

Praktische Diagnostik der Medikamentenallergie im Kindes- und Jugendalter

Teil 2: Spättyp-Reaktionen

Hagen Ott¹, Antje Schuster², Bodo Niggemann³, Peter H. Höger¹, Lars Lange⁴ für die WAG Medikamentenallergie

¹ Abteilung für Pädiatrische Dermatologie, KKH Wilhelmstift, Hamburg, ² Klinik für Kinderkardiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, ³ Pädiatrische Allergologie und Pneumologie, DRK Kliniken Westend, Berlin, ⁴ Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, St.-Marien-Hospital, Bonn

Einleitung

Definitionsgemäß werden Medikamentenallergien vom Spättyp im Verlauf einiger Stunden, in der Regel aber erst Tage oder sogar Wochen nach Beginn der Therapie mit dem inkriminierten Wirkstoff beobachtet. Bei der Mehrzahl der betroffenen Kinder und Jugendlichen manifestieren sich Arzneimittelreaktionen am Hautorgan, wo sie im Gegensatz zu den inter- und intraindividuell monomorphen Soforttypreaktionen (Urtikaria, Angioödem) mit einer faszinierenden Symptomvielfalt einhergehen können [1].

Als häufigste Auslöser kutaner Arzneimittelreaktionen werden in den bisher vorliegenden pädiatrischen Studien in erster Linie Antibiotika (Aminopenicilline, Cefaclor, Makrolide), aber auch nicht-steroidale Antiphlogistika (Ibuprofen, Paracetamol) und Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenytoin, Valproat) angeführt. Entsprechend sind bis zu 2,5 Prozent der ambulant mit irgendeinem Medikament, aber bis zu 12 Prozent der mit Betalaktam-Antibiotika behandelten Kinder von einem Arzneimittel-assoziierten Hautauschlag betroffen [2].

Allerdings weisen rezente Publikationen darauf hin, dass sich bis zu 90 Prozent der von Eltern geschilderten Arzneimittelreaktionen mittels allergologischer Untersuchungen betroffener Kinder nicht bestätigen lassen [3]. Gleichzeitig konnte

in aktuellen Studien sowohl für Kinder als auch für Erwachsene gezeigt werden, dass eine berichtete Medikamentenallergie in 30 Prozent der Fälle zu einer Behandlung mit potenziell weniger wirksamen oder nebenwirkungsreicheren Alternativpräparaten sowie signifikant höheren Therapiekosten führte [4, 5].

Nach Ansicht der Arbeitsgemeinschaft Medikamentenallergie der GPA und des European Network for Drug Allergy (ENDA) ist es daher erforderlich, jeden Patienten mit vermuteter Medikamentenallergie einer pädiatrisch-allergologischen Evaluation zu unterziehen. Sie dient im Kindes- und Jugendalter insbesondere dem Ausschluss einer genuinen Arzneimittelallergie und somit auch der Vermeidung nutzloser und für den Pa-

tienten häufig nachteiliger Karenzmaßnahmen.

Im Folgenden sollen nun sinnvolle diagnostische Schritte im Akutstadium der Arzneimittelreaktion sowie die im Intervall empfehlenswerten allergologischen Untersuchungen kurz zusammengefasst werden.

Diagnostik florider kutaner Arzneimittelreaktionen

Am häufigsten treten arzneimittelallergische Spättypreaktionen in Form makulöser oder makulopapulöser Exantheme (MPE) auf, die regelmäßig morbilli-, rubelli- oder scarlatiniform imponieren (Abb. 1). In seltenen Fällen finden sich zusätzliche extrakutane Symptome im Sinne



Abb. 1: Makulopapulöses Arzneimittelexanthem unter Amoxicillin-Therapie.

systemischer Arzneimittelreaktionen, die schwerwiegend oder gar letal verlaufen können und daher frühzeitig erkannt werden müssen. Zu diesen Erkrankungen zählen die Serumkrankheit-ähnliche Reaktion (serum sickness-like reaction, SSLR), das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die Toxische epidermale Nekrolyse (TEN), die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), das DRESS-Syndrom (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) und die Gruppe der durch Arzneimittel auslösbaren Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus erythematoses, Pemphigus, Vaskulitiden) (Übersicht in [1, 6]).

