

Briefe an die Redaktion

SJS/TEN: allergologische Abklärung sinnvoll und sicher

Brief zu: Mair am Tinkhof J, Kamarachev J, Bodmer M. Fieber als Prodromalphase. Swiss Med Forum. 2024;24(12):168–71.

Wir schreiben bezüglich des kürzlich im Swiss Medical Forum veröffentlichten Fallberichts über das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) / die toxische epidermale Nekrolyse (TEN) im Zusammenhang mit der Anwendung von Apalutamid [1].

Es ist sehr wichtig, solche seltenen und schwerwiegenden Reaktionen im Swiss Medical Forum zu diskutieren, insbesondere bei einem vergleichsweise neuen Medikament wie Apalutamid, das bereits in Zulassungsstudien häufig kutane Nebenwirkungen (>25%) verursacht hat. Wir möchten hier speziell auf drei relevante Literaturquellen hinweisen, die weitere Fälle von Apalutamid-

assoziierten schweren Medikamentenallergien beschreiben [2–4].

Bedauerlicherweise erwähnt der Fallbericht keine allergologische Abklärung, obwohl eine In-vitro-Abklärung in der Schweiz schnell verfügbar ist und im Gegensatz zur Hauttestung kein Risiko eines Wiederaufflammens der Hautreaktion birgt.

Wir konnten in einem ebenfalls schweren Fall einer Medikamentenallergie mit «drug rash with eosinophilia and systemic symptoms» (DRESS) mittels eines In-vitro-Testverfahrens (Zytokin-basierter Lymphozytentransformationstest [Zyto-LTT]) Apalutamid als Auslöser identifizieren (Abb. 1). Da aufgrund der Strukturähnlichkeit eine Kreuzreaktion von Enzalutamid mit Apalutamid möglich ist [5], wurde dieses mitgetestet und zeigte eine schwache Positivität im Zyto-LTT und wurde in der Folge deshalb ebenfalls nicht eingesetzt. Als mögliche sichere Alternative konnte Abirateron definiert werden

(Dr. E. Steveling, persönliche Kommunikation, Fallpublikation in Vorbereitung).

Eine allergologische Abklärung ist also nicht nur möglich, sondern auch sicher und hilfreich für Patientinnen und Patienten sowie deren behandelnde Ärztinnen und Ärzte. Insbesondere die Toleranz eines Alternativpräparats ist für das weitere therapeutische Vorgehen von grosser Bedeutung und unterstreicht die Relevanz einer umfassenden allergologischen Abklärung.

Die Verfügbarkeit des Zyto-LTTs als aufwändiger In-vitro-Test mit anschliessend bis zu 70 simultanen Zytokin-Bestimmungen in der Routine ist ein Alleinstellungsmerkmal der Schweiz, das in der allergologischen Fachwelt Beachtung findet und um das die Schweiz international beneidet wird. Derartige Testung mit einer Konzentrationsreihe des vermuteten Auslösers, möglicher Kreuzreaktiver Medikamente sowie wahrscheinlich sicherer Alternativen ist ausserhalb der Schweiz nur im Studien-Setting einer entsprechend kleinen Patientengruppe zugänglich.

Angesichts der Bedeutung dieses Themas und der Schwere der klinischen Reaktionen ist das Fehlen solcher wichtigen Informationen in der Publikation bedauerlich und deutet darauf hin, dass das Wissen über diese Möglichkeiten der Routinetestung innerhalb der Schweiz leider noch nicht ausreichend verbreitet ist.

