

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Antibiotika-Unverträglichkeiten bei Patienten mit Cystischer Fibrose

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrads der Medizin
an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Julia Carolin Nübel

aus Schorndorf

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Giese

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. F. Ruëff

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. M. Kappler

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1-4
1.1	Überblick über Cystische Fibrose	1-4
1.2	Klassifikation der Unverträglichkeitsreaktionen	1-5
1.3	Problematik der Unverträglichkeitsreaktionen auf Antibiotika bei Patienten mit Cystischer Fibrose	1-8
1.4	Ziele der vorliegenden Untersuchung	1-9
2	Material und Methoden	2-11
2.1	Studiendesign	2-11
2.2	Patientenauswahl der Untersuchungsgruppe	2-11
2.3	Klinisch-statistischer Abschnitt	2-12
2.3.1	Informationsquellen zur Datenerhebung	2-12
2.3.2	Unverträglichkeitsreaktionen	2-13
2.3.2.1	Klassifikation	2-13
2.3.2.2	Auslösende Substanzklassen und Applikationsarten	2-14
2.3.2.3	Assoziierte Faktoren	2-15
2.4	In-vitro-Testungen	2-15
2.4.1	Blutentnahmen und Blutaufbereitung	2-16
2.4.2	Testprinzip des Enzym-Allergo-Sorbent Test	2-16
2.4.3	Arbeitsschritte	2-17
2.4.4	Auswertungskriterien	2-17
2.5	Ethische Aspekte	2-18
2.6	Statistische Auswertung	2-19
3	Ergebnisse	3-20
3.1	Untersuchungsgruppe	3-20
3.2	Unverträglichkeitsreaktionen	3-22

3.2.1	Inzidenz	3-22
3.2.2	Symptome und Reaktionsarten	3-23
3.2.3	Diagnostik	3-25
3.2.3.1	Enzym-Allergo-Sorbent Test	3-25
3.2.4	Therapie	3-26
3.2.5	Auslösende Substanzklassen	3-26
3.2.6	Applikationsarten im Zusammenhang mit Unverträglichkeitsreaktionen	3-28
3.2.7	Assoziierte Faktoren	3-29
3.2.7.1	Alter, Krankheitsstatus und Antibiotika-Exposition	3-29
3.2.7.2	Einfluss oraler Cephalosporin-Exposition	3-33
4	Diskussion	4-35
4.1	Herleitung der Untersuchungsgruppe	4-35
4.2	Unverträglichkeitsreaktionen	4-35
4.2.1	Symptome	4-35
4.2.2	Diagnostik	4-40
4.2.2.1	Enzym-Allergo-Sorbent Test	4-42
4.2.3	Klassifikation und Reaktionsarten	4-45
4.2.4	Auslösende Substanzgruppen	4-49
4.2.5	Applikationsarten im Zusammenhang mit Unverträglichkeitsreaktionen	4-52
4.2.6	Assoziierte Faktoren	4-53
4.2.6.1	Alter, Krankheitsstatus und Antibiotika-Exposition	4-53
4.2.6.2	Einfluss oraler Cephalosporin-Exposition	4-55
4.2.7	Therapie	4-56
4.3	Ausblick	4-57
5	Zusammenfassung	5-62
6	Anhang	6-64

7	Literaturverzeichnis	7-83
8	Tabellenverzeichnis	8-92
9	Abbildungsverzeichnis	9-93
10	Dokumentenverzeichnis	10-94
11	Abkürzungsverzeichnis	11-95
12	Lebenslauf	12-97
13	Danksagung	13-98

1 Einleitung

1.1 Überblick über Cystische Fibrose

Die Cystische Fibrose (Mukoviszidose) ist die häufigste autosomal-rezessive Erbkrankheit der kaukasischen Bevölkerung mit einer Auftretenshäufigkeit von 1/2500 Geburten. Die Epithelzellmembranen weisen bei dieser Erkrankung defekte Chloridkanäle auf, denen eine Mutation des CFTR-Gens auf dem langen Arm von Chromosom 7 (7q31, 2) zugrunde liegt. Von den circa 1000 verschiedenen Mutationen des CFTR-Gens ist die Mutation Delta-F-508 in Westeuropa am häufigsten.

Bereits bei der Geburt fallen ca. 10% der betroffenen Kinder durch einen Mekoniumileus auf. Bei älteren Patienten manifestiert sich ein Mekoniumileus-Äquivalent in 20% der Fälle als distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS). Weitere typische Symptome sind Gedeihstörungen und mangelnde Gewichtszunahme. Lebenslimitierend sind Erkrankungen der Lunge, die durch chronischen Husten, vermehrte Schleimproduktion, rezidivierende Bronchialinfekte und später durch Bronchiektasen und Emphysembildung gekennzeichnet sind. Eine chronische Atemwegsinfektion durch Erreger wie *Staphylokokkus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Burgholderia cepacia* etabliert sich bei den meisten Patienten im weiteren Krankheitsverlauf. Das Pankreas ist durch exokrine Pankreasinsuffizienz mit Durchfällen, Maldigestionssyndrom und Diabetes mellitus betroffen. Weiterhin entwickeln etwa 10% der Patienten eine biliäre Zirrhose. Bei Männern liegt meist eine Infertilität aufgrund einer frühzeitigen Obliteration des Duktus deferenz vor. Die Diagnose der Mukoviszidose kann anhand des Pilokarpin-Schweißtests gestellt werden, wobei Schweiß zur Bestimmung des Chloridgehalts gewonnen wird. Weiter kann die Diagnose durch die Bestimmung krankheitsauslösender Mutationen im CFTR-Gen gesichert werden.

Die Therapie erfolgt symptomatisch. Von Seiten des Magendarmtrakts durch die Sicherstellung einer ausreichenden Ernährung, Substitution von Pankreasenzymen und Gabe von fettlöslichen Vitaminen. Zur Verbesserung der Atemwegssymptome werden die Patienten hauptsächlich mit Physiotherapie, inhalativer Therapie und Antibiotika behandelt (73). Eine orale bzw. inhalative antibiotische Dauertherapie zur Bekämpfung der chronischen endobronchialen Infektion ist oftmals nötig (86). Außerdem wird diese Therapie bei Exazerbationen durch durchschnittlich drei bis sechs

Zyklen intravenöser Antibiotika-Therapie von jeweils 14 bis 21 Tagen pro Jahr ergänzt. Bei zunehmender respiratorischer Insuffizienz sind O₂-Langzeittherapie und Lungentransplantation oft die letzten Möglichkeiten.

1.2 Klassifikation der Unverträglichkeitsreaktionen

„Allergie ist eine gesteigerte Fähigkeit des Körpers, auf eine Fremdsubstanz zu reagieren“, so die ursprüngliche Definition von Clemens von Pirquet (93). Heute wird mit dem Begriff „Allergie“ (*gr.* „alloß- anders, fremd, „enérgeia- Wirkung) eine gegenüber der Norm veränderte Bereitschaft des Organismus bzw. des Immunsystems bezeichnet. Dabei wurde nach früher erfolgtem Kontakt mit normalerweise harmlosen Substanzen eine immunologische Erkennung (Sensibilisierung) gegen diese Stoffe aufgebaut. Bei erneutem Kontakt mit diesen Substanzen (Allergenen) kann es zu krankhaften Überempfindlichkeitsreaktionen (ÜER) kommen (33). Im Prinzip liegen allergischen Immunreaktionen gleichartige Mechanismen zugrunde, wie sie auch bei erwünschten Immunreaktionen ablaufen, nur mit einem unerwünschten, krank machenden Ergebnis. Nach den beteiligten Mechanismen werden allergische Reaktionen in die unten ausführlich beschriebenen vier Typen (nach Coombs und Gell) unterschieden.

Im Gegensatz dazu bezeichnet man alle diejenigen Reaktionsabläufe, bei denen eine immunologische Reaktionskette nicht nachweisbar ist und Mastzellen, Basophile und Komplementfaktoren direkt von exogenen Substanzen aktiviert werden, als Pseudo-Allergie. Die dabei entstehenden Reaktionsmuster lassen sich klinisch nicht von allergischen Reaktionen unterscheiden. In der Literatur werden verschiedene Einteilungen von Unverträglichkeitsreaktionen (UVR) beschrieben. Eine vereinfachte Klassifikation in Anlehnung an die Empfehlungen der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) ist im Folgenden dargestellt.

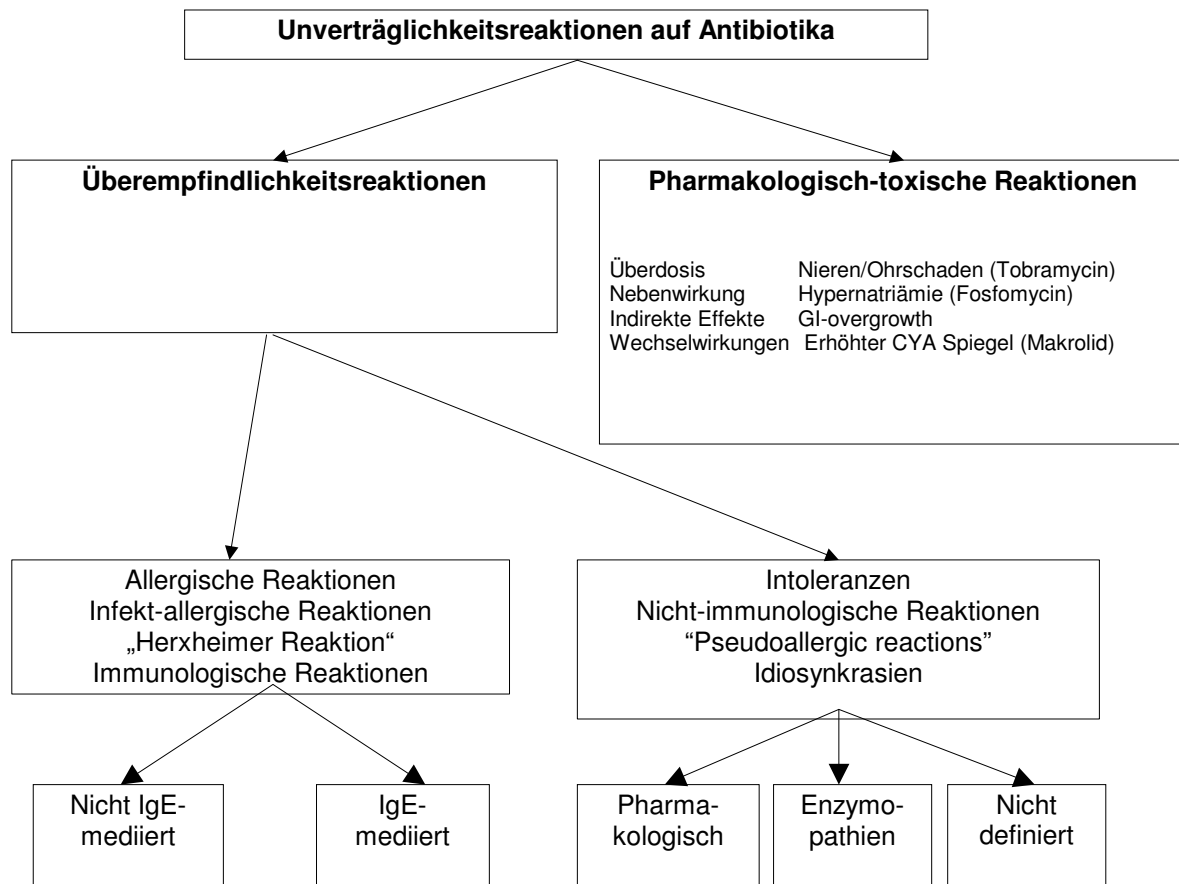


Abbildung 1 Klassifikation von Unverträglichkeitsreaktionen

Eine gängige Unterteilung der „allergischen Reaktionen“ aus der Gruppe der Überempfindlichkeitsreaktionen stellt die Klassifikation nach Coombs und Gell dar. Bei dieser Einteilung ist zu berücksichtigen, dass meist nicht nur ein einzelner Reaktionstyp bei einem Individuum zu beobachten ist. Die aufgeführten Reaktionstypen stellen lediglich eine Anfangsphase von Primärreaktionen dar, auf die eine Kaskade von sekundären Reaktionen folgt. Die beschriebene Klassifikation nach Coombs und Gell wird im Folgenden kurz vorgestellt (87, 100).

