

Prednisolonacetat als Auslöser eines generalisierten urtikariellen Exanthems

Generalised Urticarial Exanthema Caused by Prednisoloneacetate

Autoren

H. Adib-Tezer, C. Bayerl

Institut

Klinik für Dermatologie und Allergologie, HSK, Wilhelm-Fresenius-Klinik, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Mainz

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1103443
Online-Publikation: 9. 3. 2009
Akt Dermatol 2009; 35:
342–346 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Hanan Adib-Tezer
Klinik für Dermatologie
und Allergologie, HSK,
Wilhelm-Fresenius-Klinik
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universität Mainz
Aukammallee 39
65191 Wiesbaden
hanan.adib-tezer@hsk-
wiesbaden.de

Zusammenfassung

Wir berichten über eine 66-jährige Patientin, die am Tag nach paravertebraler Infiltrationstherapie mit Carbostesin® 0,5% (Bupivacainhydrochlorid) und Predni 25 mg Lichtenstein N® (Prednisolonacetat) wegen degenerativer HWS-Symptomatik, ein generalisiertes, urtikarielles Exanthem entwickelte. Mit Epikutantestungen konnte eine Spättypreaktion gegenüber Prednisolon und Budesonid nachgewiesen werden. Unter Berücksichtigung

der Klassifikation von Glukokortikoiden hinsichtlich der Kreuzreaktivitäten nach Dooms-Goosens, ist Prednisolon der Steroid-Kontaktallergie-Gruppe A und Budesonid der Gruppe B zuzuordnen. Folglich führten wir eine lokale, orale und subkutane Ausweichprovokationstestung mit Betamethasonvalerat, Fluocortolon und Betamethason durch. Die verwandten Klasse C- und D1-Glukokortikoide wurden alleamt ohne lokale oder systemische Reaktionen toleriert.

Einleitung

Glukokortikoide (GK) finden in der Medizin weitgefächerte Anwendung. Allergische Reaktionen auf GK sind zwar selten, finden jedoch in den letzten Jahren zunehmend Erwähnung in der internationalen Fachliteratur. Es werden verschiedenste klinische Manifestationen beschrieben, insbesondere urtikarielle, ekzematöse, exanthematische Reaktionen sowie Kontaktekzeme [1,3,6,7,10,13,19,20,24,25]. Die Häufigkeit für Kontaktallergien gegenüber GK wird in Deutschland zwischen 1,1% und 3,1% angegeben [18]. Eine amerikanische, retrospektive Studie konnte anhand von 1188 untersuchten Patientendaten ermitteln, dass sich bei 10,69% eine GK-Allergie mittels positiver Reaktion im Epikutantest bestätigen ließ [7]. Eine weitere amerikanische Arbeitsgruppe stellte anhand ihrer Daten fest, dass allergische Reaktionen gegen GK häufiger bei Asthmatikern und nierentransplantierten Patienten zu beobachten waren [17]. In unserem Beitrag berichten wir über eine Spättypallergie gegenüber Prednisolonacetat, die sich klinisch als generalisiertes, urtikarielles, stammbetontes Exanthem darstellte.

Anamnese

Wegen degenerativer HWS-Symptomatik erfolgte bei der 66-jährigen Patientin erstmalig eine paravertebrale Infiltrationstherapie mit Carbostesin® 0,5% (Bupivacainhydrochlorid, Fa. AstraZeneca) und Predni 25 mg Lichtenstein N® (**Prednisolonacetat**, Zusatzstoffe: Benzylalkohol, Polysorbat 80), Zellulosederivate waren nicht enthalten. Am Abend nahm die Patientin zusätzlich Tetraxepam AbZ® (Tetrazepam, Myotonolyticum) ein. Ca. 24 Stunden später kam es zur Ausbildung eines generalisierten, urtikariellen Exanthems, dabei handelte es sich um eine Erstmanifestation derartiger Hautveränderungen. Die Patientin stellte sich noch am gleichen Tag ambulant hautärztlich vor. Es wurde ein systemisches Antihistaminikum (Levocetirizin, 1× täglich per os) verordnet. Nach dreitägiger Therapie war die Patientin frei von Hauterscheinungen. Die erstmalige Vorstellung in unserer Hautklinik fand Wochen danach statt.

