

# Etofenamat-Kontaktallergie

Über die Folgen eines Urlaubsunfalls

B. M. Hausen

## Contact Allergy Due to Etofenamate

### Zusammenfassung

Nach Behandlung einer Knieverletzung im Urlaub (Sturz vom Fahrrad) mit einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum in Sprayform, entwickelte eine 48-jährige Hauswirtschafterin beim erneuten Aufbringen ein dreiviertel Jahr später eine Kontaktdermatitis mit Streuherden. Da die Spraydose nach Gebrauch verworfen worden war, konnte erst wesentlich später der Wirkstoff Etofenamat als Kontaktallergen entlarvt werden. Um den ätiologischen Zusammenhang zu beweisen, besprühte die Patientin ihr Knie mit dem ein Jahr später aus Spanien mitgebrachten Externum ein weiteres Mal und stellte sich zur Demonstration mit dem Rezidiv des Ekzems in der Klinik vor.

### Abstract

During holidays on a Spanish island a 48-year old housekeeper fell from her bicycle and hurt her right knee. The injury was treated by a local doctor with a spray containing a non-steroidal antiinflammatory drug. Eight months later she used the same spray again, because the knee began to hurt after athletic activities. She soon developed eczematous lesions around the knee which spread to the thigh and both arms. As the spray had been thrown away it took some time to disclose its composition. The responsible allergen was identified as etofenamate (1% in petr.) giving a +++-plus reaction in the 72 hour reading. In order to prove this spray as the causative agent she bought a new can the next year when spending her holidays on the island. Then she treated her knee once more. Visiting the clinic she was capable of demonstrating the offending spray as the source of her allergic contact dermatitis.

### Einleitung

Ein Urlaub läuft nicht immer ohne Folgen ab. Versucht man doch nicht nur, sich zu erholen, sondern auch sportlich zu betätigen, z.B. durch Schwimmen, Bergsteigen, Radfahren, Tennis spielen oder Skilaufen. Dabei kann es leicht zu einem Unfall kommen, der dann von einem ausländischen Kollegen mit Medikamenten oder Präparaten behandelt wird, die im Heimatland nicht so häufig oder in abweichenden Wirkstoffkonzentrationen eingesetzt werden. Verläuft die Heilung ohne Probleme, vergisst man die Angelegenheit leicht. Die Erinnerung an das Geschehen wird jedoch wieder aufgefrischt, wenn man plötzlich auf Stoffe reagiert, die man vorher ungestraft vertrug. In einem solchen Fall

kann auch eine stumme Sensibilisierung vorgelegen haben, die erst bei erneuter Exposition zur Auslösung einer allergischen Reaktion führt. Über einen solchen Fall soll hier berichtet werden.

### Kasuistik

Die damals 48-jährige Hauswirtschaftsleiterin stürzte während ihres Urlaubs auf der Insel Mallorca von einem Fahrrad und verletzte sich am rechten Knie. Sie begab sich in eine kleine Klinik ganz in der Nähe des Hotels. In das geschwollene Knie erfolgte eine Injektion. Zur weiteren Behandlung wurde ihr ein Spray mitgegeben, den sie jeden Tag benutzte. Als es nach einigen Ta-

#### Institutsangaben

Dermatologisches Zentrum Buxtehude (Chefarzt: Prof. Dr. E. W. Breitbart)

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. B. M. Hausen · Allergieabteilung · Dermatologisches Zentrum · Elbkleinikum Buxtehude · Am Krankenhaus 1 · 21614 Buxtehude

#### Bibliografie

Akt Dermatol 2002; 28: 244–247 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

gen zu einer Rötung kam, setzte sie den Spray ab. Nach der Rückkehr begab sie sich zunächst in die Behandlung ihres Hausarztes. Nach erfolgloser Therapie bemühte sie eine Hautärztin, die die noch bestehende Schwellung mit einer Kortikoidinjektion behandelte. Die Schwellung ging zurück, die Verletzung heilte ab. Der Vorfall geriet in Vergessenheit. Ein dreiviertel Jahr später kam es nach sportlicher Tätigkeit wieder zu einem Anschwellen des Knies. In Erinnerung an den anfänglich guten Erfolg mit dem Spray aus Spanien holte sie die noch vorhandene Flasche aus ihrer Reiseapotheke und besprühte das Knie erneut mit dem Externum. Es kam relativ schnell zu einer Rötung mit Papeln und Vesikeln sowie Streuung der sich entwickelnden Dermatitis auf den rechten Oberschenkel, das linke Knie und beide Unterarme. Da die Sprayflasche fast leer war, verschwand sie im Müll. Mit lokalen Dermatika gelang schließlich die Abheilung.