Typ I oder anaphylaktischer Typ:

Diesem Typ liegt eine IgE vermittelte Mastzellaktivierung zugrunde. Dabei können nach initialer Allergenexposition synthetisierte IgE-Antikörper durch das Fc-Stück des Moleküls an einen hochaffinen Rezeptor der Mastzelloberfläche binden. Bindet bei erneuter Exposition mit dem Allergen ein Allergenmolekül an diesen gebundenen

Antikörper, entsteht durch „bridging“ eine Veränderung der Oberfläche der betroffenen Mastzelle. Dadurch kommt es zur Degranulation der Mastzelle und zur Freisetzung von Histamin, Leukotrien C₄, plättchenaktivierenden Faktoren, Prostaglandin D₂, Neuropeptiden, Proteasen und Zytokinen. Die Reaktionszeit beträgt Sekunden bis wenige Minuten (Soforttyp), wobei das Krankheitsbild von allergischer Rhinitis über Urtikaria bis zum anaphylaktischen Schock reicht. In der ersten Phase dieser Reaktion werden lokal die Blutgefäße erweitert, wodurch es zur Schwellung und Rötung der Haut kommt. Die zweite Phase ist durch Quaddelbildung als Resultat einer Plasmaexsudation gekennzeichnet und geht durch eine fortschreitende Erweiterung der Blutgefäße mit einer charakteristischen marginalen Rötung in die dritte Phase über. In vielen Fällen folgt dem beschriebenen Ablauf der Reaktion vom Soforttyp eine zweite Reaktionsphase (late phase reaction, LPR), die in der Regel mehrere Stunden nach Kontakt mit dem Antigen eintritt. Die Entzündungsreaktion ist nach 24 Stunden maximal ausgeprägt und zeichnet sich durch eine Ansammlung verschiedener Entzündungszellen aus, die unter dem Einfluss von chemischen Mediatoren und Adhäsionsmolekülen einwandern.

Typ II oder zytotoxischer Typ:

Beim zytotoxischen Typ bilden Immunglobuline der Klasse G und M mit Zellmembranantigenen Immunkomplexe, wodurch Komplementfaktoren und Killerzellen aktiviert werden. Diese induzieren eine Zytolyse körpereigener Zellen. Diese Reaktion dauert Stunden bis Tage und kann zu allergisch hämolytischer Anämie, allergischer Agranulozytose und Thrombozytopenie sowie zur Abstoßung von Transplantaten führen.

Typ III oder Arthus-Typ:

Beim Arthus-Typ vermitteln Immunkomplexe aus präzipitierenden Antikörpern (IgG, IgM) und Antigenen eine Komplement- (C_{3a}, C_{5a}) und Leukozytenaktivierung. Diese führt durch Enzyme (Elastase, Kollagenase, Myeloperoxidase) zur Schädigung der Gefäßwand. Die Reaktionskaskade erreicht nach sechs bis acht Stunden ihren Höhepunkt. Zum Krankheitsbild gehören z.B. Vaskulitis allergica, Farmerlunge und die Serumkrankheit.

Typ IV oder T-zellulär vermittelte Reaktionen:

T-zellulär vermittelte Reaktionen bilden eine pathophysiologisch heterogene Gruppe unterschiedlicher Krankheitsbilder. Diese manifestieren sich hauptsächlich an der Haut, können aber auch lebensbedrohlich verlaufen. Damit die Allergene überhaupt eine immunologische Wirkung entfalten können, müssen sie zunächst eine Bindung mit körpereigenen Proteinen eingehen. Allergene, die direkt an Proteine binden können, werden als Haptene bezeichnet (Prototyp: Penicillin). Andere, sogenannte Prohaptene, müssen zuerst zu reaktiven Metaboliten prozessiert werden, um an körpereigene Proteine binden zu können. Dieser Metabolismus wird überwiegend durch Cytochrom-P450-Enzyme gesteuert (72). Untersuchungen haben ergeben, dass sich kleinmolekulare Substanzen direkt mit T-Zell-Rezeptoren verbinden und auf diese aktivierend wirken können. Dieses Modell wird als p-i-Modell bezeichnet (Prototyp: Sulfonamid) (67, 76). Die Reaktionen treten verzögert im Bereich von 24 bis 72 Stunden auf (Spättyp). Die Vielzahl der Ausprägungen verzögerter Reaktionen setzt voraus, dass verschiedene nicht-IgE-vermittelte Mechanismen eine Rolle spielen. Zu den oben genannten Mechanismen können bei T-Zell-vermittelten Vorgängen arzneimittelspezifische Gedächtniszellen (77) oder verschiedene Komponenten, die bei der Herstellung intravenöser Antibiotika Verwendung finden (pH-Puffer oder Zusätze zur Stabilisierung), involviert sein. Dabei verbinden sich T-Lymphozyten mit den in der Haut befindlichen Antigenen wodurch Phagozyten aktiviert werden. Diese setzen wiederum Entzündungsmediatoren frei, die zur Gefäßerweiterung und abnormen Durchlässigkeit der Gefäßwand führen. So entstehen z.B. die Tuberkulinreaktion, Kontaktdermatitis, Kontaktekzem und hämatogene allergische Kontaktexantheme. Außerdem gehören in diese Gruppe das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) mit seiner lebensbedrohlichen Maximalform, der Toxisch Epidermalen Nekrolyse (TEN) (72).

1.3 Problematik der Unverträglichkeitsreaktionen auf Antibiotika bei Patienten mit Cystischer Fibrose

Durch die häufige Einnahme von Antibiotika ist die Anzahl der Unverträglichkeitsreaktionen im Vergleich zur Normalbevölkerung bei CF Patienten deutlich höher (73). Weiter scheinen auch andere chronische Erkrankungen das Risiko für Unverträglichkeitsreaktionen gegen Antibiotika zu erhöhen. So finden sich in gängigen medizinischen Fachzeitschriften insbesondere Beispiele von Unverträglichkeitsreaktionen bei

Patienten, die HIV oder EBV infiziert sind (30). Am häufigsten werden Unverträglichkeitsreaktionen jedoch im Zusammenhang mit CF erwähnt (30, 86).

Wichtige Beweggründe für die Erforschung von Unverträglichkeitsreaktionen bei CF Patienten ergeben sich einerseits aus der lebensgefährlichen Situation, die anaphylaktische Reaktionen darstellen können, andererseits schränken Unverträglichkeitsreaktionen für betroffene Patienten die Antibiotika-Therapien der Wahl oft zu ihrem Nachteil ein. Da die Prognose der CF insbesondere durch die Atemwegsinfektionen und deren antibiotische Therapiemöglichkeiten limitiert ist, haben Antibiotika für diese Patienten einen ganz erheblichen Stellenwert (16). Eine unnötig unterlassene Therapie, aufgrund einer eigentlich nicht vorhandenen Allergie gegen ein Antibiotikum, gefährdet die Patienten. Umgekehrt sind potentiell lebensbedrohliche allergische Reaktionen bzw. andere bedeutsame Überempfindlichkeitsreaktionen ebenfalls unbedingt zu vermeiden. Für die Behandlung der CF Patienten ist es daher entscheidend, echte Unverträglichkeiten (Überempfindlichkeitsreaktionen, ÜER) auf Antibiotika von nur vermeintlichen Unverträglichkeitsreaktionen (Pharmakologisch-toxische Reaktionen, TR) klar abzugrenzen, damit die oft entscheidend wirksame antibiotische Therapie entsprechend der nachgewiesenen Keime und deren Resistenzlage uneingeschränkt und optimal gesteuert werden kann.

In der Literatur finden sich viele Fallbeispiele von Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen gegen Antibiotika (36, 42, 85, 103, 107) sowie Berichte über mit einzelnen Antibiotika-Substanzklassen assoziierten Unverträglichkeitsreaktionen (17, 73, 86, 92) und Kreuzreaktionen mit anderen Substanzklassen (25, 29, 70, 91). Weiter wurden Protokolle zur Desensibilisierung von Patienten mit stattgefundener Unverträglichkeitsreaktion gegen Antibiotika dokumentiert (14, 70, 108, 113, 119). Dennoch ist die klinische Handhabung solcher Unverträglichkeitsreaktionen nach Antibiotika-Exposition oft unklar (30, 59, 62, 86).

1.4 Ziele der vorliegenden Untersuchung

Da bislang in der Literatur keine umfänglicheren Erfahrungen von CF Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen vorliegen, sollten in der vorliegenden Untersuchung verschiedene Aspekte von Unverträglichkeitsreaktionen nach Antibiotika-Exposition an einem großen Patientenkollektiv mit CF evaluiert werden. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der klinischen Einteilung der Unverträglichkeitsreaktionen so-

wie auf der Entwicklung eines Algorithmus zum Vorgehen bei Verdacht auf eine Unverträglichkeitsreaktion. Ziel war dabei sowohl Lücken in der Literatur als auch für die Klinik relevante Lücken im Management von Unverträglichkeitsreaktionen zu schließen. Ferner sollte das Augenmerk auf mögliche prädisponierende oder protektive Faktoren für das Auftreten von Antibiotika-induzierten Unverträglichkeitsreaktionen gelegt werden. Weiterhin sollte in einer Querschnittsuntersuchung die Wertigkeit spezifischer IgE-Antikörper zur Diagnostik und Klassifikation der beobachteten Unverträglichkeitsreaktionen untersucht und die Etablierung im klinischen Alltag bewertet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung über Unverträglichkeitsreaktionen auf Antibiotika bei CF Patienten wurde zum einen in Form einer retrospektiven Kohortenstudie durchgeführt. Ausgewertet wurden die Patientenakten aller Patienten mit CF, die von 2002 bis 2004 in der Christiane-Herzog Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität in München behandelt wurden. Zum anderen wurden die retrospektiv erhobenen Daten durch eine prospektive Untersuchung mittels eines standardisierten Fragebogens und laborchemischen Untersuchungen ergänzt.

Die durch Aktenauswertung und Fragebögen gewonnenen Daten wurden zusammengestellt, verglichen und ergänzt um maximale Informationen zu erhalten. Aus dem entstandenen Patientenkollektiv (Untersuchungsgruppe) und aus der Synthese beider Datenquellen wurden im klinisch-statistischen Abschnitt der vorliegenden Untersuchung zunächst aufgetretene Unverträglichkeitsreaktionen beschrieben und die gängigen Einteilungen von Unverträglichkeitsreaktionen evaluiert (siehe 2.3.2). Ferner wurden prädisponierende sowie protektive Faktoren für das Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen nach Antibiotika-Exposition (siehe 3.2.7) gesammelt, untersucht und statistisch ausgewertet. Um die Möglichkeiten der laborexperimentellen Diagnostik zu etablieren, erfolgte die Bestimmung von spezifischem Immunglobulin E (IgE) mittels Enzym-Allergo-Sorbent Test (EAST) (siehe 3.2.3.1).

2.2 Patientenauswahl der Untersuchungsgruppe

Zunächst wurden alle Patienten erfasst, die sich im dreijährigen Untersuchungszeitraum von 01.01.2002 bis 31.12.2004 in der Christiane-Herzog Ambulanz (CHA) mit der Diagnose CF vorstellten. Diese setzten sich aus Patienten des Dr. von Haunerschen Kinderspitals sowie Patienten der Kinderpoliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München zusammen.

Im zweiten Schritt wurden alle Patienten, bei denen Akten- sowie Fragebogenauswertung möglich waren, hinsichtlich der Angaben zur oralen Cephalosporin-

Exposition 2002 bis 2004 analysiert. Von der weiteren Auswertung wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen die aus den Akten gewonnenen Expositionsdaten mit den Angaben der Patienten im Fragebogen in erheblichem Umfang nicht übereinstimmten. Dies wurde wie folgt definiert: Wenn weniger als 10% Unterschied hinsichtlich der Anwendungstage von oralen Cephalosporinen in Aktendokumentation und Fragebögen festzustellen war, wurden die Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Patienten mit einer Diskrepanz von über 10% der oralen Cephalosporin-Exposition wurden aus der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen. Die erhobenen Daten der aus der Untersuchung ausgeschlossenen Patienten werden im Anhang mitgeführt (siehe Tabelle 13, Tabelle 14).

2.3 Klinisch-statistischer Abschnitt

2.3.1 Informationsquellen zur Datenerhebung

Informationen zu Unverträglichkeitsreaktionen der Patienten mit CF wurden anhand einer Datenerhebung aus allen Akten sowie anhand von standardisierten Fragebögen gewonnen. Die erhobenen Daten wurden verglichen und ergänzt, um möglichst vollständige Informationen über die Patienten zu erhalten.