Bei Erstvorstellung eines Patienten mit floridem MPE sollten neben der allgemeinpädiatrischen Anamnese vor allem folgende Fragen beantwortet werden:

- Einnahme welcher Arzneimittel innerhalb der vergangenen zwei Wochen (Wirkstoff, Handelsname, Dosierung, Therapiedauer)?
- Exanthembeginn bereits vor erster Medikamenteneinnahme?
- Angeschuldigtes Arzneimittel als MPE-Auslöser bekannt (z. B. Amoxicillin, Valproat) oder bisher als Auslöser nicht etabliert (z. B. pflanzliche Antitussiva, Homöopathika)?
- Befunddynamik (z. B. rasche Ausbreitung über das gesamte Integument)?
- Prädispositionsfaktoren (z. B. virale Infektion, immunologische Grunderkrankung, Therapie mit multiplen Arzneimitteln)?

Nach Beurteilung des Allgemeinzustandes und Messen der Körpertemperatur umfasst die klinische Untersuchung eines Patienten mit MPE vor allem die genaue Inspektion des gesamten Integuments, der Hautadnexstrukturen sowie der angrenzenden Schleimhäute. Es sollten zunächst Lokalisation und Ausbreitung (z. B. flexural, stammbetont, generalisiert) sowie die vorherrschende Exanthem-Morphe (z. B. makulös, bullös, pustulös) erfasst werden.

Eine zusätzliche Fotodokumentation im Initialstadium erleichtert nicht nur kurzfristige klinische Verlaufskontrollen, sondern auch die Planung der weiterführenden Diagnostik im symptomfreien Intervall.



Abb. 2: Bullöse, atypische Kokarden und pluri-orifizielle Schleimhautbeteiligung bei Stevens Johnson-Syndrom. (mit freundl. Genehmigung von Dr. med. K. Dick, KKH Rendsburg)

Als klinische Indikatoren schwerer Arzneimittelreaktionen können die folgenden Symptome gelten:

- sekundäre Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Fieber, Lymphadenopathie und Arthralgien (SSLR),
- druckdolente, düsterrote Maculae und atypische, nicht trizonale Kokarden (SJS, TEN),
- Erythrodermie (Erythem > 90% Körperoberfläche),
- Exfoliation erythematöser Hautareale durch tangentialen Druck = positives Nikolski-Phänomen (SJS, TEN),
- Blasenbildung (Abb. 2) (SJS, TEN, arzneimittel-induzierter Pemphigus),
- Läsionen an oraler, anogener oder konjunktivaler Mucosa (Abb. 3) (SJS, TEN),
- generalisierte Lymphadenopathie, faciales Angioödem (Abb. 4) (DRESS),
- disseminierte Pusteln (AGEP),
- Petechien und Purpura (arzneimittel-induzierte Vaskulitis).

Zusätzlich sollten bei Patienten mit akutem MPE, insbesondere im Falle weiterer Symptome (z. B. Fieber, AZ-Verschlechterung, Lymphadenopathie), ein Differenzialblutbild angefertigt und die Leberfunktionsparameter bestimmt werden. Nur so lassen sich frühzeitig laborchemische Charakteristika des DRESS-



Abb. 3: Chemosis und konjunktivale Injektion bei Stevens-Johnson-Syndrom.



Abb. 4: Faziales Angioödem und Erythrodermie bei DRESS-Syndrom.

Syndroms (Eosinophilie, Transaminasen-, Laktaterhöhung) und der AGEP (Neutrophilie) detektieren [7, 8].