Dr. med. Oliver Hausmann^{a,b}

Dr. med. Esther Steveling^c

Prof. Dr. med. Werner Pichler^b

Lester Thoo^b, PhD Immunologie

Daniel Yerly^b, PhD Immunologie,

Msc Pharmazie

^a Löwenpraxis und Klinik St. Anna Luzern, Luzern

^b ADR-AC GmbH, Bern

^c Dermatologie/Allergologie, Universitätsspital Basel, Basel

Conflict of Interest Statement

OH, WP, LT, DY sind Mitarbeitende der ADR-AC GmbH (Adverse drug reactions – analysis and consulting): OH und WP als klinische Berater bei Planung und Interpretation der Routine-Allergiediagnostik, LT als leitender Wissenschaftler für Planung und Durchführung von Forschungsarbeiten im Bereich der Allergiediagnostik, DY als Leiter der Labordienste, Diagnostik und Forschung zu Arzneimittel-Überempfindlichkeitsreaktionen. WP zudem: Beraterhonorare von Innomedica, Vortragshonorare (ADR-AC Symposium 2024), verschiedene pharmazeutische Industrien als Aktien in der Pensionskasse (Novartis, Roche, Biontech). ES hat deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

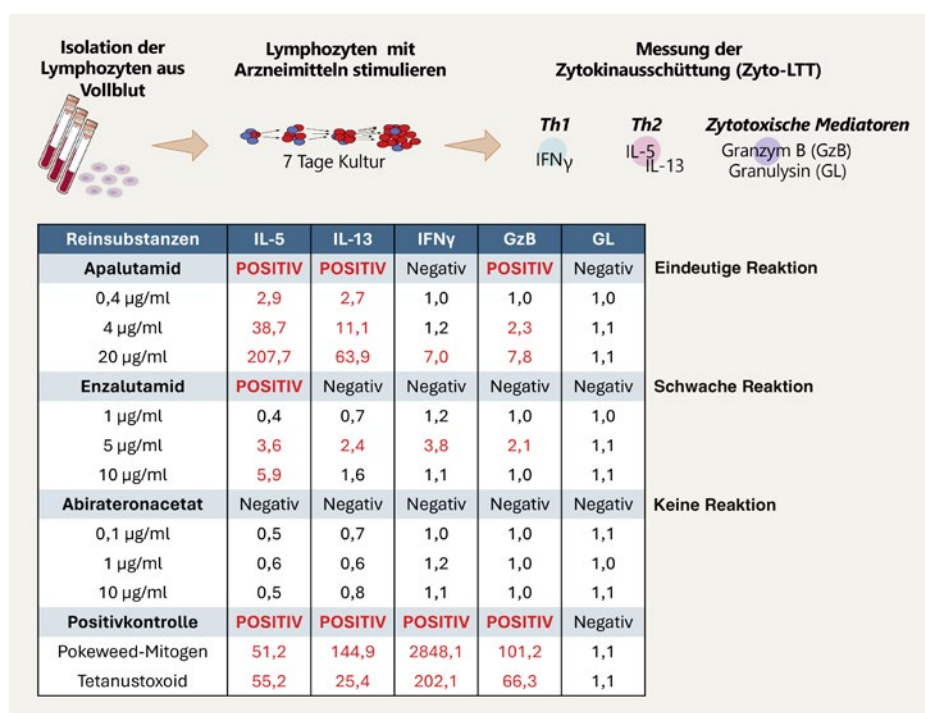


Abbildung 1: Das verdächtige Arzneimittel (Apalutamid), eine strukturähnliche Alternative (Enzalutamid) sowie eine strukturell nicht verwandte Alternative (Abirateron) wurden in den angegebenen Konzentrationen im In-vitro-Zyto-LTT mit Leukozyten untersucht, die aus dem Vollblut eines Patienten mit DRESS isoliert wurden. Nach einer 7-tägigen Inkubationszeit wurden die Überstände der Zellkulturen auf sezernierte Zytokine untersucht, die für die verzögerte Medikamentenallergie relevant sind [6]. Die Werte geben die Stimulationsindizes der Testbedingungen im Vergleich zur Negativkontrolle an. Werte über 2, die hervorgehoben sind, weisen auf positive Reaktionen hin. Die Positivkontrollen für den Test umfassten das Pokeweed-Mitogen und ein Recall-Antigen (Tetanustoxoid) für spezifische T-Zell-Reaktionen.

DRESS: «drug rash with eosinophilia and systemic symptoms»; GL: Granulysin; GzB: Granzym B; IL: Interleukin; IFN γ : Interferon- γ ; Th1/2: T-Helfer-Zellen Typ 1/2; Zyto-LTT: Zytokin-basierter Lymphozytentransformationstest.