Die Akten wurden hinsichtlich der folgenden Parameter ausgewertet: Geschlecht, BMI, Lungenfunktionsparameter (FVC, FEV1, MEF25), bakteriologische Besiedelungen der Patienten im Sputum (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylokokkus aureus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*), Gesamt-Immunglobulinspiegel von IgE und IgG im Serum sowie das Vorliegen von atopischen Erkrankungen (Asthma bronchiale, Rhinoconjunctivitis allergica oder Neurodermitis) im Untersuchungszeitraum. Außerdem wurde die Antibiotika-Exposition der Patienten mit Augenmerk auf die Verordnungen oraler Cephalosporine in den Jahren 2002 bis 2004 sowie alle Unverträglichkeitsreaktionen nach Antibiotika-Exposition erhoben. Die Erfassung aller Daten fand vom 01.09.2004 bis zum 01.12.2004 statt. Weitere Informationen zu den Unverträglichkeitsreaktionen der Patienten mit CF wurden durch die zusätzliche Auswertung eines standardisierten Fragebogens gewonnen (siehe Schriftstück 3 im Anhang). Dabei wurden folgende Parameter erfasst:

- a)** Medikation und Exposition zu Antibiotika in den Jahren 2002 bis 2004, Häufigkeit und Dauer der Einnahme dieser Antibiotika sowie Verträglichkeit oder Un-

verträglichkeitsreaktionen. Zur einheitlichen Beschreibung der Einnahmedauer von Antibiotika wurden die Expositionsdaten umgerechnet und als „Einnahme in % Tage pro Jahr“ definiert (siehe Tabelle 11 im Anhang).

- b)** Anzahl und Verträglichkeit der bisherigen intravenösen Antibiotika-Therapien.
- c)** im Untersuchungszeitraum (2002 bis 2004) stattgefundenene Unverträglichkeitsreaktionen auf Antibiotika.
- d)** Atopie (definiert als Anamnese von Rhinitis allergica, allergischem Asthma oder atopischen Ekzem oder Pricktestreaktion gegen verbreitete Aeroallergene).

Der Fragebogen wurde mit einer beigelegten Patientenaufklärung sowie einer Einverständniserklärung (siehe Schriftstück 2 im Anhang) an alle Patienten bzw. deren Sorgeberechtigte mit der Bitte verschickt, diesen ausgefüllt zurückzusenden. Außerdem wurde der Fragebogen an alle ambulanten Patienten in der Christiane-Herzog Ambulanz verteilt.

2.3.2 Unverträglichkeitsreaktionen

2.3.2.1 Klassifikation

Die Unverträglichkeitsreaktionen wurden in Anlehnung an die Empfehlungen der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (siehe 1.2) zunächst in Überempfindlichkeitsreaktionen oder Toxische Reaktionen differenziert. Die Einordnung erfolgte über die klinische Symptomatik der stattgehabten Reaktion. Weiterhin wurden bereits bekannte Neben- oder Wechselwirkungen, die Betrachtung anderer möglicherweise reaktionsauslösender Ursachen sowie die Reproduzierbarkeit und Verträglichkeit des Antibiotikums bei erneuter Exposition beachtet. Im zweiten Schritt wurde versucht, die Überempfindlichkeitsreaktionen näher in Soforttyp- oder Spättypartige Reaktionen sowie Immunkomplex- oder andere immunologisch-vermittelte Reaktionen einzugrenzen. Dabei erfolgte die Einordnung nach der beschriebenen Symptomatik der Reaktion sowie dem Zeitpunkt und der Dauer des Auftretens abhängig von der Antibiotika-Exposition.

Tabelle 1 Einordnung der Unverträglichkeitsreaktionen

Organsystem	Vermutete Reaktionsform der Überempfindlichkeitsreaktionen	Pharmakologisch-toxische Reaktionen
Allgemeinsymptome	Fieber, Schüttelfrost Immunkomplex-vermittelte Reaktion bzw. Infekt-allergische Reaktion	
Kardiovaskuläre Symptome	Schockreaktion, Hypotonie, Tachykardie IgE vermittelte Reaktion vom Soforttyp	
Gastrointestinaltrakt		Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
Atemtrakt	Atemnot, Broncho-konstriktion IgE vermittelte Reaktion vom Soforttyp	Heiserkeit, Reizhusten
Transiente, in engem zeitlichen Zusammenhang zur Antibiotika-Exposition auftretende Hautveränderungen	Flüchtige Exantheme, Urtikaria mit und ohne Pruritus IgE vermittelte Reaktion vom Soforttyp	
Dauerhafte Hautveränderungen (über 12 Stunden), verzögertes Auftreten zur Antibiotika-Exposition	Länger anhaltende Exantheme Spättyp-artige Reaktion	Phototoxizität mit und ohne begleitende Arthralgie
Ohr		Tinnitus, Hörstörungen
Sonstige		Laborveränderungen Entzündungen des intravenösen Zugangs bei parenteraler Applikation Kopf- und Gliederschmerzen

2.3.2.2 Auslösende Substanzklassen und Applikationsarten

Wenn Reaktionen nach einer Kombinationstherapie bestehend aus mehreren Präparaten auftraten und das auslösende Antibiotikum nicht exakt benannt werden konnte, wurde die angewandte Antibiotika-Kombination in der Auswertung wie eine eigene „Substanzklasse“ behandelt. Konnte die Darreichungsform der Antibiotika nicht ermit-

telt werden, wurden die betreffenden Applikationsarten als „unbekannte Applikationsarten“ definiert und als solche erkenntlich in die Auswertung einbezogen.

2.3.2.3 Assoziierte Faktoren

Zur weiteren Evaluation von mit Unverträglichkeitsreaktionen assoziierten Faktoren wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Unterschieden wurde dabei in Patienten, die eine bzw. mehrere Unverträglichkeitsreaktionen erlitten hatten und solche Patienten, bei denen keine Unverträglichkeitsreaktion aufgetreten war. Die erhobenen Variablen wurden statistisch ausgewertet sowie auf Plausibilität geprüft. Dabei wurde die Hypothese eines protektiven Effekts einer länger dauernden oralen Cephalosporin-Exposition auf das Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen formuliert. Zur genaueren Analyse wurden jeweils zwei verschiedene Patientengruppen gebildet, die sich hinsichtlich ihrer oralen Cephalosporin-Exposition unterschieden. Beide Gruppen wurden dann bezüglich des Auftretens von Unverträglichkeitsreaktionen miteinander verglichen. Die eine Gruppe wurde durch Patienten gebildet, die orale Cephalosporine über mehr als 50% Tage pro Jahr anwendeten, während die andere Patientengruppe so definiert wurde, dass weniger als 50% Tage pro Jahr orale Cephalosporine eingenommen wurden (zur Definition der Einnahmedauer siehe Tabelle 11 im Anhang). Dabei wurden Unverträglichkeitsreaktionen auf Cephalosporine und Unverträglichkeitsreaktionen auf alle Antibiotika-Substanzklassen gesondert betrachtet. Bei der Auswertung der Unverträglichkeitsreaktionen auf Cephalosporine wurden nur Monotherapien mit Cephalosporinen gewertet, da Kombinationstherapien aus verschiedenen Substanzklassen in der vorliegenden Untersuchung aufgrund mangelnder exakter Differenzierung des reaktionsauslösenden Antibiotikums als „eigene Substanzklasse“ betrachtet wurden (siehe 4.2.4). Die erhobenen Basisdaten der beiden Gruppen wurden ebenfalls gegenübergestellt, um mögliche Störfaktoren bzw. andere Interaktionen auszuschließen (siehe Tabelle 13, Tabelle 14 im Anhang).

2.4 In-vitro-Testungen

Eine für den Patienten ungefährliche In-vitro-Methode zur Diagnostik von Unverträglichkeitsreaktionen stellt der Enzym-Allergo-Sorbent Test (EAST) dar. Um die diagnostischen Möglichkeiten bei Verdacht auf Unverträglichkeitsreaktionen zu evaluieren und ggf. im klinischen Alltag zu etablieren, wurde an einem Querschnitt der un-

tersuchten Patienten ein EAST zur Messung spezifischer IgE-Antikörper auf verschiedene Antibiotika-Substanzklassen durchgeführt. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf die Anwendbarkeit im klinischen Alltag gelegt.

2.4.1 Blutentnahmen und Blutaufbereitung

Bei vorliegender Einverständniserklärung wurde bei der nächsten routinemäßigen Blutentnahme eine zusätzliche 4,9 ml Monovette Vollblut abgenommen. Die Röhrchen wurden regelmäßig bei 3000 Umdrehungen pro Minute 10 Minuten lang zentrifugiert. Das Serum wurde bis zur Weiterverarbeitung in eine 5 ml Tube pipettiert und bei -20 °C eingefroren.

2.4.2 Testprinzip des Enzym-Allergo-Sorbent Test

Das angewendete ELISA-Testsystem dient zur In-vitro-Bestimmung humaner Antikörper in Serum oder Plasma gegen Allergene. Der Test beruht darauf, dass zunächst die spezifischen IgE-Antikörper des Patienten an dem Testallergen binden. Anschließend bindet ein markierter monoklonaler Antikörper am spezifischen IgE-Antikörper des Patienten. Nach einem Waschschrift zur Entfernung überschüssiger Antikörper lässt sich eine Nachweisreaktion über die markierten monoklonalen Antikörper durchführen. Dafür wird Substrat für eine Reaktion zugegeben, welche vom an das Antigen gebundenen Enzym abhängig ist. Nachfolgend kann durch photometrische Messung die Menge des umgesetzten Substrats bestimmt werden und somit auf die Menge des in der Probe befindlichen und an den Antikörper gebundenen Enzyms Rückschlüsse gezogen werden. Diese wiederum ist abhängig von der Menge des in der Ausgangsprobe enthaltenen Antigens und der gebundenen IgE-Antikörper aus dem Patientenserum.

Für die vorliegende Arbeit wurden spezifische IgE-Antikörper gegen Antigene der folgenden Antibiotika (Cephalosporine, Fluorchinolone, Carbapeneme, Penicilline, Cotrimoxazole, Makrolide) aus Patientenseren ermittelt. Um mögliche Kreuzreaktionen aufzudecken, wurden die Patientenseren auf die reaktionsauslösende Antibiotikasubstanzklasse sowie zusätzlich auf alle weiteren genannten Antibiotika-Substanzklassen getestet. Dabei wurde das etablierte Testverfahren EPAllercoat™ 6-System der EUROIMMUN AG aus Lübeck in Deutschland verwendet und alle Un-

tersuchungen nach Herstellerangaben durchgeführt.

2.4.3 Arbeitsschritte

(1) Zunächst wurden die Patientendaten und die gewünschten Allergentests in die Allercoat 6 Software eingegeben.

(2) Danach wurden die Mikrotiterplatten mit Allergenringen mittels einer Pinzette auf dem Allercoat 6 Lichttisch bestückt. Dabei wurden 2 Leerwerte, Kalibratorwerte 1-6, Positiv- und Negativkontrollen (Lolch-Weidegras) und die Patientenproben je nach Anforderung eingelegt.

(3) Die Inkubation der Proben fand mit je 50 µl Kalibrator, Positiv- und Negativkontrolle oder unverdünnten Patientenproben für 60 min. bei 37°C statt.

(4) Nach der Inkubation wurden die Reagenzgefäße 6 mal mit je 35 µl gebrauchsfertig verdünntem Waschpuffer gewaschen.

(5) Daraufhin erfolgte eine erneute Inkubation der Proben mit jeweils 50 µl Enzymkonjugat (Alkalische Phosphatase-markiertes Anti-Human-IgE) für 60 min. bei 37°C, wobei der Leerwert ausgespart blieb. Das Enzymkonjugat katalysierte hierbei eine sich anschließende Farbreaktion zur Darstellung der Antikörper.

(6) Anschließend wurden die Reagenzgefäße erneut 6 Mal mit je 350 µl gebrauchsfertig verdünntem Waschpuffer gewaschen.

(7) Daraufhin wurde die Substrat Lösung hergestellt und die Reagenzgefäße mit jeweils 100 µl Substrat 30 min. bei 37°C inkubiert.

(8) Nach 30 min. wurde die Reaktion mit jeweils 100 µl Stopplösung gestoppt.

(9) Abschließend erfolgte innerhalb von 1 Stunde nach dem Stoppen eine photometrische Auswertung der Farbintensität bei 405 nm Messwellenlänge und einer Referenzwellenlänge von 620 nm.