Ein durch Amoxicillin induziertes MPE bei gleichzeitiger Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion stellt prinzipiell keine andere Situation dar als das MPE ohne EBV-Infektion. Wiederholt konnte bei Patienten mit EBV-Infektion und „Amoxicillin-Exanthem“ im Verlauf durch eindeutig positive Testergebnisse eine Allergie nachgewiesen werden [9, 10].

Nach ausführlicher Aufklärung der Eltern können Kinder und Jugendliche mit MPE bei gutem Allgemeinzustand und unauffälliger Labordiagnostik in der Regel ambulant betreut werden. Sie sollten jedoch in den ersten Tagen nach Exanthembeginn zur klinischen Verlaufskontrolle einbestellt werden, damit eine Exazerbation mit extrakutaner Symptomatik frühzeitig erkannt werden kann.

Bei Auftreten der oben genannten Warnsymptome sind die stationäre Aufnahme des Patienten, ein pädiatrisch-dermatologisches Konsil und gegebenenfalls die Entnahme einer läsionalen Probebiopsie zur Diagnosesicherung bzw. zum Aus-

schluss relevanter Differenzialdiagnosen indiziert [11, 12].

Elektive allergologische Diagnostik kutaner Arzneimittelreaktionen

Bereits zum Zeitpunkt der abschließenden klinischen Verlaufkontrolle eines Kindes mit verzögerter Arzneimittelreaktion sollte ein Termin zur elektiven allergologischen Evaluation im Abstand von ca. vier bis sechs Wochen vereinbart werden.

Zur weiteren Abklärung stehen dem allergologisch erfahrenen Arzt neben einer erneut erhobenen, ausführlichen Anamnese unterschiedliche Hauttest-Verfahren, Provokationstestungen und, in ausgesuchten Fällen, auch in-vitro-Tests zur Verfügung.

Hauttestungen

Aktuell stellt die weitgehend risikofreie und schmerzlose Epikutantestung trotz methodischer Einschränkungen (siehe unten) die bevorzugte in-vivo-Diagnostik verzögerter Arzneimittelreaktionen im Kindes- und Jugendalter dar. Hingegen finden Intrakutantestungen mit „verspäteter“ Ablesung nach 48 und 72 Stunden aufgrund ihrer Schmerzhaftigkeit und des höheren Risikos irritativer Reaktionen eine geringere Akzeptanz.

Die Epikutantestung mit Arzneimitteln entspricht hinsichtlich Testareal, -dauer und -ablesung den seit Jahrzehnten etablierten Epikutantests mit Kontaktallergenen. Als Testvehikel wird vorwiegend Petrolatum (weiße Vaseline) verwendet, während andere Wirkstoffe in Aqua dest. (z. B. Heparin) oder Ethanol (z. B. Betamethason) gelöst werden. Um eine ausreichende dermale Penetration auch relativ hochmolekularer Substanzen wie z. B. Teicoplanin zu gewährleisten, kann eine erhöhte Permeabilität der epidermalen Hautbarriere durch Tesafilmabriss erreicht werden [13].

Bei vermuteter Spättypreaktion auf pädiatrisch besonders relevante Arzneimittel (Betalaktam-Antibiotika, Makrolide, Clindamycin, Phenytoin, Carbamazepin) erfolgen Epikutantestungen jeweils mit dem reinen Wirkstoff in einer Konzentration von 10% in Petrolatum, während an-

dere Wirkstoffe in höherer (z. B. Famciclovir 30%, Isoniazid 50%, Omeprazol 30%) oder niedrigerer Konzentration (z. B. Codein 1%, Diclofenac 1%, Metamizol 1%, Vancomycin 0,005%) eingesetzt werden. Fertigpräparate (z. B. pulverisierte Tabletten) sollten in 30-prozentiger Konzentration getestet werden. Allerdings sind optimale, d. h. möglichst sensitive und nicht-irritative Testkonzentrationen für die Mehrzahl potenzieller Arzneimittelallergene bisher nicht etabliert worden. In Zweifelsfällen sollte daher auf Kompendien zurückgegriffen werden, die zuvor erfolgreich eingesetzte Testkonzentrationen zusammenfassend darstellen [14, 15].