Anamnestisch waren laut vorgelegtem Allergiepäss aus dem Jahr 2001 Spättypsensibilisierungen gegenüber Cetylstearylalkohol, Benzocain, Duftstoffmix, Perubalsam und Parabenmix bekannt. Bisherige Steroid-Applikationen waren nicht erinnerlich. Lokalanästhetika-Applikatio-

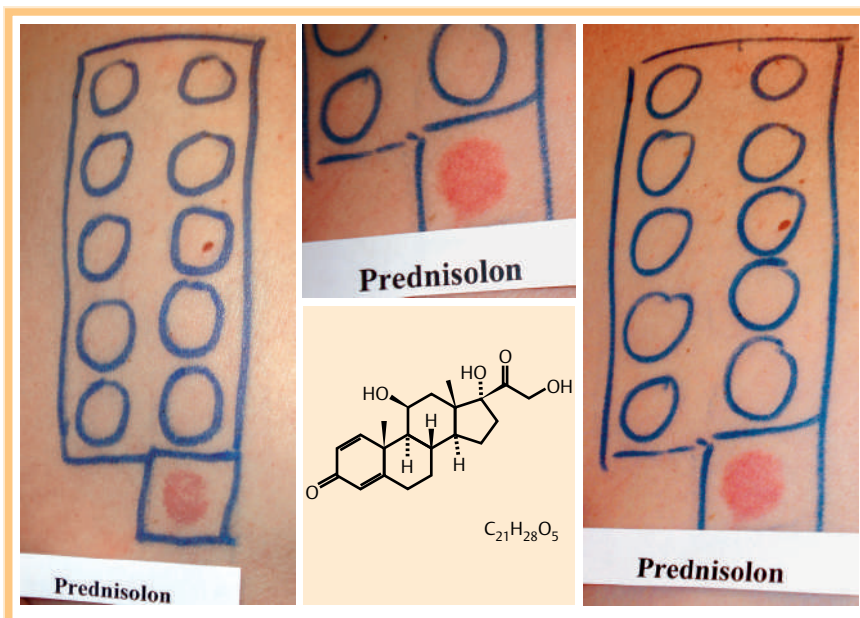


Abb. 1 Epikutantest mit positiver Reaktion gegenüber Prednisolon nach 48 h (links) sowie ein Crescendo nach 72 h (rechts) mit vergrößertem Ausschnitt und Darstellung der chemischen Strukturformel für Prednisolon (Mitte).



Abb. 2 Pricktest der Kortikosteroid-Reihe mit diskretem erythematösem Infiltrat in den Testreihen für Hydrocortison und Budesonid.
 Testfeld 1: Hydrocortison.
 Testfeld 10: Budesonid.

Untersuchte Substanzen	Ergebnis (20 min- und 24h-Ablesung)
Kortikosteroide	Negativ

Allergologische Untersuchungsbefunde

Im Pricktest mit den DKG Testreihen für Lokalanästhetika, Konservierungsstoffe der Lokalanästhetika inklusive Tetraxepam, Prednisolon, Polysorbat 80, zwei kommerziellen Latexextrakten und Maisstärke fanden sich keine positiven Reaktionen. Im Epikutantest mit den DKG Testreihen für Lokalanästhetika, Konservierungsstoffe der Lokalanästhetika inklusive Tetraxepam, Prednisolon und Polysorbat 80 fand sich eine einfach positive Reaktion gegenüber Prednisolon nach 48 h mit einem Crescendo in der 72-h-Ablesung (● Abb. 1). Aufgrund der positiven Reaktion gegenüber Prednisolon führten wir eine Prick- und Epikutantestung mit der DKG Testreihe für Kortikosteroide inklusive Difluocortolon und Fluocortolon, exklusive Prednisolon durch, um Alternativen für die Provokationstestung zu finden. Im Pricktest fand sich nach 20 Minuten jeweils ein diskretes erythematöses Infiltrat in den Testreihen für Hydrocortison und Budesonid, welches wir abschließend negativ bewerteten (● Abb. 2). Im Epikutantest war eine einfach positive Reaktion gegenüber Budesonid nach 48 h nachweisbar, die ein diskretes Crescendo nach 72 h aufwies (● Abb. 3 u. 4).

Provokationstestung

Wir führten Provokationstestungen mit Carbostesin® 0,5% (Fa. AstraZeneca) bis zu einer Gesamtdosis von 19 mg = 3,8 ml subkutan und mit Tetraxepam® AbZ bis zu einer Gesamtdosis von 50 mg per os mit einem jeweiligen Überwachungszeitraum von 24 Stunden durch. Beide Präparate wurden komplikationslos vertragen.