2.4.4 Auswertungskriterien

Die Auswertung der abgelaufenen Reaktionen erfolgte quantitativ bzw. semiquantitativ nach Herstellerangaben. Für die vorliegende Arbeit wurde ein computergestütztes Berechnungsverfahren angewendet, wobei eine automatisierte Auswertung mit Umrechnung der Konzentrationswerte in EAST-Klassen mit der Allercoat 6 Software möglich war. Die Einteilung der Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper in

EAST-Klassen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Auswertungsschema des EAST

Klasse	Konzentration (IE/ml)	Ergebnis
0	< 0,35 IE/ml	Keine spezifischen Antikörper nachweisbar
1	0,35 IE/ml - 0,7 IE/ml	Sehr schwacher Antikörpernachweis, häufig keine klinische Aktualität bei einer bestehenden Sensibilisierung
2	0,7 IE/ml - 3,5 IE/ml	Schwacher Antikörpernachweis, bestehende Sensibilisierung, häufig mit klinischer Aktualität
3	3,5 IE/ml - 17,5 IE/ml	Deutlicher Antikörpernachweis, klinische Aktualität meist vorhanden
4	17,5 IE/ml – 50 IE/ml	Starker Antikörpernachweis, fast immer mit bestehender Aktualität
5	50 IE/ml – 100 IE/ml	Sehr starker Antikörpertiter
6	> 100 IE/ml	Sehr starker Antikörpertiter

2.5 Ethische Aspekte

Für die prospektive Auswertung der vorliegenden Untersuchung (Fragebögen und laborexperimentelle Tests) wurde bei der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer ein Ethikantrag unter dem Titel "Unverträglichkeitsreaktionen auf Antibiotika bei Patienten mit Cystischer Fibrose" (Ethikkommission Nr. 097-06) eingereicht und positiv begutachtet. Über Ziele und Vorgehensweise wurden die Probanden bzw. ihre Sorgeberechtigten aufgeklärt. Eine schriftliche Einverständniserklärung lag für alle Probanden vor.

Für das Vorgehen einer retrospektiven Auswertung von Patientenakten bestehen seitens der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität grundsätzlich dann keine Bedenken, wenn der Datenschutz beachtet wird, die Daten der Patienten irreversibel anonymisiert werden und ein Rückschluss von den Ergebnissen auf individuelle Patienten nicht möglich ist. Das gewählte Vorgehen entsprach in allen Aspekten den Vorgaben der Ethikkommission der medizini-

schen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität.

2.6 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm PRISM (Version 4.00, 03/3003). Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen wurden durch Mann-Whitney test bzw. Fisher´s exact test und durch explorative Analysen geprüft. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von < 0.05 festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchungsgruppe

Für die Erfassung der Daten konnten die Krankenakten von insgesamt 379 CF Patienten ausgewertet werden, die in der Christiane-Herzog Ambulanz betreut wurden. Der Fragebogen wurde von 255 der 379 Patienten (67%) beantwortet und war in allen Fällen auswertbar. Von 245 Patienten, die eine orale Cephalosporin-Exposition im Fragebogen angegeben hatten, konnten bei 219 Patienten die Angaben durch Aktenrecherche überprüft werden. Dabei zeigte sich, dass 174 Patienten orale Cephalosporine nach Fragebogenauskunft so viele Tage pro Jahr eingenommen hatten, wie es laut Aktenlage verordnet war.

Somit erfüllten 174 Patienten die Einschlusskriterien für die Auswertung der vorliegenden Untersuchung. Eine Übersicht, aus der die Zusammensetzung der untersuchten Gruppe hervorgeht, ist in folgender Abbildung dargestellt.

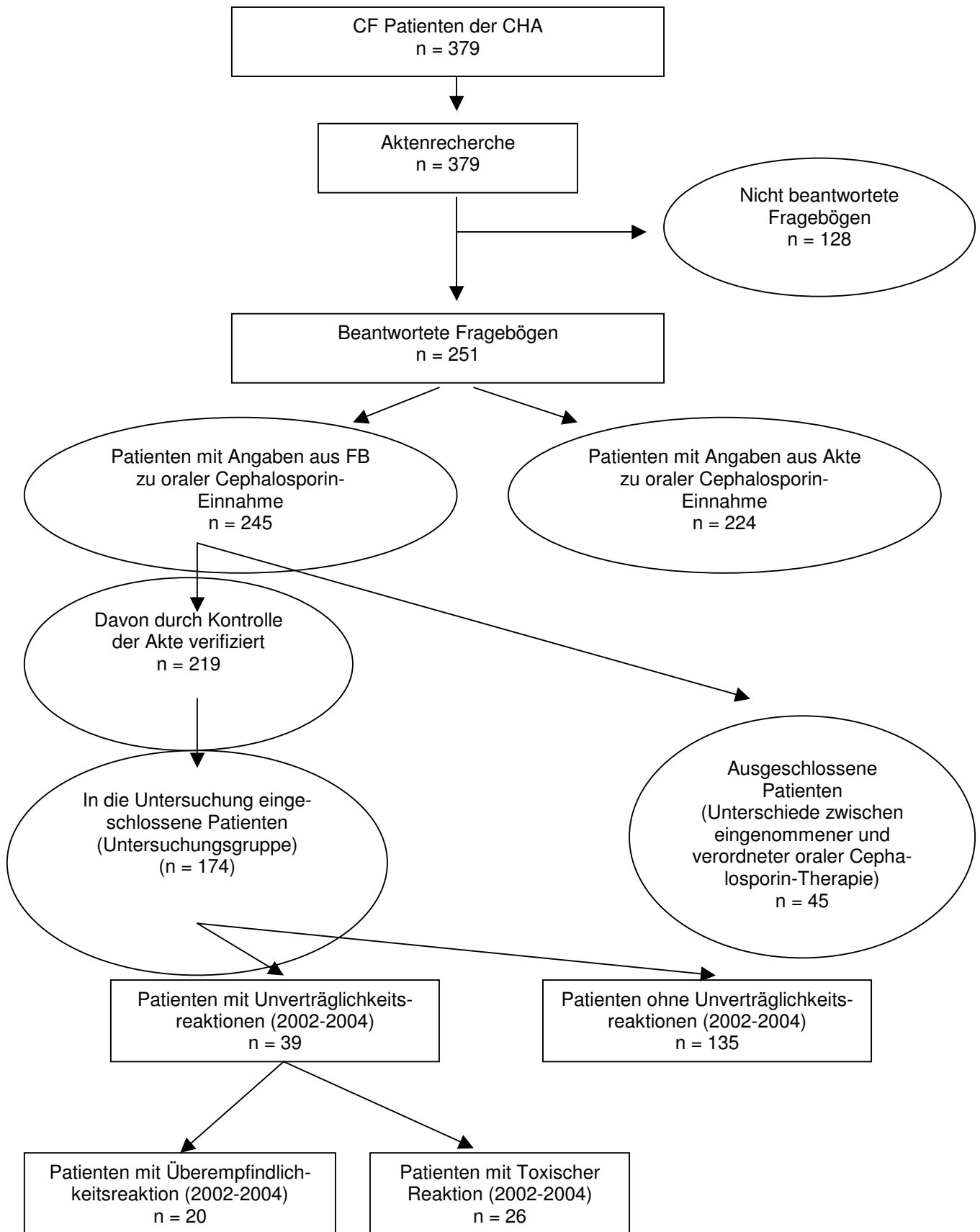


Abbildung 2 Patienten nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien

3.2 Unverträglichkeitsreaktionen

3.2.1 Inzidenz

Bei 135 Patienten (78%) trat im Untersuchungszeitraum (2002 bis 2004) keine Unverträglichkeitsreaktion nach Anwendung von Antibiotika auf. Demgegenüber wurde von 39 Patienten (22%) in diesem Zeitraum über Unverträglichkeitsreaktionen nach Antibiotika-Exposition berichtet. Davon trat bei 13 dieser Patienten mehr als eine Unverträglichkeitsreaktion auf, so dass sich insgesamt 66 Unverträglichkeitsreaktionen ermitteln ließen. Überempfindlichkeitsreaktionen bestanden anamnestisch bei 20 Patienten, wobei vier der betroffenen Patienten mehr als einmal mit einer Überempfindlichkeitsreaktion auf verschiedene Antibiotika-Substanzklassen reagiert hatten, entsprechend 25 Überempfindlichkeitsreaktionen insgesamt. Dabei folgten acht Reaktionen dem Muster einer Soforttyp-artigen Reaktion (Typ I) und neun einer Spättyp-artigen Reaktion (Typ IV). Acht Reaktionen wurden als möglicherweise Immunkomplex-vermittelte (Typ III) bzw. Infekt-allergische Reaktionstypen identifiziert. Weiterhin traten bei 26 Patienten Reaktionen auf, bei denen ein Pharmakologisch-toxischer Mechanismus wahrscheinlich war. Bei acht Patienten wurde mehr als eine derartige Reaktion dokumentiert, entsprechend 41 Pharmakologisch-toxische Reaktionen. Sowohl als überempfindlich wie auch als toxisch gewertete Reaktionsarten traten bei sieben Patienten auf.

Tabelle 3 Inzidenz von Unverträglichkeitsreaktionen

Reaktionsart	Anzahl der Patienten (n=174) / Inzidenz
Unverträglichkeitsreaktion	39 / 22,4%
Überempfindlichkeitsreaktion	20 / 11,5%
Typ I	8 / 4,6%
Typ III	8 / 4,6%
Typ IV	9 / 5,2%
Toxische Reaktion	26 / 14,9%

3.2.2 Symptome und Reaktionsarten

Die häufigsten Symptome von Unverträglichkeitsreaktionen bezogen sich auf die Haut, gefolgt von gastrointestinalen Reaktionen. Zudem traten Fieber und Schüttelfrost, Reizhusten, Heiserkeit, Arthralgien und Tinnitus nach Antibiotika-Exposition auf. Weiter wurden, bei parenteraler Gabe, mehrfach Venenreizungen genannt. Ein anaphylaktischer Schock wurde einmal berichtet.

Unter den als Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Tabelle 18 im Anhang) gewerteten Reaktionen kam es am häufigsten zu Hautreaktionen (Exantheme, Urtikaria). In sieben Fällen traten die Hautreaktionen rasch nach Antibiotika-Applikation auf und wurden als flüchtige Exantheme oder Urtikaria beschrieben. Diese wurden als Soforttyp-artige Reaktionen definiert. Ein anaphylaktischer Schock trat einmalig sofort nach Antibiotika-Exposition auf. Der Patientin war das auslösende Antibiotikum am Tag zuvor erstmalig verabreicht worden. Im Zusammenhang mit dieser Schockreaktion wurde ein urtikarielles Exanthem beobachtet. Der anaphylaktische Schock wurde ebenfalls als Soforttyp-artige Reaktion bewertet. In neun Fällen traten die Hautveränderungen erst nach längerer Latenzzeit zur Gabe des Antibiotikums auf und bestanden mehr als 12 Stunden. Diese Exantheme wurden als Reaktionen vom Spättyp eingeordnet. An Begleitreaktionen traten häufig Pruritus, vereinzelt auch Arthralgie, Photoallergie, Balanitis, Hitzegefühl und Übelkeit auf. Acht weitere Überempfindlichkeitsreaktionen traten in Form von Fieber und Schüttelfrost auf. Bei diesen Reaktionen, die nach einer Zeitspanne von zwei bis zu 14 Tagen nach fortwährender Anwendung des Antibiotikums auftraten, wurde vorwiegend ein Infekt-allergischer Reaktionsmechanismus angenommen. Als Begleitreaktionen wurden Müdigkeit, Übelkeit, Exantheme, Arthralgien sowie Laborveränderungen genannt.

Die Symptome der als Pharmakologisch-toxisch eingestuften Reaktionen zeigten sich vielfältig (siehe Tabelle 19 im Anhang). 16 als toxisch beurteilte Reaktionen gingen mit gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Fettstühlen einher. Als Begleitreaktionen wurden Schwindel, Fieber, Kopfschmerzen und Herzrhythmusstörungen genannt. In sieben Fällen wurden Pharmakologisch-toxische Reaktionen in Form von Reizhusten bzw. Heiserkeit nach inhalativer Exposition registriert. Begleitende Symptome wurden bei diesen Reaktionen nicht berichtet. Arthralgien traten bei fünf Pharmakologisch-toxischen Reaktionen auf, wobei als Be-

gleitreaktion Übelkeit genannt wurde. Die Zeitspanne von der ersten Antibiotika-Exposition bis hin zur beschriebenen Symptomatik wurde nur in einem Fall erfasst und betrug 10 Tage. Bei drei Toxischen Reaktionen wurde weiterhin Tinnitus als Hauptsymptom beschrieben. Über Venenreizungen nach parenteraler Antibiotika-Exposition wurde in zwei Fällen berichtet. Vereinzelt traten außerdem Photosensitivität, Schwindel, Hypoglykämie, Dysgeusie, Haarausfall, Laborveränderung und eine veränderte Wahrnehmung auf, die unter „sonstige Symptome“ zusammengefasst wurden.

