

Exantheme: ist ein Medikament Schuld?

Dr. med. Joana Lanz, Oberärztin

| SAVE THE DATE

Zürcher Kinderhaut- Tag

Organisation: Zentrum Kinderhaut - Dermatologie
www.kinderhaut-zuerich.ch

Freitag, 1. Dezember 2023, 9:00-17:30 Uhr
Careum Zürich

Fall 1: 2-jähriger Patient

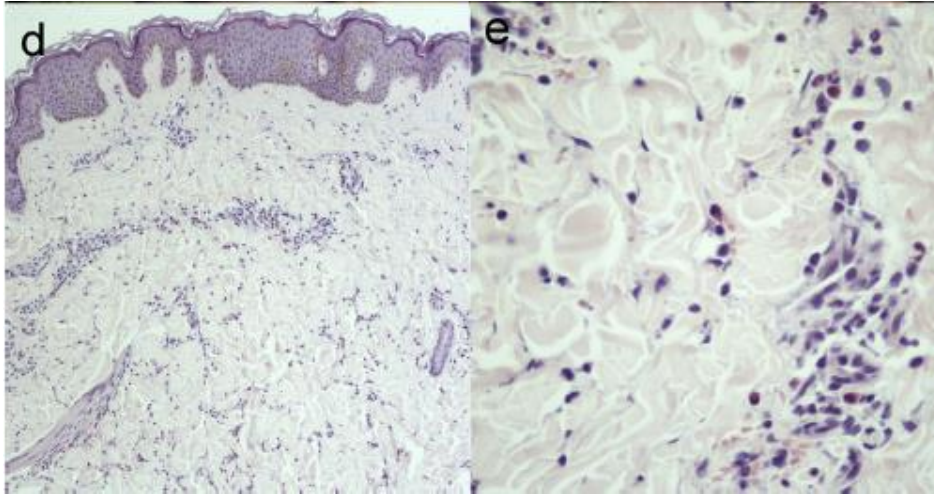
- Seit 1 Woche Otitis media mit Fieber
 - Therapie: Paracetamol (Ben-u-ron), Ibuprofen (Algifor) und Amoxicillin
 - Amoxicillin am Vortag gestoppt, Wechsel auf Azithromycin bisher einmalig erhalten
- Stark juckendes, generalisiertes teils livides Exanthem, wechselnde Lokalisation, Schwellung der Füße
- AZ gut, T 37.3 °C,

Fall 1

Differentialdiagnosen

- Urtikariavaskulitis
- Erythema exsudativum multiforme (EEM)
- Akutes hämorrhagisches Ödem des Kleinkindesalter
- Urtikaria multiforme

Urtikaria multiforme



- Subtyp der akuten Urtikaria
- Häufig Infekt-assoziiert
- Kleinkindesalter
- Klinische Diagnose
 - Gutes Ansprechen auf Antihistaminika (ggf. Steroide)
 - AZ gut
 - Fehlende Zeichen einer Systembeteiligung
 - Abheilung nach 6 bis 10 Tagen

Keine Medikamentensperrung! Nach Abheilung Infekt bzw. kutanen Beschwerden Re-Exposition ohne allergologische Testung zur Freigabe des Medikament

Fall 2: 11-jährige Patientin

- Notfallmässige Vorstellung am 31.05.2023
- Bei Streptokokken-Angina Einnahme von Amoxicillin während 7 Tagen, bis zum 29.05.2023
 - Anamnestisch Abstrich durch Hausarzt
- Ab 29.05.2023 makulopapulöses Exanthem, initial untere Extremitäten, im Verlauf generalisiert
- Ab 30.05.2023 zusätzlich leichte Lippen- und Zungenschwellung; keine Atemnot, gastrointestinale oder Kreislaufbeschwerden
- Therapie mit Antihistaminika und Steroid p.o. mit mässigem Ansprechen

Fall 2

DDs

- Allergie vom Spättyp auf Amoxicillin
- Parainfektios (Streptokokken-Infekte)
- evtl. EBV-Infekt mit typischem Exanthem nach Amoxicillin-Einnahme