Ausweichtestung

Wir entschlossen uns, Ausweichtestungen mit einem Lokal-, Oral- sowie injizierbarem Steroid durchzuführen. Die Klassifikation von Glukokortikoiden in Bezug auf Kreuzreaktionen nach Dooms-Goosens berücksichtigend, wählten wir GK der Gruppen C (Methylsubstitution an C16, keine Seitenkette an C17, mögli-

nen erfolgten zuvor im Rahmen zahnärztlicher Behandlungen mit Septanest® mit Adrenalin 1/200 000 (Articainhydrochlorid + Epinephrinhydrogentartrat) sowie mit Xylonest® 2% (Prilocainhydrochlorid) im Rahmen einer Lipom-Exzision 2004. Diese wurden komplikationslos vertragen. Wegen einer arteriellen Hypertonie wurde seit dem 24.11.2008 eine antihypertensive Therapie mit Kinzalkomb® 80/12,5 mg (Telmisartan + Hydrochlorothiazid) und Amlodipin STADA® 10 mg durchgeführt.

6. DKG Kortikosteroide		24h	48h	72h	96h
1. Amcinonid	0,1 % Vas.				
2. Hydrocortison	1,0 % Vas.				
3. Triamcinolon-acetonid	0,1 % Vas.				
4. Clobetason-17-propionat	0,25 % Vas.				
5. Hydrocortison-17-butytrat	0,1 % Vas.				
6. Betamethason-17-valerat	0,12 % Vas.				
7. Budesonid	0,1 % Vas.				
8. Prednisolon	1,0 % Vas.				
9. Dexamethason-21-phosphate disodium salt	1,0 % Vas.				
10. Mometason (Ecural-Lösung)					

11. Difluocortolon per os
12. Fluocortolon (Ultra In Tbl.)



Abb. 3 Epikutantest der DKG Kortikosteroid-Reihe inklusive Difluocortolon und Fluocortolon mit einfach positiver Reaktion gegenüber Budesonid nach 48 h.



Abb. 4 Diskretes Crescendo gegenüber Budesonid nach 72 h mit vergrößertem Ausschnitt (links).

cherweise eine Seitenkette an C21) und D1 (Methylsubstitution an C16, Estergruppe an C17, oft an C21 ebenso) aus [8]. Prednisolon gehört wie auch Hydrocortison der Gruppe A (keine Methylsubstitution an C16, keine Seitenkette an C17, möglicherweise kurze Seitenkette an C21), Budesonid der Gruppe B (Cis-diol- oder ketal-Funktion an C16 und C17, möglicherweise eine Seitenkette an C21) an.

Ein offener, wiederholter Anstrich (ROAT) mit Betamethasonvalerat (Betagalen® Salbe, Fa. Galen, Gruppe D1) zeigte weder Sofort- noch Spättypreaktionen.

Die orale Expositionsausweichtestung mit Fluocortolon (Ultra In®-oral-5-Tbl., Fa. Schering, Gruppe C) bis zu einer therapeutischen Gesamtdosis von 80 mg per os wurde komplikationslos vertragen.

Ebenso wurde die subkutane Expositionsausweichtestung mit Diprosone® Depot (Betamethason, Fa. pharma essex, Gruppe C) bis zu einer therapeutischen Gesamtdosis von 3,5 mg = 0,5 ml ohne lokale oder systemische Reaktionen toleriert.

Somit standen die exponierten Präparate für zukünftige Bedarfsanwendungen zur Verfügung.

Diagnose

- ▶ Urtikarielle Spättypreaktion auf Prednisolonacetat (Kortikosteroidgruppe Gruppe A)
- ▶ Nebenbefundlich Spättypsensibilisierung gegenüber Budesonid (Kortikosteroidgruppe Gruppe B)
- ▶ Vorbekannte Spättypsensibilisierung gegenüber Cetylstearylalkohol, Benzocain, Parabenmix, Duftstoffmix, Perubalsam

Diskussion

Die Inzidenz von Kontaktallergien gegenüber Glukokortikoiden belief sich als Resultat einer europäischen Multicenter-Studie (EECDRG) aus den Jahren 1993 und 1994, an der 14 Zentren teilnahmen, auf 2,6% [8]. Eine Multicenter-Studie der deutschen Kontaktallergieguppe aus dem Jahr 1997, an der 10 Zentren beteiligt waren, ergab eine Inzidenz von 1,1% [18]. Berücksichtigt man die Klassifikation der Glukokortikoidkontaktallergien nach Dooms-Goosens aus dem Jahr 2000 [11] (► **Tab. 1**), so werden 5 verschiedene Gruppen hinsichtlich ihrer chemischen Struktur unterschieden, wobei insbesondere 3 Kohlenstoffatome (C16, C17, C21) und deren Konfiguration (kurze oder lange Seitenkette, Methylgruppe, Veresterung) bedeutsam sind [10]. Die Unterteilung erfolgt in die Gruppe A – Hydrocortison-Typ, Gruppe B – Acetonide, Gruppe C – Betamethason-Typ, nicht verestert sowie in die Ester-Gruppen D1 (halogeniert und Methylsubstitution an C16) und D2 (labile Ester ohne Methylsubstitution an C16) [11]. Innerhalb der einzelnen Gruppen sind Kreuzreaktionen sechs- bis siebenmal häufiger als zwischen den Gruppen [19].