Tabelle 4 Reaktionsarten und Symptome

Reaktionsart	Anzahl der Reaktionen	Symptome
Soforttyp-artige Reaktionen (Typ I)	8	Urtikaria (3) Flüchtige Exantheme (4) Allergischer Schock (1)
Spättyp-artige Reaktionen (Typ IV)	9	Über mehrere Tage anhaltende Exantheme (9)
Immunkomplex-artige Reaktionen oder Infekt-allergische Reaktionen (Typ III)	8	Fieber und Schüttelfrost (8)
Pharmakologisch-toxische Reaktionen	41	Brennen in Bereich des venösen Zugangs (2) Husten (7) Tinnitus (3) Arthralgie (5) Gastrointestinale Beschwerden (16) Sonstige Reaktionen (8)

Angegeben ist die Anzahl der Reaktionen bei 174 betroffenen Patienten.

Eine genaue Beschreibung der einzelnen Reaktionen ist im Anhang dargestellt (siehe Tabelle 15).

Insgesamt ließ sich bei 48 Unverträglichkeitsreaktionen eine vorausgegangene Exposition zum reaktionsauslösenden Antibiotikum nachweisen. Nach stattgehabter Unverträglichkeitsreaktion wurde das im Zusammenhang mit der Reaktion verabreichte Antibiotikum in 37 Fällen bei erneuter Verabreichung ohne Probleme vertragen. 29 der aufgetretenen Unverträglichkeitsreaktionen waren bei wiederholter Exposition zur auslösenden Antibiotika-Substanzklasse reproduzierbar. Darunter fanden sich vier Soforttyp-artige und eine möglicherweise Infekt-allergische Reaktion. Meist wurde nach dem Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion auf eine erneute Exposition zum vermutet ursächlichen Antibiotikum verzichtet. Vier Patienten reagier-

ten auf Vertreter verschiedener Antibiotika-Substanzklassen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Tabelle 16 im Anhang). Dabei handelte es sich um Soforttyp- bzw. Spättyp-artige Reaktionen, die sich vor allem an der Haut und einmalig als anaphylaktischer Schock manifestierten.

3.2.3 Diagnostik

Die diagnostischen Maßnahmen, die im Rahmen der routinemäßigen Aufarbeitung von Unverträglichkeitsreaktionen ergriffen wurden, wiesen große Lücken auf. Im Einzelnen wurden 50 Reaktionen schriftlich dokumentiert, während eine Fotodokumentation nur bei einer Reaktion erfolgte. Eine weitere Diagnostik mit Körpertemperatur oder laborchemischen Untersuchungen (Immunglobuline, Leukozyten, Eosinophile) erfolgte bei 11 bzw. 30 Patienten. Über weitere diagnostische Maßnahmen wie Urinstatus, Lungenfunktionsuntersuchungen, Hauttests oder serologische Tests fanden sich keine Aufzeichnungen in den Patientenakten.

3.2.3.1 Enzym-Allergo-Sorbent Test

Bei 126 Untersuchungspatienten konnte ein EAST durchgeführt werden. 34 der untersuchten Patienten hatten mit einer Unverträglichkeit auf Antibiotika reagiert. Davon waren 20 Patienten als Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen eingestuft (insgesamt 25 Reaktionen), während bei 14 Patienten vermutlich Pharmakologisch-toxische Reaktionen aufgetreten waren. 92 Patienten der Untersuchungsgruppe, die keine Unverträglichkeitsreaktion auf Antibiotika gezeigt hatten, wurden ebenfalls auf spezifische IgE Antikörper untersucht.

Bei Patienten mit anamnestischer Überempfindlichkeitsreaktion wurde in fünf Fällen der EAST als positiv bewertet. Dabei konnten bei drei Patienten spezifische Antikörper auf Cephalosporine sowie jeweils einmalig spezifische Antikörper auf Penicillin und Fluorchinolon nachgewiesen werden. Bei allen Patienten stimmten die laborchemisch identifizierten Antibiotika mit den anamnestisch vermuteten reaktionsauslösenden Antibiotika überein. Weiterhin wurden bei zwei von 92 Patienten spezifische IgE-Antikörper der EAST Klasse 1 auf Cephalosporine nachgewiesen, obwohl anamnestisch keine Unverträglichkeitsreaktion eruierbar war. Einen Überblick über die erhaltenen Ergebnisse sowie die Latenzzeiten zwischen der Durchführung des EAST und der stattgehabten Reaktion zeigt folgende Tabelle.

Tabelle 5 Ergebnisse des EAST auf die reaktionsauslösenden Antibiotika-Substanzklassen

Reaktionsart	Latenzzeit zwischen Reaktion und EAST	Ergebnisse in EAST Klassen
Soforttyp-artige Reaktionen (8)	1-3 Monate: 2 4-6 Monate: 1 7-12 Monate: 2 13-24 Monate: 1 >24 Monate: 2	2 (Cephalosporin) / 0 0 1 (Cephalosporin) / 0 2 (Penicillin)
Spättyp-artige Reaktionen (9)	1-3 Monate: 1 7-12 Monate: 4 13-24 Monate: 2 >24 Monate: 1 unbekannt: 1	0 1 (Fluorchinolon) / 0 / 0 / 0 0 / 0 0 0
Immunkomplex-artige bzw. Infekt-allergische Reaktionen (8)	1-3 Monate: 2 7-12 Monate: 2 13-24 Monate: 1 >24 Monate: 2 unbekannt: 1	0 / 0 0 / 0 1 (Cephalosporin) 0 / 0 0
Pharmakologisch-toxische Reaktionen (29)	Nicht untersucht	0

Angegeben ist die Anzahl der Reaktionen. Zur Beschreibung der EAST Klassen siehe Tabelle 2.

3.2.4 Therapie

Zur Therapie von Unverträglichkeitsreaktionen waren in den Akten der CF Patienten nur wenige Maßnahmen dokumentiert. Die durchgeführten Therapiemaßnahmen reichten dabei von Absetzen bzw. Umstellen der Antibiotika-Therapie (n = 16), über Gaben von Medikamenten wie Glukokorticoiden, Cromoglicinsäure, Antihistaminika oder Adrenalin (n = 7) bis hin zur stationären Aufnahme (n = 5).

3.2.5 Auslösende Substanzklassen

Durch intensive Anamnese und Aktenrecherche konnte die reaktionsauslösende Antibiotika-Substanzklasse in den meisten Fällen explizit ermittelt werden. Unter den Präparaten, welche die Mehrzahl der Unverträglichkeitsreaktionen auslösten, fanden sich vor allem Fluorchinolone, Cephalosporine und Aminoglykoside. Bei 14 der Unverträglichkeitsreaktionen waren zuvor zwei oder mehr Antibiotika-Substanzklassen gleichzeitig verabreicht worden, so dass ein sicherer Bezug auf den auslösenden Wirkstoff nicht gewährleistet war. Einen Überblick über die auslösenden Substanz-

klassen bzw. die Kombination verabreichter Substanzen gibt folgende Tabelle.

Tabelle 6 Auslösende Substanzklassen

Antibiotika	UVR	ÜER (Reaktionstyp)	TR
Fluorchinolone	13	Typ IV: 4	9
Cephalosporine	12	Typ I: 2 Typ III: 2 Typ IV: 4	4
Aminoglykoside	9	Typ III: 1	8
Penicilline	3	Typ I: 3	0
Makrolide	4	0	4
Cotrimoxazole	2	Typ IV: 1	1
Glykopeptide	0	0	0
Itraconazole	2	0	2
Polypeptide	2	0	2
Carbapeneme	1	0	1
Fosfomycine	1	0	1
Nitroimidazole	1	0	1
Fluorchinolone Penicilline Cephalosporine	1	Typ III: 1	0
Fluorchinolone Aminoglykoside	1	0	1
Cephalosporine Aminoglykoside	5	Typ III: 2	3
Cephalosporine Polypeptide	1	Typ I: 1	0
Cephalosporine Cotrimoxazole	1	Typ IV: 1	0
Aminoglykoside Penicilline	1	Typ I: 1	0
Aminoglykoside Carbapeneme	1	0	1
Aminoglykoside Makrolide	1	0	1
Penicilline Itraconazole	1	Typ III: 1	0
Makrolide Glykopeptide	1	Typ IV: 1	0

Untersuchungsgruppe n = 174. Angegeben ist die Anzahl der Reaktionen auf die auslösende Substanzklasse.

3.2.6 Applikationsarten im Zusammenhang mit Unverträglichkeitsreaktionen

Die Applikationsarten im Zusammenhang mit Unverträglichkeitsreaktionen konnten ebenfalls für den Großteil der Unverträglichkeitsreaktionen genau definiert werden. Für 14 Unverträglichkeitsreaktionen konnte die Darreichungsform der Antibiotika nicht ermittelt werden.

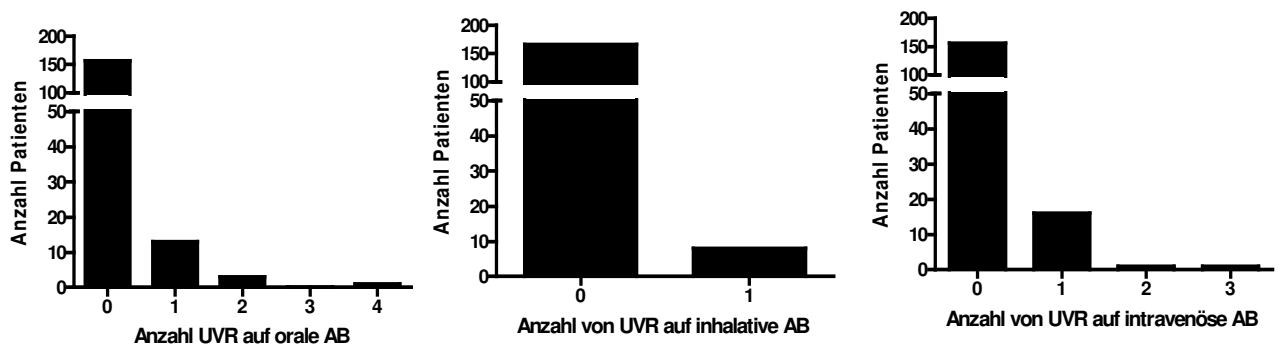


Abbildung 3 Applikationsarten im Zusammenhang mit Unverträglichkeitsreaktionen

Untersuchungsgruppe n = 174. Angegeben ist die Anzahl der Reaktionen auf die Applikationsart im Zusammenhang mit den Unverträglichkeitsreaktionen.

28% der Untersuchungspatienten, die intravenöse Antibiotika erhalten hatten, reagierten darauf mit einer bzw. mehreren Unverträglichkeitsreaktionen. Demgegenüber zeigten sich Unverträglichkeitsreaktionen bei 10% der Untersuchungspatienten, die zu oralen Antibiotika exponiert waren. Im Gegensatz dazu ereigneten sich vergleichsweise wenige Unverträglichkeitsreaktionen auf die inhalative Anwendung. So entwickelten 5% der Patienten der Untersuchungsgruppe, die mit inhalativ verabreichten Antibiotika behandelt worden waren, Unverträglichkeitsreaktionen. Wurde die Darreichungsform mit der Art der Unverträglichkeitsreaktion in Bezug gesetzt so kam es nach intravenöser Zufuhr zu fünf Soforttyp-artigen Reaktionen und acht Reaktionen, die dem Muster eines Zellvermittelten bzw. Infekt-allergischen Typ entsprachen. Demgegenüber traten nach oraler Antibiotika-Anwendung zwei Soforttyp- und fünf Spättyp-artige Reaktionen auf.