Der klinische Nutzen der Epikutantestung mit Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen mit v. a. Medikamentenallergie kann zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund eines offensichtlichen Mangels kontrollierter Studien nicht abschließend beurteilt werden [13]. So wiesen erste Untersuchungen pädiatrischer Kollektive auf eine ausgesprochen niedrige Testsensitivität von maximal 10 Prozent hin, während die Testspezifität nicht ermittelt wurde [16]. Auch der bisher als hoch eingeschätzte negative Vorhersagewert der Epikutantestung (> 90%) wird durch eine aktuelle Publikation in Frage gestellt [17]. Allerdings wurden die entsprechenden Daten zumeist retrospektiv, unter Inklusion unterschiedlicher Reaktionstypen mit nur wenigen Testsubstanzen (Betalaktam-Antibiotika) und in relativ niedriger Konzentration (z. B. Amoxicillin 5%) erhoben [17].

Provokationstestungen

Unter Berücksichtigung der stark eingeschränkten diagnostischen Sensitivität oben genannter Hauttest-Verfahren ist die Provokationstestung mit dem inkriminierten Arzneimittel sowohl in der klinischen Diagnostik als auch in wissenschaftlichen Untersuchungen weiterhin als Goldstandard einzuschätzen [18].

Nach ausführlicher Aufklärung sollte zunächst das schriftliche Einverständnis der Eltern eingeholt werden. Die anschließende Provokationstestung sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad der initialen Arzneimittelreaktion unter ambulanten, tagesklinischen oder stationären Bedin-

gungen in pädiatrisch-allergologischen Zentren stattfinden und nur nach zuvor negativer Epikutantestung erfolgen.

Das jeweilige Medikament wird optimalerweise in Form des zuvor eingenommenen Präparates nach einem standardisierten Provokationsschema dargereicht. Analog zum Procedere bei allergischen Soforttypreaktionen kann die Testsubstanz ausgehend von einer niedrigen Startdosis (z. B. 1 : 100) im Abstand von jeweils 30 Minuten in ansteigenden Titrationsstufen appliziert werden, bis erste klinische Symptome auftreten oder die therapeutische Einmaldosis symptomfrei vertragen wird. Die den Spättypreaktionen zugrunde liegenden Pathomechanismen und erste Studienergebnisse lassen es plausibel erscheinen, dass eine über weitere drei bis fünf Tage fortgesetzte Arzneimittelapplikation in therapeutischer Dosierung die diagnostische Sensitivität der Provokationstestung erhöhen könnte [17].

Im Falle einer positiven Provokation muss der Patient mit einem Allergiepass versorgt werden, der u. a. Informationen zum auslösenden Medikament (Wirkstoff, Handelsname), zu Zeitpunkt, Art und Schweregrad der Arzneimittelreaktion sowie zu möglichen Kreuzallergenen und getesteten Alternativpräparaten (Wirkstoff, Handelsname, vertragene Dosis) enthalten sollte.

Patienten mit klaren anamnestischen Hinweisen auf schwere Arzneimittelreaktionen vom Spättyp (SSLR, SJS/TEN, DRESS, AGEP) werden in der Regel keiner Provokationstestung unterzogen und auch bei Patienten, die nach erneuter Einnahme des vermuteten Auslösers keine Reaktionen mehr zeigten, ist eine Provokationstestung nicht zwingend erforderlich.

In-vitro-Diagnostik

Anders als zur Diagnostik allergischer Soforttypreaktionen stehen zur weiteren Abklärung zellulärer Arzneimittelreaktionen keine standardisierten Labormethoden zur Verfügung.