In Bezug auf Budesonid werden nicht nur gehäuft Kreuzreaktionen auf Glukokortikoide der eigenen Gruppe B, wie Amcinonid, Desonid, Fluocinolon-Acetonid und Triamcinolon-Acetonid, sondern auch gegenüber der Ester-Gruppe D beobachtet [19]. Diese Beobachtung ließe sich durch die einzigartige molekulare Struktur des Budesonid mit Vorhandensein des R- und S-Diastereomers erklären [14].

Bei unserer Patientin traf das nicht zu und die Expositionsausweichtestung mit dem der Estergruppe D1 zugehörigen, lokal applizierten Betamethasonvalerat, verlief komplikationslos. Weiterhin wurden Fluocortolon per os und Bethametason per injectionem – der Gruppe C zugeordnet – problemlos vertragen.

Tab. 1 Klassifikation von Glukokortikoiden hinsichtlich der Kreuzreaktivitäten nach Dooms-Goossens.

Klasse A Gruppe D2 (labile Ester)	Klasse B	Klasse C	Klasse D1	Klasse D2 Budesonid-S-Isomer, Gruppe-A-Glukokortikoide
Hydrocortison	Amcinonid	Betamethason	Aclo-methason-17,21-dipropionat	Hydrocortison-17-Butyrat
Methylprednisolon	Budesonid	Desoxymethason	Betamethason-17-Valerat	Hycrocortison-Buteprat
Methylprednisolonacetat	Fluocinolonacetonid	Dexamethason	17,21-dipropionat	Methylprednisolon-Aceponat
Prednisolon	Fluocinonid	Diflucortolon-21-Pentanoat	Clobetasol-17-Propionat	Prednicarbat
Prednisolonacetat	Triamcinolon	Flumethason-21-Pivalat	Clobetasonbutyrat	
Tixocortolpivalat	Triamcinolonacetonid	Fluocortolon	Fluticason-17-Propionat	
		Flupredniden-21-acetat	Momethasonfluorat	

Hingewiesen sei darauf, dass Betagalen® Creme im Gegensatz zur Betagalen® Salbe Cetylstearylalkohol-haltig ist und bei vorbekannter Sensibilisierung der Patientin, die Creme unbedingt gemieden werden muss.

Das zur paravertebralen Infiltrationstherapie applizierte Predni 25 mg Lichtenstein N® enthielt den Konservierungsstoff Benzylalkohol sowie den Emulgator Polysorbat 80 (E 433). Im Prick- und Epikutantest blieben beide Substanzen negativ. Es muss bemerkt werden, dass sich unsere Patientin an frühere Steroid-Applikationen nicht erinnern konnte und daher der Zeitpunkt der Sensibilisierung unklar bleibt. Häufige Zusatzstoffe steroidaler Zubereitungen sind Propylenglykol, Sorbitansesquioleate, Formaldehyd-freisetzende Substanzen, Parabene, Duftstoffe, Lanolin, Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone sowie Zellulosederivate [5]. Diese sollten im Rahmen der allergologischen Diagnostik entsprechende Berücksichtigung finden.

An der Haut hemmen GK die Proliferation von Epidermis-, Entzündungs- und Fettgewebszellen, die Synthese von kollagenem Bindegewebe durch Fibroblasten, die Freisetzung von spezifischen Mediatoren aus Mastzellen sowie die Pigmentbildung durch Melanozyten [23]. Die Anzahl der epidermalen Langerhans-Zellen wird reduziert und die Fähigkeit zur Antigenpräsentation wird gehemmt. Die Sensibilisierungsfähigkeit wird jedoch nicht vermindert [2]. Isaksson und seine Arbeitsgruppe empfehlen, die Ablesung des Epikutantestes bis zum 7. Tag durchzuführen, da sonst bis zu 30% der Spättypreaktionen gegenüber Glukokortikoiden versäumt werden könnten [15].

Fazit

1. Schwere, therapieresistente oder unter einer Glukokortikoid-Therapie progrediente Krankheits-Verläufe sollten immer auch auf eine potenzielle Steroidallergie abgeklärt werden.
2. Ein urtikarielles Arzneimittel-exanthem ist eine mögliche Manifestationsform einer Spättypallergie gegenüber Glukokortikoiden.
3. Die Ausweichtestung sollte immer ein lokales, ein orales und ein injizierbares Glukokortikoid umfassen.
4. Unter den Glukokortikoiden haben Budesonid, Betamethason-17-valerat, Clobetasol-17-propionat, Hydrocortison-17-butytrat und Tixocortol-21-pivalat ein höheres allergenes Potenzial [1].