3.2.7 Assoziierte Faktoren

3.2.7.1 Alter, Krankheitsstatus und Antibiotika-Exposition

Die aus den Akten gewonnenen Daten wurden für den Stichtag 01.12.2004 ausgewertet. Zur Ermittlung der Antibiotika-Exposition der Patienten wurden die Angaben der Patienten aus dem Fragebogen ausgewertet und nach der dargestellten Legende zur Dauer der Antibiotika-Therapie (siehe Tabelle 11 im Anhang) berechnet. Die untersuchten Patienten wiesen alle eine hohe Antibiotika-Exposition auf. Dabei spielten vor allem oral applizierte Antibiotika eine wichtige Rolle. Diese wurden oft dauerhaft bzw. in Kombination mit inhalativ angewendeten Antibiotika zur Therapie der häufigen pulmonalen Infektionen eingenommen und durch Zyklen intravenöser Antibiotika-Therapie von jeweils 14 und 21 Tagen pro Jahr ergänzt. Bei den oral eingenommenen Antibiotika waren oral eingenommene Cephalosporine die am häufigsten verordnete bzw. eingenommene Substanzklasse, gefolgt von oral verabreichten Makroliden und Cotrimoxazol. Fluorchinolone wurden im Vergleich zu den oben genannten Substanzklassen weniger häufig eingenommen. Den Großteil der intravenös verabreichten Antibiotika machte die Substanzklasse der Cephalosporine zusammen mit Aminoglykosiden aus, die häufig auch als Kombinationstherapie verwendet wurden. Carbapeneme und Fluorchinolone wurden in der intravenösen Standardtherapie seltener appliziert.

Die Patienten mit stattgehabten Unverträglichkeitsreaktionen wurden mit den Patienten ohne anamnestisch eruierbare Unverträglichkeitsreaktion hinsichtlich ihrer Basisdaten, Keimbesiedelung und Antibiotika-Exposition verglichen um möglicherweise protektive bzw. prädisponierende Faktoren aufzudecken. Die Ergebnisse sind im Einzelnen in Tabelle 7 und Tabelle 8 dargestellt. Alle genannten Faktoren wurden in einer explorativen Analyse auf ihre Plausibilität geprüft. Dabei war die Gruppe der Patienten mit stattgehabter Unverträglichkeitsreaktion signifikant älter, als die Patienten ohne Unverträglichkeitsreaktion. Weiterhin zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich BMI und Lungenfunktion sowie der Keimbesiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus fumigatus* und *Candida albicans*. Dabei ließen sich bei den Patienten mit stattgehabter Unverträglichkeitsreaktion ein niedrigerer BMI, schlechtere Lungenfunktionsdaten sowie eine höhere Keimbesiedelung im Vergleich zu den Patienten ohne Unverträglichkeitsreaktion nachweisen. Insgesamt war die erhöhte

Auftretenshäufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen dieser Patienten bedingt über eine höhere Antibiotika-Exposition der betroffenen Patienten. So ließ sich bei den Patienten mit Unverträglichkeitsreaktion eine signifikant höhere Antibiotika-Exposition für inhalativ und intravenös applizierte Antibiotika, sowie im Einzelnen für orale Fluorchinolone und Makrolide, intravenöse Carbapeneme, Cephalosporine und Aminoglykoside zeigen.

Eine Ausnahme stellte dabei die Exposition zu oralen Cephalosporinen dar. Hier fiel auf, dass die Gruppe der Patienten mit Unverträglichkeitsreaktion eine signifikant niedrigere orale Cephalosporin-Einnahme aufwies. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den vorausgehenden Aspekten und wurde im folgenden Abschnitt genauer untersucht.

Tabelle 7 Basisdaten der Patienten mit und ohne Unverträglichkeitsreaktion

	Untersuchungsgruppe (n = 174)	Patienten mit UVR (n = 39)	Patienten ohne UVR (n = 135)	p*
Alter (Jahre)	17,8 ± 10,2 (0,5 – 46,6)	25,4 ± 10,2	15,6 ± 9,1	p<0.01*
BMI Perzentile	38,2 ± 25,6 (3,0 – 93,5)	19,5 ± 2,6	40,9 ± 26,2	p<0.01*
FVC (% Soll)	90,4 ± 19,4 (25,6 – 135,5)	80,3 ± 20,7	93,6 ± 17,8	p<0.01*
FEV ₁ (% Soll)	80,6 ± 27,7 (7,1 – 140,1)	65,9 ± 28,4	85,3 ± 25,9	p<0.01*
MEF ₂₅ (% Soll)	46,0 ± 34,9 (4,3 – 151,4)	30,6 ± 29,0	51,0 ± 35,3	p<0.01*
Serum IgE (U/l)	259,7 ± 601,7 (0,3 – 4971,0)	430,6 ± 979,8	210,8 ± 431,7	n.s.
Serum IgG (mg/dl)	10,8 ± 4,6 (1,0 – 24,1)	13,3 ± 4,4	10,0 ± 4,4	p<0.01*
Heuschnupfen (n / %)	32 / 18	10 / 26	22 / 16	n.s.
Asthma (n / %)	22 / 13	6 / 15	16 / 12	n.s.
atopisches Ekzem (n / %)	14 / 8	2 / 5	12 / 9	n.s.
P. aeruginosa (n / %)	87 / 50	27 / 69	60 / 44	p<0.05*
S. aureus (n / %)	62 / 36	12 / 31	50 / 37	n.s.
B. cepacia (n / %)	4 / 2	2 / 5	2 / 1	n.s.
Aspergillus fumigatus (n / %)	44 / 25	16 / 41	28 / 21	p<0.05*
Candida albicans (n / %)	81 / 47	24 / 62	57 / 42	p<0.05*

Angegeben in Mittelwert ± Standardabweichung (Range) bzw. Anzahl der Patienten (n) und Prozentzahl.

Die Normwerte des Gesamt-IgE und IgG-Spiegels im Serum sowie der BMI Perzentile finden sich in Tabelle 12 im Anhang

Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Unverträglichkeitsreaktion wurden mittels Mann Whitney test bzw. Fisher´s exact test ermittelt: Signifikanzniveau *= α <0.05, n.s. = nicht signifikant.

Tabelle 8 Antibiotika-Exposition von Patienten mit und ohne Unverträglichkeitsreaktionen

Antibiotika-Substanzklasse	Untersuchungsgruppe (n = 174)	Patienten mit UVR (n = 39)	Patienten ohne UVR (n = 135)	p*
p.o. Cephalosporine	59.5 ± 43.6 (0 – 100.0)	38.0 ± 43.4	65.8 ± 41.8	< 0.01
p.o. Fluorchinolone	7.6 ± 16.4 (0 – 100.0)	15.1 ± 24.3	5.5 ± 12.7	< 0.03
p.o. Cotrimoxazole	14.6 ± 32.4 (0 – 100.0)	15.9 ± 32.2	14.2 ± 32.6	n.s.
p.o. Makrolide	17.4 ± 34.6 (0 – 100.0)	31.8 ± 42.2	13.2 ± 31.0	< 0.01
p.o. Itraconazole	6.0 ± 20.4 (0 – 100.0)	9.7 ± 24.7	4.9 ± 19.0	n.s.
i.v. Carbapeneme	1.8 ± 5.7 (0 – 42.0)	5.6 ± 10.1	0.8 ± 3.0	< 0.03
i.v. Fluorchinolone	1.1 ± 4.8 (0 – 50.0)	1.7 ± 8.4	0.9 ± 3.1	n.s.
i.v. Cephalosporine	3.2 ± 6.2 (0 – 42.0)	6.9 ± 10.0	2.2 ± 4.3	< 0.01
i.v. Aminoglykoside	3.2 ± 6.2 (0 – 42.0)	7.5 ± 10.0	2.0 ± 3.9	< 0.01
*Orale Antibiotika	106.3 ± 49.0 (10.0 – 250.0)	115.0 ± 62.8	103.8 ± 44.2	n.s.
*Inhalative Antibiotika	41.7 ± 39.7 (0 – 200.0)	56.0 ± 38.9	37.7 ± 39.2	< 0.01
*Intravenöse Antibiotika	9.7 ± 19.2 (0 – 126.0)	21.7 ± 32.5	6.2 ± 11.2	< 0.01

Angegeben als Antibiotika-Exposition in % Tagen pro Jahr.

* Addition der verschiedenen oral bzw. inhalativ oder intravenös eingenommenen Substanzklassen inklusive der in der Tabelle nicht einzeln aufgelistete Substanzklassen (sonstige Antibiotika).

Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Unverträglichkeitsreaktion wurden mittels Mann Whitney test bzw. Fisher´s exact test ermittelt: Signifikanzniveau *= α <0.05, n.s. = nicht signifikant.

3.2.7.2 Einfluss oraler Cephalosporin-Exposition

Bei Patienten, die mehr als 50% der Tage pro Jahr orale Cephalosporine einnahmen, kam es signifikant seltener (14%) zu Unverträglichkeitsreaktionen als bei Patienten die weniger Exposition zu oralen Cephalosporinen hatten (51% UVR). Diese Beobachtung lässt sich auch für die Ereignisse darstellen, die als echte Überempfindlichkeitsreaktionen eingestuft wurden. Dabei kam es bei den Patienten, die mehr als 50% der Tage pro Jahr orale Cephalosporine einnahmen, signifikant seltener (7%) zu Überempfindlichkeitsreaktionen als bei Patienten die weniger Exposition zu oralen Cephalosporinen hatten (24% ÜER). Hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit von Toxischen Reaktionen ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen.

Dieser Zusammenhang ließ sich ebenfalls nachweisen, wenn nur die Unverträglichkeitsreaktionen gegen die Substanzklasse der Cephalosporine betrachtet wurden. Bei Patienten, die mehr als 50% der Tage pro Jahr orale Cephalosporine einnahmen, kam es signifikant seltener (2%) zu Unverträglichkeitsreaktionen gegen Cephalosporine als bei Patienten, die weniger Exposition zu oralen Cephalosporinen hatten (12% UVR). Weiterhin zeigten Patienten, die mehr als 50% der Tage pro Jahr orale Cephalosporine einnahmen, signifikant seltener (1%) Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cephalosporine als Patienten, die weniger Exposition zu oralen Cephalosporinen hatten (9% ÜER). Hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit von Toxischen Reaktionen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verglichenen Gruppen.

Tabelle 9 Dauer der Cephalosporin-Exposition und Auftretenshäufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen gegen alle Antibiotika-Substanzklassen

Cephalosporin- exposition (% Tage pro Jahr)	Patienten ohne UVR	Patienten mit UVR		
		UVR	ÜER	TR
0 bis weniger als 50%	49	25 (51%)	12 (24%)	13 (27%)
50 bis 100%	88	12* (14%)	6* (7%)	6* (7%)

Tabelle 10 Dauer der Cephalosporin-Exposition und Auftretenshäufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen gegen Cephalosporine

Cephalosporin- exposition (% Tage pro Jahr)	Patienten ohne UVR auf Cephalosporine	Patienten mit UVR auf Cephalosporine		
		UVR	ÜER	TR
0 bis weniger als 50%	66	8 (12%)	6 (9%)	2 (3%)
50 bis 100%	98	2* (2%)	1* (1%)	1 (1%)

Patienten mit Reaktionen auf Cephalosporine sowie auf andere Substanzklassen wurden als Patienten mit UVR auf Cephalosporine gewertet. Kombinationstherapien, in denen Cephalosporine enthalten waren, wurden als „eigene Substanzklasse“ und nicht als Substanzklasse der Cephalosporine gewertet.

p=Fisher´s exact test. Signifikanzniveau * α <0.05.

4 Diskussion

4.1 Herleitung der Untersuchungsgruppe

Bei dieser retrospektiven Untersuchung sollten Art und Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen aufgrund einer Antibiotika-Anwendung möglichst exakt auf die Wirkstoffgruppe, Anwendungsweise und Anwendungsdauer bezogen werden. Um methodische Fehler bei dem retrospektiven Studienansatz möglichst gering zu halten, wurden die Informationen der beiden Datenquellen aus Akten und Fragebögen miteinander verglichen und ggf. ergänzt. Dabei zeigten sich hinsichtlich der Antibiotika-Exposition der Patienten vielfach abweichende Angaben. Dafür kommen eine häufig kurze und lückenhafte Aktendokumentation, eine ungenaue Erinnerung der Patienten oder eine von der verordneten Therapie abweichende Antibiotika-Einnahme im Sinne einer fehlenden Compliance in Betracht. Um möglichst exakte Daten zu erhalten, wurden alle Patienten mit unstimigen Angaben zur Cephalosporin-Exposition aus der Untersuchung ausgeschlossen.