Zu Hause führte die Patientin die Behandlung mit Melkfett und einer medizinischen Creme (Ciclopirox) weiter. Schließlich ließ sie sich zu einem Chirurgen überweisen, der einen Knorpel am Kniegelenk entfernte. Seither sind keine Beschwerden mehr am rechten Knie aufgetreten. Zur Zusammensetzung des verwendeten Sprays konnte die Patientin keine Angaben machen.

### Allergologische Untersuchungen

Aufgrund der genauen Lagebeschreibung des Hotels und der Klinik auf der Insel, gelang es über die internationale Telefonauskunft, den Namen des Hospitals und des behandelnden Arztes herauszufinden. Per Fax trafen die Informationen über die eingesetzten Medikamente (z. B. Injektion mit Diclofenac) und die Bezeichnung der Inhaltsstoffe des Sprays ein: Flogoprofen®; Zusammensetzung: Etofenamat (5%), Dimethylsulfoxid, Terpentinöl, Levomenthol, Propylenglykol, Ethylalkohol (Abb. 1). Die Epikutantestung erfolgte mit der Standardreihe und dem klinikeigenen Anhang, bestehend aus Kompositen-Mix, Kolophonium-Mix, Propolis, p-Aminoazobenzol, Benzoylperoxid, Terpentinöl und Teebaumöl sowie Levomenthol, Desinfektions- und Konser-

vierungsmitteln, Antioxidantien und Emulgatoren (Hermal). Etofenamat wurde wegen der zu erwartenden starken Reaktion auf 1% verdünnt. Hinweise auf einen früheren sommerlichen Heuschnupfen veranlasste uns zu einer Pricktestung mit den Atopenen und einer Bestimmung der spezifischen und unspezifischen Antikörper im CAP.

### Ergebnisse

In der 15-Minuten-Ablesung zeigte der Pricktest 5 mm messende Urtikae auf Roggen und Wiesenlieschgras (Histaminquaddel: 3 mm). Im CAP erhielten wir die Klasse 2 auf Knäuelgras und Lieschgras. Das Gesamt-IgE lag bei 39,1 kU/l.

Die 24- und 72-h-Ablesung des Epikutantests mit allen oben angegebenen Noxen ergab folgende, positive Befunde (Tab. 1).

Tab. 1 Ergebnis der Epikutantestung

Noxe	Konz.	Veh.	24 h	72 h
p-Phenylendiamin	1%	Vas.	?a	++
Duftstoff-Mix	8%	Vas.	+	++
Dodecylgallat	0,3%	Vas.	∅	+
Thiomersal	0,1%	Vas.	∅	+
Etofenamat	1%	Vas.	++	+++

### Diskussion

Die Patientin war sehr froh über die endlich gelungene Aufklärung der Ursache ihrer Kontaktdermatitis nach der zweiten Anwendung des Sprays im September 1999. Beim nächstjährigen Besuch auf der Ferieninsel erstand sie den Flogoprofen®-Spray noch einmal. Weil sie unbedingt den sichtbaren Beweis für den ätiologischen Zusammenhang ihrer Hauterkrankung mit der Anwendung des Sprays antreten wollte, überraschte sie uns nach der Rückkehr mit einem geröteten Knie und diskreten Hautveränderungen an den Handrücken und im Gesicht. Daher war es möglich, die Reaktionen fotografisch zu dokumentieren (Abb. 2–4).

Die „Rote Liste“ (2001) verzeichnet drei etofenamathaltige Produkte in neun verschiedenen Anwendungsformen (Gel, Creme, Emulsion, Lotion, Injektionslösung). Darunter befindet sich auch ein Spray. Im Gegensatz zum spanischen Flogoprofen®-Spray, in dem Etofenamat mit 5% und Dimethylsulfoxid als Penetrationsvermittler enthalten ist, beschränkt sich das deutsche Produkt auf die ungefährlicheren Vehikel Isopropylalkohol, Diisopropyladipat und Propylenglykol. Vergleichbare Cremes, Lotionen und Gele aus Österreich, Portugal, Belgien, Italien, Griechenland, der Schweiz und der Türkei enthalten Etofenamat in 5%iger Konzentration, während Sprays mit einer 10%igen Konzentration nur in der Schweiz und der Bundesrepublik erhältlich sind.



Abb. 1 Flogoprofen®-Spray.



Abb. 2 Geschwollenes und ekzematisch verändertes Knie nach Anwendung des Sprays.



Abb. 3 Diskrete Hautveränderungen auf dem rechten Handrücken.



Abb. 4 Streuherde im Gesicht.

In der medizinischen Literatur liegen 19 Arbeiten über allergische Reaktionen durch Etofenamat aus der Zeit von 1981 bis 2001 vor [1 – 19]. Unter den 33 Fällen waren 19 Betroffene weiblichen, 12 männlichen und zwei unbekanntes Geschlechts. Allein 50% der Fallbeobachtungen stammen aus Spanien [8,10,13, 15 – 17]. Flogoprofen® (als Spray) ist das am häufigsten genannte Präparat.