Einzig der sog. Lymphozytentransformationstest (LTT) hat in der Vergangenheit in Einzelfällen helfen können, T-Zellantworten gegen verschiedene Medikamente wie z. B. Betalaktam-Antibiotika,

Antikonvulsiva oder Sulfonamide zu objektivieren [19, 20]. In diesem Testsystem wird nach Inkubation peripherer Lymphozyten mit dem entsprechenden Arzneimittel die arzneimittelspezifische T-Zellproliferation nach fünf bis sieben Tagen durch den Einbau von ^3H -Thymidin gemessen. Allerdings ist die arzneimittelinduzierte T-Zellproliferation aufgrund der geringen Frequenz allergenspezifischer T-Lymphozyten im peripheren Blut meist nicht sehr ausgeprägt, wodurch die Unterscheidung zwischen signifikant positiven und negativen Ergebnissen erschwert wird. Zudem stellt der LTT eine noch unzureichend standardisierte und in nur wenigen Zentren verfügbare Testmethode dar. Somit bleibt er speziellen Fragestellungen vorbehalten und wird in der allergologischen Praxis vorwiegend bei Patienten mit Z. n. schwerer Arzneimittelreaktion eingesetzt, bei denen Haut- und Provokationstestungen kontraindiziert sind [20].

Fazit

Die bei Kindern und Jugendlichen unter Arzneimitteltherapie häufig auftretenden Exantheme führen dazu, dass gerade in dieser Altersgruppe nicht selten die Diagnose einer Medikamentenallergie gestellt wird. Da aber nur ein geringer Anteil dieser Reaktionen tatsächlich einer Spättypallergie entspricht, ist zur Verhinderung unnötiger Karenzmaßnahmen eine individuelle allergologische Abklärung indiziert. Hierzu stehen trotz methodischer Einschränkungen insbesondere der Epikutantest sowie orale Provokationstestungen zur Verfügung. Zelluläre in-vitro-Testverfahren wie der Lymphozytentransformationstest können in Einzelfällen zur Identifikation des auslösenden Arzneimittels beitragen, sind aber für den routinemäßigen Einsatz weiterhin nicht geeignet.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Hagen Ott

Abteilung Pädiatrische Dermatologie

Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift

Liliencronstr. 130, 22149 Hamburg

E-Mail: h.ott@khh-wilhelmstift.de

Literatur

- [1] Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff B: Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007; 120: e1082–e1096.
- [2] Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL: Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol* 2000; 136: 849–54.
- [3] Rebelo GE, Fonseca J, Araujo L, Demoly P: Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 191–8.
- [4] MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC: Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med* 2000; 9: 722–6.
- [5] Lutomski DM, Lafollette JA, Biaglow MA, Haglund LA: Antibiotic allergies in the medical record: effect on drug selection and assessment of validity. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 1348–53.
- [6] Burch J, Weston W: Serious drug rashes in children. *Adv Pediatr* 2005; 52: 207–22.
- [7] 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: 1083–4.
- [8] Momin SB, Del Rosso JQ, Michaels B, Mobini N: Acute generalized exanthematous pustulosis: an enigmatic drug-induced reaction. *Cutis* 2009; 83: 291–8.
- [9] Jappe U: Amoxicillin-induced exanthema in patients with infectious mononucleosis: allergy or transient immunostimulation? *Allergy* 2007; 62: 1474–5.
- [10] Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, Al-Masaoudi T, Merk HF, Sachs B: Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1166–70.
- [11] Yawalkar N: Drug-induced exanthems. *Toxicology* 2005; 209: 131–4.
- [12] Paquet P, Pierard GE: New insights in toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome): clinical considerations, pathobiology and targeted treatments revisited. *Drug Saf* 2010; 33: 189–212.
- [13] Friedmann PS, Ardern-Jones M: Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010.
- [14] Barbaud A: Place of drug skin tests in investigating systemic cutaneous drug reactions. In: Pichler W (Ed.): *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger, 2007: 352–65.
- [15] Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M: *Drug Allergy*. 4 Edn. Paris: Phadia, 2007.
- [16] Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Viola M, Bousquet PJ: Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics* 2008; 122: 521–7.
- [17] Blanca-Lopez N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Martinez-Molero MI, Blanca M: Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009; 64: 229–33.
- [18] Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, Rumi G, Rodrigues CJ, Bousquet PJ: Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 2010; 65: 327–32.
- [19] Pichler WJ, Tilch J: The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004; 59: 809–20.
- [20] Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T: Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy* 2007; 62: 1439–44.