4.2 Unverträglichkeitsreaktionen

4.2.1 Symptome

In der vorliegenden Untersuchung wurden vielfältige Symptomenkomplexe beobachtet, die sich nach Antibiotika-Exposition an verschiedenen Organsystemen manifestierten. Die häufigsten Manifestationsarten stellten dabei Hautreaktionen sowie gastrointestinale Reaktionen dar. Außerdem traten Fieber und Schüttelfrost, Reizhusten, Heiserkeit, Arthralgien, Tinnitus und Venenreizungen bis hin zum anaphylaktischen Schock auf. Weiterhin wurden Reaktionen wie Schwindel, Haarausfall, Hypoglykämie, Dysgeusie und Photoallergie genannt (siehe Tabelle 15 im Anhang). Auch in der Literatur wird eine große Vielfalt an Unverträglichkeitsreaktionen beschrieben. So reicht das Symptomspektrum von Hautreaktionen, auch kombiniert mit lebensgefährlichen respiratorischen oder kardiovaskulären Symptomen (110), über Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Arthralgien, Myalgien, Eosinophilie, Leberfunktionsstörungen, hämatologische Störungen und Lethargie (73) bis hin zum anaphylakti-

schen Schock (44, 57, 59, 117). Obwohl die Haut das am häufigsten betroffene Organ ist, kann prinzipiell jedes andere Organsystem ebenfalls involviert sein (30). Einige Antibiotika-Substanzklassen beeinträchtigen vor allem bestimmte Organsysteme. So kann zum Beispiel die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure cholestatische Lebererkrankungen auslösen, während Penicilline und Cephalosporine zu Hämolyse und Zytopenien führen können (79). Außerdem werden für diese Substanzklassen Reaktionen wie die Serumkrankheit bzw. „serum-sickness-like reactions (SSLR) (46, 85), das Steven-Johnson-Syndrom und die toxisch epidermale Nekrolyse beschrieben (59).

In der vorliegenden Untersuchung traten 16 Hautreaktionen nach Gabe von Antibiotika auf, wobei sieben Reaktionen mit flüchtigen Exanthenen oder Urtikaria identifiziert werden konnten. Weitere neun Hautreaktionen kennzeichneten sich durch verzögert auftretende und länger als 12 Stunden andauernde Exantheme. Auch in anderen Untersuchungen wird bestätigt, dass Unverträglichkeitsreaktionen vor allem die Haut betreffen (30). Eine prospektive Untersuchung über sechs Monate zeigte zum Beispiel eine Prävalenz von Arzneimittel-assoziierten Hautreaktionen von 3,6 pro 1000 hospitalisierten Patienten. Dabei traten 55% der Reaktionen nach Antibiotika-Exposition auf (24). In einer weiteren Untersuchung von Sullivan beschränkte sich die Mehrzahl der beta-lactam Antibiotika assoziierten Unverträglichkeitsreaktionen ebenfalls auf die Haut, wobei bei 2-10% der Patienten zusätzlich lebensgefährliche respiratorische oder kardiovaskuläre Symptome auftraten. Bei den lebensgefährlichen Unverträglichkeitsreaktionen konnte eine Mortalität von bis zu 9% verzeichnet werden (110). In der vorliegenden Untersuchung waren Begleitreaktionen weitaus häufiger, dafür aber nicht so schwerwiegend. Bei 0,5-10% der Patienten, die Fluorchinolone erhielten, werden ebenfalls Hautreaktionen in der gängigen Literatur beschrieben (39) und auch in der vorliegenden Untersuchung traten vier der die Haut betreffenden Unverträglichkeitsreaktionen nach Fluorchinolongabe auf. Nach Verabreichung von Aminoglykosiden zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung eine Hautreaktion. Allerdings muss dieses Ergebnis mit Vorsicht betrachtet werden, da Aminoglykoside meist in Kombination mit anderen Substanzklassen verabreicht werden. Im beschriebenen Fall wurde das Aminoglykosid in Kombination mit einem Penicillin verabreicht. Trotzdem sind Hautreaktionen nach Gabe von Aminoglykosiden in der Literatur zu finden. So berichteten Earl und Sullivan über einen 15-jährigen CF Patienten, der nach Tobramycin-Exposition generalisierte Urtikaria entwickelte (21).

Acht Unverträglichkeitsreaktionen mit Fieber und Schüttelfrost wurden in der vorliegenden Untersuchung dokumentiert. Bei diesen Reaktionen, die ausnahmslos nach intravenöser Applikation auftraten, waren beta-lactam Antibiotika zusammen mit Aminoglykosiden die häufigsten auslösenden Substanzklassen (siehe Tabelle 6). Alle Unverträglichkeitsreaktionen, die zeitlich nachvollzogen werden konnten, wurden innerhalb von zwei bis 14 Tagen dokumentiert.

Das lebensbedrohliche Ausmaß einer Unverträglichkeitsreaktion bzw. IgE-vermittelter Reaktion vom Soforttyp, der anaphylaktische Schock (siehe Tabelle 15 im Anhang), konnte in unserer Untersuchung bei einem Patienten dokumentiert werden. Diese anaphylaktische Reaktion trat nach intravenöser Zufuhr von Penicillin auf. Im Zusammenhang mit der am zweiten Therapietag sofort nach Antibiotika-Exposition aufgetretenen Schockreaktion wurde ein Exanthem beobachtet. Vom Versuch der Reproduzierbarkeit bzw. einer erneuten Antibiotika-Exposition wurde in diesem Falle abgesehen. Obwohl anaphylaktische Reaktionen theoretisch durch jede Art von Antibiotika ausgelöst werden können, werden am häufigsten beta-lactam Antibiotika-induzierte anaphylaktische Reaktionen beschrieben, wobei die Daten über die Auftretenshäufigkeit zwischen einer von 5000 bis einer von 10000 Antibiotika-Therapien schwanken (51, 52, 94, 112).

In der vorliegenden Untersuchung gingen 16 weitere Unverträglichkeitsreaktionen mit gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Fettstühlen einher. Auch in der Literatur werden solche Reaktionen, die vor allem bei höheren Antibiotika-Dosierungen auftreten, häufig beschrieben. Nach Applikation von Fluorchinolonen sind zum Beispiel hepatische Reaktionen mit Anstieg der Leberenzyme, kardiologische Veränderungen mit Verlängerungen des QT-Intervalls, gastroenterologische und phototoxische Reaktionen bekannt. Weiterhin können zentralnervöse Reaktionen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit bis hin zu psychotischen Reaktionen wie Halluzinationen oder Depression auftreten (35). Sieben Unverträglichkeitsreaktionen in Form von Reizhusten bzw. Heiserkeit traten ausschließlich nach inhalativer Exposition zu Aminoglykosiden und Polypeptiden auf. In der Literatur werden Atemwegsreaktionen meist im Zusammenhang mit anderen Reaktionen wie Urtikaria und Pruritus (103) oder im Rahmen anaphylaktischer Reaktionen beschrieben. Für die inhalative Polypeptid-Therapie bei Patienten mit CF, die gerne zur Behandlung von Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* verwendet wird, lassen sich jedoch Berichte über ein isoliertes Engegefühl und Heiserkeit finden (3).

Arthralgien traten in der vorliegenden Untersuchung nach Fluorchinolon-, Cephalosporin-, Aminoglykosid- und Itraconazol-Exposition auf. In der Literatur finden sich ebenfalls Berichte über das Auftreten von Arthralgien nach Antibiotika-Exposition, wobei diese vor allem mit Fluorchinolonen und Cephalosporinen in Zusammenhang gebracht werden (35, 68). Bei drei Unverträglichkeitsreaktionen wurde Tinnitus als Hauptsymptom beschrieben. Auslösende Substanzklassen reichten dabei von Aminoglykosiden über Makrolide und Carbapeneme, die in zwei Fällen intravenös und einmal oral appliziert wurden. Ototoxische Reaktionen nach Applikation von Antibiotika sind in der Literatur häufig beschrieben. Vor allem bei längerer Therapie mit Aminoglykosiden muss das Risiko ototoxischer Reaktionen mit Tinnitus oder Hörverlust sorgfältig abgewogen werden (37, 104). Über Venenreizungen wurde bei zwei Reaktionen nach intravenöser Applikation einer Kombination von Cephalosporinen und Aminoglykosiden berichtet. Vereinzelt traten weiterhin Photoallergie, Schwindel, Hypoglykämie, Dysgeusie, Haarausfall, Laborveränderung und eine veränderte Wahrnehmung auf, die unter „sonstige Symptome“ zusammengefasst wurden. Auch diese Reaktionen sind aus der gängigen Literatur bekannt und für verschiedene Antibiotika-Substanzklassen beschrieben (1, 34, 43, 64, 71, 73, 95, 120).

Insgesamt ist auffällig, dass in der vorliegenden Untersuchung einige der betroffenen Patienten mehr als einmal mit einer Überempfindlichkeitsreaktion auf verschiedene Antibiotika-Substanzklassen reagiert hatten. Ein „Multiples Allergie Syndrom“ (MAS) ist definiert als Überempfindlichkeitsreaktion auf zwei oder mehr chemisch unterschiedliche Medikamente (28). Diese Kriterien erfüllten in der vorliegenden Untersuchung vier Patienten (2%) (siehe Tabelle 16 im Anhang). Die Überempfindlichkeitsreaktionen auf verschiedene Substanzklassen von Antibiotika stellen ein großes Problem dar. Normalerweise kann bei einer Antibiotika-Überempfindlichkeit ein alternatives Antibiotikum zur Behandlung benutzt werden, was bei multiplen Überempfindlichkeitsreaktionen die Auswahl der Antibiotika sehr einschränkt. Auch in der Literatur sind einzelne Fälle beschrieben, in denen Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen auf mehr als eine Substanzklasse von Medikamenten entwickelten (28, 41, 118). Sullivan et al. beschrieben 1989 erstmalig das MAS (111), wobei Antibiotika die häufigsten Auslöser dieses Syndroms sind (28). Zur Erfassung des Ausmaßes wurden von Kamada et al. 120 Kinder mit der Geschichte von MAS evaluiert. Dabei wurden allergische Reaktionen zu drei verschiedenen Substanzgruppen bei 22 Patienten beschrieben, während bei zwei Patienten sogar Reaktionen auf vier oder mehr Sub-

stanzklassen dokumentiert werden konnten (41). Ebenso berichteten Wills et al. bei sechs Patienten von bis zu drei Überempfindlichkeitsreaktionen pro Patient. Die beschriebenen Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt bereits mindestens 20 intravenöse Therapien erhalten (118). 2003 beschrieben Burrows et al. ebenfalls das MAS bei einer Gruppe erwachsener CF Patienten. In dieser Untersuchung wurden bei 19 Patienten 62 Überempfindlichkeitsreaktionen, also im Mittel 3,3 Überempfindlichkeitsreaktionen pro Patient, dokumentiert. 15 Patienten reagierten dabei auf mehr als ein beta-lactam Antibiotika mit Überempfindlichkeit (14). Earl und Sullivan dokumentierten ein MAS bei einer 15 jährigen CF Patientin, die urtikarielle Hautreaktionen nach Tobramycin, Gentamycin und Cefaclor entwickelte und außerdem auf Ticarcillin mit einem anaphylaktischen Schock reagierte (21). Eine weitere Patientin mit MAS entwickelte nach zuvor bekannter Verträglichkeit von Ciprofloxacin bei erneuter Verabreichung urtikariellen Hautausschlag, gekoppelt mit Fieber, Kopfschmerzen und Erbrechen. Bei dieser Patientin ließen sich vorausgegangene Reaktionen auf Penicillin und Sulfamethoxazoltrimethoprim entdecken (60). Auch bei einer Gruppe von nicht CF Patienten wurden MAS dokumentiert, wobei diese Reaktionen durch Kreuzreaktionen von IgE-Antikörpern zu kleinen Alkyl-Gruppen auf Seitenketten der beta-lactam Antibiotika zustande kamen (7). Demgegenüber dokumentierten Gex-Collet et al. 2005, dass MAS auslösende Medikamente (Antibiotika, Antiepileptika, Corticosteroide, Antidepressiva, Anästhetika) chemisch und in ihrem Metabolismus sehr verschiedenartig sein können. So bestehe kein Beweis für ein durch Kreuzreaktionen bedingtes Zustandekommen des MAS (28). Ergänzend beschrieben Gex-Collet et al. zwei verschiedene Subtypen dieses Syndroms. Das MAS entwickelt sich demnach gegen verschiedene Medikamente, die gleichzeitig verabreicht werden oder äußert sich in einem zweiten Subtyp, wobei sich die verschiedenen Sensibilisierungen aufeinander folgend mit großen Abständen entwickeln können (28). Obwohl das MAS in der Literatur selten beschrieben wird und Unstimmigkeiten über mögliche Zusammenhänge herrschen, darf seine Bedeutung für betroffene Patienten nicht unterschätzt werden. So sollen Patienten mit MAS bei Therapien mit potentiell sensibilisierend wirkenden Zusammensetzungen (siehe oben) aufgrund der hohen Gefahr erneuter Überempfindlichkeitsreaktionen sicher überwacht werden (28).