In der Bundesrepublik wurden 11 Fälle beschrieben [2,4,6,7, 11,12], davon drei bei Bundeswehrsoldaten mit berufsbedingten Verletzungen [4]. In der belgischen Mitteilung war der zu behandelnde Unfall in Spanien passiert [18]. In den anderen Fällen handelte es sich um die Behandlung von Verletzungen bzw. Verstauchungen nach dem Fußballspiel, einem Sturz auf das Knie beim „Skaten“ bzw. „bodybuilding“ [1,11,13]. Zur Therapie einer Arthrose wurde Etofenamat ebenfalls häufig eingesetzt [2,5,8,10, 12,14 – 17]. Nach systemischer Gabe kam es bei einem 31-jährigen Mann bereits nach wenigen Tagen zur Entwicklung einer exfoliativen Dermatitis [3].

Obwohl experimentelle Untersuchungen zum Nachweis einer allergieinduzierenden Wirkung von Etofenamat negativ verliefen [4], muss das Anthralinsäurederivat als nicht zu unterschätzender Sensibilisator angesehen werden, vor allem, wenn er in Konzentrationen von 5% oder sogar 10% auf die – häufig geschädigte – Haut aufgetragen wird. Die Inkubationszeit lag nach den Beobachtungen von Hergueta et al. [10], Balato et al. [1] sowie Degenhardt et al. [4] zwischen 14 und 30 Tagen, was ebenfalls auf die vorhandene Sensibilisierungspotenz des Etofenamats hinweist.

Auch in unserem Fall trat nach relativ kurzer Zeit eine Rötung ein und nach erneuter Exposition ein stark ausgeprägtes Rezidiv. Hierbei wurde das ohnehin lipophile Etofenamat noch durch das Dimethylsulfoxid in seiner Penetrationsfähigkeit erheblich unterstützt. Es ist nicht auszuschließen, dass bei den früheren, schon vor dem Unfall notwendigen Behandlungen des geschwollenen Knies neben Exhirud® gelegentlich auch Rheumon®-Gel verwendet worden ist (enthält Etofenamat).

In der Nachanamnese berichtete die Patientin, seit 10 Jahren ihre Haare mit einem Henna-Produkt aus einem Bio-Laden zu färben. Hierbei sei es in letzter Zeit zu Juckreiz auf dem Kopf, Rötung und Schwellung der Stirn sowie der Augenpartie gekommen. Möglicherweise enthielt das Produkt p-Phenylendiamin. Eine Überprüfung war nicht möglich, da das Haarfärbemittel nicht mehr beschafft werden konnte. Im Sonnen- und Duschöl der Patientin verzeichnete die Deklarationsliste Dodecylgallat als Inhaltsstoff.

Neben allergischen sind auch photoallergische Reaktionen auf Etofenamat bekannt. Während Montoro et al. [13] positive Testergebnisse allein nach erfolgter Belichtung erhielten (der unbelichtete Epikutantest blieb negativ), sahen Sánchez-Perez et al. [17] auch kombinierte Testreaktionen. In den neun Fällen von Hergueta et al. [10] bestand ebenfalls der Verdacht einer photoaggravierten Reaktion, doch ließ sich diese im Belichtungstest nicht bestätigen. Piñol und Carapeto beschrieben 1984 eine Kontakturtikaria bei einer 62-jährigen Frau [15]. Sie erhielten jedoch eindeutige Spätreaktionen im Epikutantest auf Etofenamat nach 48 und 96 h. Die Testreaktionen zeigten anfangs eine urtikarielle Note. Gedanken zu Kreuzreaktionen auf Flufenaminsäure machten sich zwei Autorenguppen, nachdem sie positive Testreaktionen auf dieses nichtsteroidale Antiphlogistikum erhalten hatten

[6,12]. Wie die Krankengeschichte zeigt, bestand jedoch mit beiden Stoffen Kontakt.

Trotz hoher Anwendungshäufigkeit seit seiner Einführung im Jahr 1977 ist die Zahl der bisher beschriebenen Sensibilisierungen sehr gering geblieben. Bei hoher Konzentration (13 Präparate 5%, weitere 13 Präparate 10%; Gesamtzahl: 30 Präparate in 12 Ländern, davon sieben in häufig besuchten Urlaubsländern: A, E, GR, H, I, P, YU) und längerer Anwendungsdauer kann es möglicherweise entscheidend sein, welche Hilfsstoffe dem Wirkstoff Etofenamat den Weg in die Haut bahnen. Dimethylsulfoxid birgt beim Spray (eingeführt 1994) wahrscheinlich ein größeres Risiko, als die in den deutschen Produkten verwendeten Hilfsstoffe Isopropanol, Propylenglykol, Diisopropyladipat und ein Fettalkohol-Polyglykolether.