– AZ gut

– Afebril, T 36.8 °C

– Labor: Leukozytose

– Therapie: Elocom Creme, Antidry calm Lotion, Xyzal Tropfen

– Vollständige Regredienz des Exanthems nach 1 bis 2 Wochen

Probeneingang			31.05.2023
Auftragsnummer	Referenz	Einheit	15:52 11188906
Befund Blut			
Nierenfunktion			
Kreatinin	<72	µmol/L	33
Harnsäure	111-353	µmol/L	179
Enzyme			
AST Aspartat Aminotr.	<48	U/L	25
ALT Alanin Aminotr.	<39	U/L	17
GGT Gamma-Glutamyltr.	<18	U/L	11
Bilirubin und Gallensäuren			
Bilirubin Total	<17	µmol/L	12

Blutbild			
Peripherblut (Zellzahl/Morpho)			
Blutentnahme			unbekannt
Blutstatus			
Leukozyten	4.5 - 13.5	G/L	16.68 ↑
Erythrozyten	4.0 - 5.2	T/L	4.77
Hämoglobin	115 - 155	g/L	136
Hämatokrit	0.35 - 0.45	L/L	0.385
MCV	77 - 90	f	80.7
MCH	25 - 33	pg	28.5
MCHC	310 - 360	g/L	353
RDW-SD		f	37.2
RDW-CV		%	12.9
Thrombozyten	150 - 400	G/L	320
PDW	9-14	f	12.1
MPV	8-13	f	10.6
Normoblasten		G/L	0.00
Normoblasten / 100 Leukozyten		100/Leuko	0.0
Maschinelle Differenzierung			
Neutrophile	1.5 - 8.5	G/L	15.44 ↑
Neutrophile %		%	92.5
Lymphozyten	1.5 - 8.0	G/L	1.01 ↓
Lymphozyten %		%	6.1
Monozyten		G/L	0.18
Monozyten %	1.0 - 10.0	%	1.1
Eosinophile		G/L	0.02
Eosinophile %	0.0 - 7.0	%	0.1
Basophile		G/L	0.03
Basophile %	0.0 - 2.0	%	0.2

Allergologische Diagnostik der Spättyp-Allergie

- Intrakutantestung mit Spätablesung
- Epikutantestung

orale Provokationstestung



Penicillin-Allergie

- Häufigste in den Krankenakten vermerkte Medikamentenallergie
- „Label“ Penicillinallergie 8 – 25 %, je nach Land und Region
 - Meist unklare oder milde Reaktionen in der Kindheit
 - Unerwünschte Nebenwirkungen; fälschlicherweise als Allergie klassifiziert
 - Parainfektiose Symptome
- Bestätigte Penicillin-Allergie bei 1 – 3 %
- Konsequenz der vermeintlichen Penicillin-Allergie
 - Einsatz weniger effektiven Zweitlinienantibiotika
 - Entwicklung von Resistenzen, geringere Wirkung, mehr Nebenwirkung
 - Längere Dauer, ggf. intravenöse Applikation mit längerer Hospitalisationsdauer
 - Höhere Kosten

Hohes Risiko

Schwere Spättypreaktionen	Schwere Soforttypreaktion
SCARs	Anaphylaxie



Betalaktam-Antibiotika meiden
Andere Antibiotika-Klassen einsetzen
Allergologische Abklärung

Niedriges Risiko

Milde Spät- oder Soforttyp-Reaktion
Lokalreaktion (i.v./i.m.)
Mildes MPE ohne Systembeteiligung
Verzögerte Urtikaria (6 h nach Einnahme)
SDRIFE, fixe-toxische AME



Einsatz von nicht-kreuzreaktiven Alternativen

De Label

Reaktion nicht Allergietypisch
GI-Beschwerden
Akute Urtikaria ≥ 2 Tage nach Stopp Antibiotikum
Mildes Exanthem 1 Woche nach beendeter Therapie



Direkte Gabe

Kreuzallergie Betalaktamantibiotika

Reaktion auf Penicilline:

Cefazolin, Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefprozid, Cefepim, Cefpodoxim und Cefuroxim

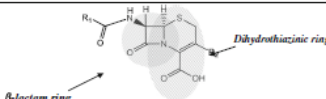
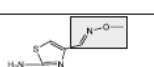

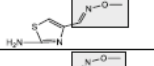

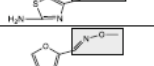

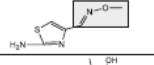



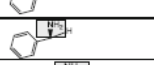

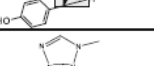
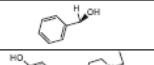
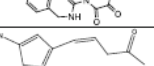
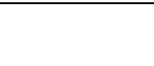



direkter Einsatz in voller Dosis

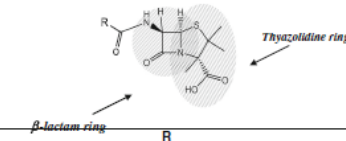
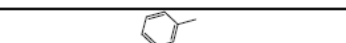