Abstract

Generalised Urticarial Exanthema Caused by Prednisoloneacetate

We report on a sixty-six year old female patient, who developed a generalized urticarial exanthema 24 hours after paravertebral injection of bupivacainehydrochloride and prednisoloneacetate due to discomfort of the cervical spine. By means of skin tests a delayed-type reaction to prednisolone and budesonide was evaluated. According to the classification of glucocorticoids regarding their cross-reactivity, prednisolone belongs to the contact allergy-group A of steroids and budesonide to the group B. Accordingly, we performed a local, an oral and a subcutaneous challenge with bethametasone-valerate, fluocortolone and betamethasone. By provocation tests, the compounds of the contact allergy-group C and D1 were tolerated without local or systemic complications.

Literatur

- 1 Alexiou C et al. Clinical significance of allergic reactions in glucocorticoid therapy. *Laryngorhinootologie* 1999; 78: 573–578
- 2 Ashworth J et al. Effect of topical corticosteroid therapy on Langerhans cell antigen presenting function in human skin. *Br J Dermatol* 1988; 118: 457–470
- 3 Bircher AJ et al. Delayed generalized allergic reactions to corticosteroids. *Dermatology* 2000; 200: 349–351
- 4 Cadinha S et al. Delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33: 329–332
- 5 Coloe J, Zirwas MJ. Allergens in corticosteroid vehicles. *Dermatitis* 2008; 19: 38–42
- 6 Coopman S et al. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1989; 121: 27–34
- 7 Davis MD et al. Results of patch testing to a corticosteroid series: a retrospective review of 1188 patients during 6 years at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 921–927
- 8 Dooms-Goossens A et al. Corticosteroid contact allergy: an EECDRG multicentre study. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 40–44
- 9 Feldmann-Böddiker I. Anaphylaktischer Schock nach Injektion von Solu-Decortin H. *Akt Dermatol* 2007; 33: 365–367
- 10 Gall HM, Paul E. Ein Fall von Kortikosteroidallergie. *Der Hautarzt* 2001; 52: 891–894
- 11 Goossens A et al. Reactions to corticosteroids: some new aspects regarding cross-sensitivity. *Cutis* 2000; 65: 43–45
- 12 Goossens A et al. Fluticasone propionate: a rare contact sensitizer. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 29–34
- 13 Ijsselmuiden OE et al. Cutaneous adverse reactions after intra-articular injection of triamcinolone acetate. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 57–58

- 14 *Isaksson M et al.* Patch testing with budesonide in serial dilutions: the significance of dose, occlusion time and reading time. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 24–31
- 15 *Isaksson M et al.* Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. A multicenter study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 27–35
- 16 *Isaksson M et al.* Patch testing with serial dilutions of budesonide, its R and S diastereomers, and potentially cross-reacting substances. *Am J Contact Dermat* 2001; 12: 170–176
- 17 *Kamm GL, Hagemeyer KO.* Allergic-type reactions to corticosteroids. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 451–460
- 18 *Lehmann P et al.* Corticosteroid contact dermatitis: results of a multicenter study from the German Contact Allergy Group. *Dermatosen/ Occup Environ* 1997; 45: 116–120
- 19 *Lepoittevin JP et al.* Studies in patients with corticosteroid contact allergy. Understanding cross-reactivity among different steroids. *Arch Dermatol* 1995; 131: 31–37
- 20 *Mimesh S, Pratt M.* Allergic contact dermatitis from corticosteroids: reproducibility of patch testing and correlation with intradermal testing. *Dermatitis* 2006; 17: 137–142
- 21 *Oppliger R, Hauser C.* Anaphylaxie nach Injektion von Kortikosteroidpräparaten-Carboxymethylzellulose, ein verstecktes Allergen. *JDDG* 2004; 2: 928–930
- 22 *Plaza T et al.* Spättypallergien auf Glukokortikoide. *Allergo J* 2008; 17: 394–400
- 23 *Ring J.* *Angewandte Allergologie.* München: MMV Medizin Verlag, 1995: 192–203
- 24 *Rytter M et al.* Allergic reactions of the immediate and delayed type following prednisolon medication. *Dermatol Monatsschr* 1989; 175: 44–48
- 25 *Whitmore SE.* Delayed systemic allergic reactions to corticosteroids. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 193–198