Die wissenschaftliche Arbeitsgruppen der GPA im Porträt

Die WAG Arzneimittelallergie

Die Mitglieder der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe Medikamentenallergie der GPA befassen sich klinisch und wissenschaftlich mit immunologischen Arzneimittelreaktionen im Kindes- und Jugendalter.

Primäres Ziel der WAG ist ein optimales und standardisiertes Management pädiatrischer Patienten mit Medikamentenallergie im deutschsprachigen Raum. Dementsprechend wurden bereits Übersichtsarbeiten zu Epidemiologie und Pathophysiologie sowie Algorithmen zur Diagnostik der Medikamentenallergie publiziert [1–3].

Zusätzlich veröffentlicht die Arbeitsgruppe Stellungnahmen zu aktuellen Fragen der Medikamentenallergie und

Pharmakovigilanz im Kindesalter; ihre Mitglieder sind an der Erstellung nationaler und internationaler Positionspapiere beteiligt [4, 5].

Daneben haben die Mitglieder der WAG ein Kompetenznetz Medikamentenallergie eingerichtet. Hier stehen sie für Fragen von Kollegen zu pädiatrischen Patienten mit Medikamentenallergie, insbesondere bei ungewöhnlichem oder schwerem klinischen Verlauf, sehr gerne zur Verfügung. Die Anfragen werden per E-Mail an die Mitglieder des Kompetenznetzes weitergeleitet, online im Expertengremium diskutiert und innerhalb von 48 Stunden beantwortet. Anfragen können an die beiden Vorsitzenden der WAG Medikamentenallergie gerichtet werden

Literatur

- [1] Lange L: Epidemiologie der Medikamentenallergie. *Pädiatrische Allergologie* 2010 (1); 13: 6–9
- [2] Schnyder B: Pathomechanismen der Medikamentenallergie. *Pädiatrische Allergologie* 2010 (1); 13: 9–11
- [3] Ott H, Schuster A, Niggemann B, Höger PH, Lange L: Praktische Diagnostik der Medikamentenallergie im Kindes- und Jugendalter. *Pädiatrische Allergologie* 2010 (1); 13: 12–15
- [4] Ott H, Lärer S, Walter C, Lange L, Schuster A: Paracetamol-Therapie und Asthmarisiko: Time for a change? *Pädiatrische Allergologie* 2009; 12: 23–26
- [5] Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J, Demoly P, Bousquet PJ, Merk HF, Sanz ML, Ott H, Atanasković-Marković M, and the ENDA group: Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64: 183–193

(h.ott@khh-wilhelmstift.de oder lars.lange@marien-hospital-bonn.de).

Zur weiteren Verbesserung der Betreuung unserer Patienten ist eine fundierte klinische Forschung unerlässlich. Die WAG Medikamentenallergie hat daher in einer ersten Untersuchung damit begonnen, den aktuellen Stand der Medikamentenallergie-Diagnostik in deutschen Kinderkliniken zu erfassen. Der entsprechende Fragebogen kann von der Homepage der GPA (www.gpaev.de → Die Gesellschaft → Wissenschaftliche Arbeitsgruppen → WAG Arzneimittelallergie) heruntergeladen und unter der Fax-Nummer 040-67377-445 oder per E-Mail an die Vorsitzenden der WAG zurückgesendet werden. Über eine rege Teilnahme würden wir uns sehr freuen!