## Literatur

- <sup>1</sup> Balato N, Lembo G, Cantelli V, Ayala F. Allergic dermatitis from etofenamate. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 190
- <sup>2</sup> Beller U. Cross-allergy to non-steroidal antiphlogistic drugs. In: Frosch PJ, Dooms-Goossens A (Eds). *Current Topics in Contact Dermatitis*. Berlin: Springer, 1989
- <sup>3</sup> Correia O, Barros A. Exfoliative dermatitis with etofenamate. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 264
- <sup>4</sup> Degenhardt H, Zick C, Hausen BM. Allergische Kontaktdermatitis auf Etofenamat. *Z Hautkr* 1988; 83: 475–478
- <sup>5</sup> Ebner H. Beitrag zur Kenntnis der Kontaktallergie auf nicht-steroidale Antiphlogistika. *Akt Dermatol* 1986; 12: 197–199
- <sup>6</sup> Gniazdowska B, Ruëff F, Przybilla B. Delayed contact hypersensitivity to non-steroidal antiinflammatory drugs. *Contact Dermatitis* 1995; 40: 63–65
- <sup>7</sup> Götze A, Teikemeier G, Goerz G. Contact dermatitis from etofenamate. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 209
- <sup>8</sup> Gonzalo MA, Revenga F. Multiple cutaneous sensitization to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Dermatology* 1996; 193: 59–60
- <sup>9</sup> Guerra L, Piraccini BM, Adami F et al. Contact dermatitis due to etofenamate. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 199
- <sup>10</sup> Hergueta JP, Ortiz FJ, Iglesias L. Allergic contact dermatitis from etofenamate. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 60–62
- <sup>11</sup> Knöll R, Ulrich R, Spallek E. Allergisches Kontaktekzem auf Etofenamat und Pinienöl. *Sportverl Sportschaden* 1990; 4: 96–98
- <sup>12</sup> Lang E, Goos M. Kontaktallergie gegen das perkutan wirksame Antirheumatikum Etofenamat. *Akt Dermatol* 1985; 11: 99–100
- <sup>13</sup> Montoro J, Rodriguez-Serna M, Liñana JJ et al. Photoallergic contact dermatitis due to flufenamic acid and etofenamate. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 139–140
- <sup>14</sup> Pigatto PD, Mozzanica N, Bigardi AS. Topical NSAID allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 39–40
- <sup>15</sup> Piñol J, Carapeto FJ. Contact urticaria from etofenamate. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 132–133
- <sup>16</sup> Piñol J, Navarro M, Carapeto FJ. Allergic contact dermatitis to etofenamate. *Contact Dermatitis* 1985; 13: 193
- <sup>17</sup> Sánchez-Perez J, Sanz Sánchez T, García-Diéz A. Combined contact and photocontact allergic dermatitis to etofenamate in Flogoprofen gel. *Am J Contact Dermatitis* 2001; 12: 215–216
- <sup>18</sup> Tas S, Berlingin E, Oleffe J, Heenen M. Eczéma photoallergique de contact au ketoprofene et à l'etofenamate. *La lettre du GERDA* 1998; 15: 95–96
- <sup>19</sup> Vanhee J, Gevers D, Dooms-Goossens A. Contact dermatitis from an antirheumatic gel containing etofenamate. *Contact Dermatitis* 1981; 7: 50–51

## Buchbesprechung

### Blutgerinnung und Thrombose

*Kemkes-Matthes, B., G. Oehler*

3., neu bearb. Aufl. 175 Seiten, 60 Abb. Thieme, Stuttgart 2001. Kart. 44,95. ISBN 3–13–104822–0

Thromboembolische Krankheitsbilder und Blutungen gehören zu den häufigsten Problemen mit denen jeder Arzt konfrontiert wird. Auf der einen Seite hat gerade in diesem Bereich das Wissen um Gerinnungsstörungen in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Zum anderen haben sich auch therapeutische Strategien beispielsweise bei der tiefen Beinvenenthrombose geändert. Das vorliegende Buch vermittelt nun in der dritten Auflage in sehr anschaulicher Weise Basiswissen zur Hämostaseologie und erklärt relevante Untersuchungsmethoden. Es informiert aber auch über Erkrankungen, die das Hämostasesystem betreffen und zeigt systematisch aktuelle Prophylaxe- und Therapiestrategien auf. Eine Vielzahl von Schemazeichnungen und Tabellen erläutert die komplexen Abläufe der Hämostase. Das Buch kann allen in diesem Bereich tätigen Kollegen empfohlen werden.

E. Rabe, Bonn