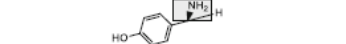
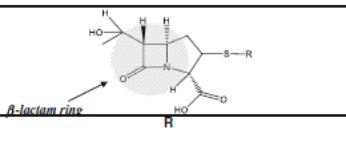
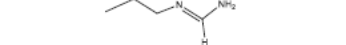
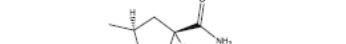

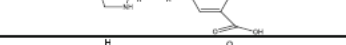
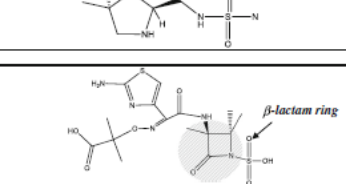
Reaktion auf Cephalosporine ab 3. Generation sowie Cefuroxim oder Cefazolin:

Penicilline können in voller Dosis eingesetzt werden

Carbapeneme und Aztreonam können direkt eingesetzt werden

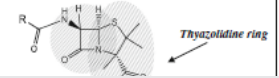
Erstgabe jeweils unter ärztlicher Kontrolle

Cephalosporins			
		R1	R2
Group A cephalosporins	Ceftriaxone		
	Cefotaxime		
	Cefodizime		
	Cefuroxime		
	Cefepime		
	Ceftazidime		
Group B cephalosporins (Aminocephalosporins)	Cefaclor		Cl
	Cephalexin		CH ₃
	Cefadroxil		CH ₃
Group C cephalosporins	Cefazolin		
	Cefamandole		
	Cefoperazone		
	Cefibuten		

Penicillins	
Benzylpenicillin	
Ampicillin	
Amoxicillin	
Carbapenems	
Imipenem	
Meropenem	
Ertapenem	
Doripenem	
Aztreonam	

Kreuzallergie Betalaktamantibiotika

Penicillins



Reaktion auf Penicilline:
Cefazolin, Cefuroxim, Ceftriaxon,
Ceftazidim, Cefepim, Cefpodoxim
und Cetarolin

direkter Einsatz in voller Dosis

Reaktion auf Cephalosporine ab 3.
Generation sowie Cefuroxim oder
Cefazolin:

Penicilline können in voller Dosis
eingesetzt werden

Carbapeneme und Aztreonam
können direkt eingesetzt werden

Erstgabe jeweils unter ärztlicher
Kontrolle

Beta-lactam Antibiotic Cross-Allergy Chart

Beta-lactams	AMOXICILLIN*	AMPICILLIN	CLOXACILLIN	PENICILLIN	PIPERACILLIN*	CEFADROXIL	CEFAZOLIN	CEPHALEXIN	CEFOXITIN	CEFPROZIL	CEFUROXIME	CEFEXIME	CEFOTAXIME	CEFTAZIDIME	CEFTRIAXONE	CEFEPIME	ERTAPENEM	IMPENEM	MEROPENEM
AMOXICILLIN*	█	X ¹	X ⁵	X ⁴	X ³	X ¹	✓	X ¹	✓	X ²	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
AMPICILLIN	X ¹	█	X ⁵	X ⁴	X ³	X ²	✓	X ²	✓	X ²	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CLOXACILLIN	X ⁵	X ⁵	█	X ⁵	X ⁵	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PENICILLIN	X ⁴	X ⁴	X ⁵	█	X ⁵	✓	✓	✓	X ³	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PIPERACILLIN*	X ³	X ³	X ⁵	X ⁵	█	X ³	✓	X ³	✓	X ³	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CEFADROXIL	X ¹	X ²	✓	✓	X ³	█	✓	X ¹	✓	X ²	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CEFAZOLIN	✓	✓	✓	✓	✓	✓	█	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CEPHALEXIN	X ¹	X ²	✓	✓	X ³	X ¹	█	✓	✓	X ²	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CEFOXITIN	✓	✓	✓	X ³	✓	✓	✓	█	✓	✓	X ²	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CEFPROZIL	X ²	X ²	✓	✓	X ³	X ²	X ²	✓	█	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CEFUROXIME	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X ²	✓	█	X ³	X ¹	X ³	X ¹	X ²	✓	✓	✓
CEFEXIME	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X ³	█	█	X ³	X ³	X ³	X ³	✓	✓	✓
CEFOTAXIME	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X ¹	X ³	█	█	X ³	X ¹	X ¹	✓	✓	✓
CEFTAZIDIME	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X ³	X ³	X ³	█	█	X ³	X ³	✓	✓	✓
CEFTRIAXONE	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X ¹	X ³	X ¹	X ³	█	█	X ¹	✓	✓	✓
CEFEPIME	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X ²	X ³	X ¹	X ³	X ¹	█	█	✓	✓	✓
ERTAPENEM	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	█	X ⁵	X ⁵
IMPENEM	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	█	█	X ⁵
MEROPENEM	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X ⁵	█