Die Koordinatoren der WAG Arzneimittelallergie:

PD Dr. Hagen Ott

Kathol. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift Hamburg

E-Mail: h.ott@khh-wilhelmstift.de

Dr. Lars Lange

St.-Marien-Hospital Bonn

E-Mail: Lars.Lange@marien-hospital-bonn.de

Zulassung für Bufexamac-haltige Arzneimittel widerrufen

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat mit sofortiger Wirkung die Zulassung Bufexamac-haltiger Arzneimittel zur topischen Anwendung (PARFENAC®, Generika) widerrufen. Diese Präparate sind damit nicht mehr verkehrsfähig und dürfen nicht mehr abgegeben werden.

Schon seit 2002 beschäftigte sich das BfArM in einem Stufenplanverfahren mit dem Nutzen-Risiko-Verhältnis Bufexamac-haltiger Präparate. Zahlreiche Meldungen von kontaktallergischen Reaktionen durch Bufexamac, die teilweise eine systemische Behandlung mit Glukokortikoiden oder eine Hospitalisierung erforderten, führten zu einem negativen Urteil: Da Bufexamac-haltige Arzneimittel zur topischen Anwendung eine insgesamt ungünstige Nutzen-Schaden-Bilanz aufweisen, kündigte das BfArM im November 2009 den Widerruf der entsprechenden Zulassungen an. In der Folge verzichteten

die Hersteller auf ihre Zulassungen, was aber noch eine zweijährige Abverkaufsfrist erlaubt hätte.

Nun hat aber auch der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) den Widerruf der Zulassungen empfohlen. Das BfArM stellte daraufhin nach Paragraph 31 Absatz 4 Satz 2 des AMG fest, dass eine Voraussetzung nach Paragraph 30 AMG für den Widerruf der Zulassungen Bufexamac-haltiger Arzneimittel vorliegt, und widerrief alle Zulassungen mit sofortiger Wirkung. Die zweijährige Abverkaufsfrist wird damit nicht mehr gewährt.

Bufexamac-haltige Arzneimittel wurden seit den 1970er-Jahren in der Dermatologie zur Behandlung chronischer Ekzeme und Dermatosen angewendet. Wegen des Risikos schwerer und generalisiert verlaufender Kontaktallergien stand das nichtsteroidale Antirheumatikum schon seit langem in der Kritik.

Aktuelle Fragen an den Allergologen

Sollten latexhaltige Schnuller vermieden werden?

Dr. L. aus L. schreibt:

Ich habe gleich drei Fragen zu Latex-Allergien bei Kleinkindern:

- *Besteht für Säuglinge ein reales Sensibilisierungs-Risiko durch die Verwendung von Schnullern mit latexhaltigem Material?*
- *Gibt es Fälle, wo durch die Verwendung eines Schnullers mit Latexmaterial eine allergische Reaktion bzw. Anaphylaxie ausgelöst wurde?*
- *Sollten latexhaltige Schnuller aus präventiven Gründen gemieden werden?*



Prof. Dr. med. Bodo Niggemann, DRK-Klinik Berlin-Westend:

Schnuller oder Sauger sind auch heute

noch entweder aus Latex oder aus Silikon gefertigt. Beide Materialien haben Vor- und Nachteile. Latex ist widerstandsfähiger, reiß- und bissfester, dafür beinhaltet es ein po-

tenzielles Sensibilisierungsrisiko. Silikon ist dagegen weicher und hitzebeständiger, aber weniger mechanisch belastbar. Silikon wird daher oft für Neugeborene oder kleine Säuglinge verwendet, während Latex eher bei Kindern mit Zähnen bevorzugt wird. Die beiden Materialien lassen sich farblich unterscheiden, d. h. Schnuller aus Silikon sind weitgehend durchsichtig, während latexhaltige Schnuller eine bräunliche Farbe aufweisen. ➤