Literatur

- 1 Mair J, Kamarachev J, Bodmer M. Fieber als Prodromalphase. *Swiss Med Forum.* 2024;24(12):168–71.
- 2 Tohi Y, Kataoka K, Miyai Y, Kaku Y, Dainichi T, Haba R, et al. Apalutamide-associated skin rash in patients with prostate cancer: Histological evaluation by skin biopsy. *IJU Case Rep.* 2021;4:299–302.
- 3 Wang Q, Cao H, Zhang X, Wu H, Tang Z. Case report: Apalutamide-induced severe lethal cutaneous adverse effects in China. *Front Immunol.* 2024;14:1291564.
- 4 Katayama H, Saeki H, Osada SI. Maculopapular Drug Eruption Caused by Apalutamide: Case Report and Review of the Literature. *J Nippon Med Sch.* 2022;89(5):550–4.
- 5 Ji C, Guha M, Zhu X, Whritenour J, Hemkens M, Tse S, et al. Enzalutamide and Apalutamide: In Vitro Chemical Reactivity Studies and Activity in a Mouse Drug Allergy Model. *Chem Res Toxicol.* 2020;33(1):211–22.
- 6 Lochmatter P, Beeler A, Kawabata TT, Gerber BO, Pichler WJ. Drug-specific in vitro release of IL-2, IL-5, IL-13 and IFN- γ in patients with delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy.* 2009;64(9):1269–78.

Replik

Vielen Dank für Ihre Rückmeldung und anregende Diskussion [1] zu unserem Artikel mit dem Thema Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) / toxische epidermale Nekrolyse (TEN) im Zusammenhang mit der Anwendung von Apalutamid [2].

Der Artikel wurde primär aus der Sicht eines klinisch tätigen Internisten bei Erstkontakt mit einem Patienten mit SJS/TEN verfasst. Es ging uns vordergründig um die Sensibilisierung klinisch tätiger Kolleginnen und Kollegen für eine rasche Diagnostik und Triage dieser fulminant verlaufenden Erkrankung. In der Tat wurden in diesem Fall, gemäss unserem aktuellen Wissenstand, keine allergologischen Abklärungen veranlasst. Auf die Durchführung einer kutanen allergologischen Testung wurde aufgrund des zu hohen Risikos einer Reexposition korrekterweise verzichtet. Die Möglichkeit einer spezifischen In-vitro-Testung mittels Zytokin-basierten Lymphozytentransformationstests ist uns für verschiedene Arzneistoffe durchaus geläufig, nicht jedoch für Apalutamid. Daher sind wir Hausmann et al. dankbar für den entsprechenden Hinweis. Wir erlauben uns allerdings anzumerken, dass aus unserer Sicht eine allergologische Testung zu keiner Änderung des klinischen Prozederes führen würde. Eine Reexposition mit Apalutamid würde sich für uns in jedem Fall, auch bei negativer allergologischer Abklärung, verbieten. Eine Meldung der beschriebenen schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkung bei Swissmedic ist erfolgt.

Abschliessend möchten wir uns nochmals bei Hausmann et al. für den wichtigen Hinweis zur Möglichkeit der erweiterten allergologischen Testung bedanken. Wie sie wohl richtig vermuten, sind diese Testmöglichkeiten im klinischen Alltag noch nicht ausreichend bekannt, und darauf hinzuweisen ist sicherlich lehrreich.

Im Namen der Autoren:

Dr. med. univ. (AT) Julian Mair am Tinkhof,

Prof. Dr. med. Michael Bodmer

Conflict of Interest Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Hausmann O, Steveling E, Pichler W, Thoo L, Yerly D. SJS/TEN: Notwendigkeit einer umfassenden allergologischen Abklärung. *Swiss Med Forum.* 2024;24(22):282.
- 2 Mair am Tinkhof J, Kamarachev J, Bodmer M. Fieber als Prodromalphase. *Swiss Med Forum.* 2024;24(12):168–71.

Briefe einreichen

Briefe an die Redaktion reichen Sie online ein unter:

<https://smf.manuscriptmanager.net/>