* Also applies to beta-lactamase inhibitor combinations (amoxicillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam)

AVOID ALL beta-lactam antibiotics if:

- ICU admission related to allergy
- Delayed beta-lactam antibiotic allergy causing:
 - interstitial nephritis
 - hepatitis
 - hemolytic anemia
- Delayed severe skin allergic reactions:
 - Stevens-Johnson syndrome
 - toxic epidermal necrolysis
 - exfoliative dermatitis
 - acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)
 - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

LEGEND:

Penicillins

1st Generation Cephalosporins

2nd Generation Cephalosporins

3rd Generation Cephalosporins

4th Generation Cephalosporins

Carbapenems

✓	Different structure. CONSIDERED SAFE TO PRESCRIBE
	Reaction likely based on side chain:
X ¹	Same side chain - clinical evidence of cross reaction. DO NOT PRESCRIBE
X ²	Same side chain - Theoretical risk of cross reaction, no clinical studies. DO NOT PRESCRIBE
X ³	Similar side chain - Potential for cross reaction. DO NOT PRESCRIBE
	Reaction likely based on Beta-lactam ring
X ⁴	Clinical evidence of cross reaction. DO NOT PRESCRIBE
X ⁵	Theoretical risk of cross reaction, no clinical studies. DO NOT PRESCRIBE

Wann sollte keine Re-Exposition erfolgen? SCARs

SJS / TEN

AGEP

DRESS

Fall 3: 13-jährige Patient

- Vor 10 Tagen Halsschmerzen und Fieber
- Nachweis von Streptokokken Gruppe A
- Antibiotische Therapie mit Amoxicillin

- Makulopapulöses Exanthem, mildes Angioödem des Gesichts
- Cervikale Lymphadenopathie

- Lymphadenopathie
 - Keine Eosinophilie
 - Vereinzelt atypische Lymphozyten
 - Transaminasen grenzwertig↑
- RegiSCAR Score 4 (DRESS möglich)

Viral rashes mimicking drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome in children after β -lactams intake: a diagnostic challenge

4 patients acute EBV infection
1 patient parainfluenza

Arianna Dondi¹ • Roberta Parladori¹ • Francesca Mori² • Giulia Liccioli² • Andrea Bassi³ • Marcello Lanari¹ • Annalisa Patrizi⁴ • Iria Neri⁴



	Early-onset antibiotic-induced DRESS	DRESS-like rashes during viral infections and antibiotic intake
Time of onset	7-19 days	6-7 days
Eosinophilia	+++	-
organ involvement other than liver	++	-
Significant improvement	3-5 weeks with corticosteroids	2-5 days with/without corticosteroids
RegiSCAR	> 5	2-3
Evidence for viral infection	-	+

EBV

- Epstein-Barr-Virus = Herpesvirus
- Bei zusätzlicher antibiotischer Therapie mit Amoxicillin bzw. anderen Betalaktam-Antibiotika Entwicklung eines Exanthems in 60 – 95 %
- 20 % Nachweis einer klinisch relevanten Sensibilisierung vom Spättyp

Take Home Message

- Virale oder paravirale Exantheme deutlich häufiger als Medikamenten-assoziierte
- Urtikaria multiforme = Subtyp der akuten Urtikaria (≠ Urtikariavaskulitis)
 - Klinische Diagnosestellung, meist Infekt-assoziiert
 - Falls als möglicher Auslöser ein Medikament im Raum steht: Re-Exposition nach Abheilung anstreben
- Vermutete Penicillin-Allergie 8-25 %; tatsächliche Allergie 1-3%
- Bei milden Exanthemen bzw. isolierte Urtikaria, welche nach Absetzen des Antibiotikums anhält; Re-Exposition in der Praxis ohne allergologische Abklärung



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

