliximab: report of 4 cases with an interface dermatitis pattern. *Arch Dermatol* 138:1258–1259
58. Oliver GF, Winkelmann RK, Muller SA (1989) Lichenoid dermatitis: a clinicopathologic and immunopathologic review of sixty-two cases. *J Am Acad Dermatol* 21(2 Pt 1):284–292
59. Klaschka F, Ring J (1990) Systemically induced (hematogenous) contact eczema. *Semin Dermatol* 9:210–215
60. Erdmann SM, Werfel T (2006) Hematogenous contact eczema induced by foods. *Hautarzt* 57: 116–120
61. Hausermann P, Harr T, Bircher AJ (2004) Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermat* 51:297–310
62. Tan SC, Tan JW (2011) Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11:313–318

Internistische Intensivmedizin: Notfälle in der Hämatologie/ Onkologie

Tumorpatienten, die sich einer chirurgischen Intervention unterziehen, werden häufig postoperativ intensivmedizinisch überwacht. Eine Aufnahme auf der Intensivstation ist in vielen Krankenhäusern durch die Nebendiagnose Krebs allerdings erheblich erschwert. Jeder Intensivmediziner sollte daher mit dem Management

onkologischer Notfälle vertraut sein. Informieren Sie sich in der Ausgabe 9/2013 von *Der Internist* über folgende häufige Erkrankungen, damit hämatologische und onkologische

Patienten eine optimale internistisch-intensivmedizinische Behandlung erfahren:

- Tumorinduzierte Hyperkalzämie
- Leukostase und Tumorlyse
- Neutropenie und Sepsis
- Thrombotische Mikroangiopathien
- Intensivmedizinisches Management hämatologischer und onkologischer Patienten

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von 36,- EUR zzgl. Versandkosten bei Springer Customer Service Center Kundenservice Zeitschriften Haberstr. 7

69126 Heidelberg

Tel.: +49 6221-345-4303

Fax: +49 6221-345-4229

E-Mail: leserservice@springer.com

Suchen Sie noch mehr zum Thema? Mit e.Med, dem Online-Paket von Springer Medizin, können Sie schnell und komfortabel in über 500 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren. Weitere Infos unter springermedizin.de/eMed.