4.2.2 Diagnostik

Ziel der Diagnostik von Unverträglichkeitsreaktionen auf Antibiotika ist die Identifizierung des verantwortlichen Medikaments und soweit möglich des dahinter stehenden Pathomechanismus (59). Ein wichtiger Bestandteil ist die genaue Anamnese und schriftliche Dokumentation der Reaktion. Dabei sollen Handelsname, Charge, Dosierung und Therapiedauer erfasst werden. Weiterhin sollte die Reaktion hinsichtlich des zeitlichen Ablaufs, den Krankheitserscheinungen sowie der erfolgten Therapie möglichst genau dokumentiert werden (82). Außerdem sind laborchemische Untersuchungen mit Leberfunktion, Kreatinin, Urinstix und Temperaturmessung wünschenswert (86). Zur weiteren Abklärung bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp können verschiedene Hauttests (89) oder In-vitro-Tests sinnvoll sein (72). Dabei sind bei Soforttyp Reaktionen Prick- und Intrakutantests sowie bei Spättyp Reaktionen Epikutantests zur Objektivierung der Überempfindlichkeitsreaktion möglich. Allgemein gilt, dass bei einer positiven Hautreaktion von einer Sensibilisierung des Patienten ausgegangen werden kann, während bei fehlender Hautreaktion eine Sensibilisierung nicht ausgeschlossen werden kann (59). Voraussetzung ist, dass es sich nicht um eine unspezifische irritierende Substanz handelt, die obligat bei allen damit getesteten Patienten Hautreaktionen auslöst. Bei der Durchführung von Hauttests muss allerdings bedacht werden, dass jeder Kontakt mit dem auslösenden Allergen systemische Reaktionen hervorrufen kann und somit nicht ungefährlich für den Patienten ist (82). Der Vorteil der In-vitro-Testungen besteht darin, dass sie keine Gefährdung für den Patienten darstellen und auch retrospektive Analysen tiefgefrorener Serumproben möglich sind (72). Dabei lassen sich zelluläre von serologischen Tests unterscheiden. Zelluläre Tests werden vor allem mit Basophilen und T-Lymphozyten durchgeführt, während bei serologischen Tests spezifisches IgE bestimmt wird (59). Blanca et al. bezeichneten den RAST als eine alternative bzw. komplementäre Methode zu den Hauttests (9), was durch Beobachtungen in weiteren Studien unterstützt wird (31). Eine noch nicht etablierte, neue diagnostische Methode bietet die Messung von Interleukinen, die mit allergischen Reaktionen im Zusammenhang stehen (z.B. IL-4, IL-13 und IFN- γ) (83). Zur Abklärung von Überempfindlichkeitsreaktionen ist der Provokationstest die aussagekräftigste, aber auch risikoreichste diagnostische Methode, die deshalb bei Verdacht auf Arzneimittelreaktionen nur mit äußerst strenger Indikationsstellung durchgeführt werden sollte (82). Ei-

ne solche Indikation besteht, wenn das auslösende Antibiotikum zur Therapie nochmals erforderlich ist. Zur Durchführung sollte ein Abstand von ca. zwei bis maximal 12 Monaten gewählt werden. Werden Reexpositionstests später durchgeführt, so kann es zu einem Abfall der klinischen Reagibilität gekommen sein. Der Patient reagiert dann bei der Provokationstestung nicht, wird aber geboostert und hat bei der nächsten Behandlung in der klinischen Alltagssituation eventuell eine schwere allergische Reaktion. Dieses Abklingen der allergischen Reaktionslage kann für die spätere therapeutische Anwendung der Substanz genutzt werden. Sind Alternativsubstanzen vorhanden und wird auf diese ausgewichen, verringert ein noch längerer Abstand zur Überempfindlichkeitsreaktion die Gefahr einer erneuten Reaktion auf den ursprünglichen Auslöser. Zum Abschluss der allergologischen Diagnostik sollte ein Allergiepass ausgestellt werden, auf dem nicht nur das auslösende Medikament, sondern auch eine Begründung des Befundes (Anamnese, IgE Nachweis, Hauttests, Reexposition) und eventuelle Ausweichpräparate angegeben werden sollten (59).

Zur genaueren Einteilung bzw. zur Planung der weiteren Vorgehensweise nach dem Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen stellen diagnostische Maßnahmen einen entscheidenden Anteil dar und wurden deshalb in der vorliegenden Arbeit kritisch evaluiert. Die diagnostischen Maßnahmen, die in der klinischen Routineversorgung bei Unverträglichkeitsreaktionen ergriffen wurden, wiesen bei dieser Untersuchung in ihrer Dokumentation und einer standardisierten Vorgehensweise große Lücken auf. Grundsätzlich stünden Haut- und In-vitro-Diagnostik sowie Provokationstests als diagnostisches Arsenal zur Verfügung. Für In-vitro-Tests sind allerdings nicht für alle Antibiotika-Substanzklassen kommerzielle Assays etabliert, noch schlechter ist die Situation bei Hauttestsubstanzen. Hier muss in Ermangelung von Testsubstanzen mit Originalpräparaten der Arzneimittel getestet werden, für die häufig kein standardisiertes Vorgehen bekannt ist. Problematisch in der vorliegenden retrospektiven Auswertung ist, dass keine zeitnahe Diagnostik erfolgte und nach längerem Zeitraum zwischen Arzneireaktion und klinischer Diagnostik eine Sensibilisierung nicht mehr nachweisbar sein kann. Bei manchen der schwerkranken Patienten waren weder Haut- noch Reexpositionstests zu vertreten, da das Risiko einer schweren potentiell lebensbedrohlichen allergischen Allgemeinreaktion bei solchen Tests nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

4.2.2.1 Enzym-Allergo-Sorbent Test

Der Vorteil des EAST besteht wie bei jeder In-vitro- Methode darin, dass die Durchführung nicht mit einem Risiko systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen verbunden ist und auch retrospektive Analysen tiefgefrorener Serumproben möglich sind. Zur Abklärung von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Antibiotika stehen zur Routinediagnostik jedoch nur begrenzte Panel klinisch relevanter Allergene zur Verfügung, die Penicillyl G/V, Ampicillin, Amoxicillin und Cefaclor umfassen (72). Für die vorliegende Untersuchung wurden weitere Antigenessays hergestellt und evaluiert, die bisher nicht für die Routinediagnostik zur Verfügung standen (siehe 2.4.2). Dabei ließen sich bei drei von acht Soforttyp-artigen Reaktionen positive Ergebnisse erzielen (EAST Klassen 1 und 2). Eine von neun Spättyp-artigen Reaktionen und eine von acht Immunkomplex-vermittelten bzw. Infekt-allergischen Reaktionen wurde ebenfalls als positiv bewertet (EAST Klasse 1) ebenso wie zwei zu Antibiotika exponierte Patienten ohne anamnestisch stattgehabte Unverträglichkeitsreaktion.

In der gängigen Literatur finden sich einige Berichte zur erfolgreichen Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen mittels RAST bzw. EAST. Moss et al testeten 1982 14 Patienten, die in einer retrospektiven Untersuchung überempfindlich auf Penicilline reagiert hatten. Acht dieser Patienten reagierten im RAST positiv (63). In einer Untersuchung von Qiao et al. zeigten ebenfalls 62,2% der Patienten mit Penicillin-überempfindlichkeit im RAST positive Testergebnisse (83), wobei dieses Ergebnis eine vorausgegangene Erhebung dieser Arbeitsgruppe bestätigte (84). Ferner testeten Manfredi et al. 55 Patienten mit Sofortreaktionen nach Chinolon-Exposition, wobei 30 (54,5%) der Patienten positive Testergebnisse zeigten (58). Eine weitere Untersuchung zur Diagnostik von Sofortreaktionen wurde 2005 von Romano et al. mit 76 Patienten durchgeführt. Hier erzielten 67,1% der Patienten in der ersten Testreihe ein positives Testergebnis, während nach wiederholter Testung der negativen Serumproben sogar bei 74,3% ein positives Ergebnis dokumentiert werden konnte (90).

Für die in der vorliegenden Untersuchung erhaltenen Testergebnisse kommen mehrere Ursachen in Frage. Zum einen wird die Sensitivität und Spezifität des RAST bzw. EAST zwischen 41-95% bzw. 81-100% angegeben (72, 58, 61, 63), so dass prinzipiell nicht alle IgE-vermittelten Reaktionen erfasst werden können. Weiterhin wird für diese Methode die größte Bedeutung der Detektion von inhalativen Allergenen zugeschrieben, während für Nahrungsmittelallergien und Antibiotika-

Unverträglichkeiten Spezifität und Sensitivität deutlich niedriger liegen (98). Ferner ist der Abstand zwischen der Überempfindlichkeitsreaktion und der Blutprobenentnahme für die Aussagekraft des Testergebnisses entscheidend, da der IgE Spiegel im Serum bei Abwesenheit des Allergens abnimmt. Manfredi et al. beschreibt in seiner Untersuchung einen signifikanten Unterschied zwischen den IgE Spiegeln von Patienten bei denen Blut innerhalb von acht Monaten nach der Überempfindlichkeitsreaktion abgenommen wurde, im Gegensatz zu Patienten bei denen die Blutabnahme über acht Monate nach der Reaktion erfolgte (58). Weiterhin ist für 50% der Überempfindlichkeitsreaktionen auf beta-lactam Antibiotika ein Verschwinden spezifischer IgE-Antikörper aus dem Serum nach einem Jahr beschrieben (98). In der vorliegenden Untersuchung variierte der Abstand der Überempfindlichkeitsreaktionen bis zu den Blutentnahmen für die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper von vier Wochen bis zu über 24 Monaten. Für die Reaktionen vom Soforttyp, für die ein positives EAST Ergebnis erwartet wurde, konnten drei Blutentnahmen in den ersten sechs Monaten nach der Überempfindlichkeitsreaktion und weitere zwei Blutentnahmen innerhalb von 12 Monaten durchgeführt werden. Weitere drei Blutentnahmen lagen in über 13 monatigem Abstand zur stattgehabten Reaktion. Allerdings konnten auch bei einigen Patienten, bei denen die Diagnostik innerhalb des beschriebenen Zeitraums abgenommen wurde und ein IgE-Nachweis zu erwarten war, keine IgE-Antikörper nachgewiesen werden (siehe Tabelle 5). Als weiterer Grund für negative RAST bzw. EAST Ergebnisse kommt in Frage, dass einige Patienten schon auf niedrige Levels von spezifischem IgE klinisch reagieren. Diese können nicht von In-vitro-Tests, die nur freies Serum-IgE und nicht zellgebundenes IgE messen, aufgedeckt werden (58). Hier wären zelluläre Tests weiterführend, die ihrerseits aber auch nicht unproblematisch in der Durchführung wie auch Beurteilung sind. So können falsch positive Testergebnisse in zellulären Tests zum Beispiel durch Fluorchinolone verursacht werden (49). Diese Antibiotika haben eine unspezifische Fähigkeit, in hohen Dosen die Histaminausschüttung aus Mastzellen und Basophilen zu induzieren. Im Tierexperiment führte die mehrmalige Applikation der therapeutischen Dosis bei Hunden zu einem hohen Plasma-Histaminspiegel und generalisiertem Hautausschlag (49).

Als weiteren Grund für den fehlenden Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern, die aber mit hoher Wahrscheinlichkeit krankheitsursächlich waren, werden Fälle von transienten Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben. Bei diesen waren IgE-Antikörper nur intermittierend serologisch detektierbar (31). Weiterhin zeigt die Vielzahl der Überempfindlichkeitsreaktionen, dass mehrere Mechanismen bei der Ausprägung beteiligt sind, die eventuell in diesem Test nicht detektiert werden können (18, 77). Moller et al. berichteten 1980 über 16 CF Patienten, die nach Antibiotika-Therapie Urtikaria entwickelten. Bei diesen Patienten wurden ein RAST und verschiedene weitere Tests (Immunoassays, LHR, Prick-Test) durchgeführt, die allesamt negativ waren. Die Autoren schlossen daraus, dass diese Hautreaktionen nicht durch IgE oder IgG vermittelt wurden (61).

Zur Erklärung falsch positiver Testergebnisse lassen sich in der Literatur ebenfalls Ansätze finden. Eine Neigung zu Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis scheint beispielsweise mit dem Vorhandensein spezifischer IgE-Antikörper assoziiert zu sein. So sollen Patienten mit Atopie eine verlängerte Persistenz von Allergenspezifischen IgE-Antikörpern im Serum aufweisen (58). Weiterhin müssen jahreszeitliche Faktoren und das Alter der Patienten ebenfalls beachtet werden (98). Ferner können Komponenten wie der verwendete Puffer oder stabilisierende Agenzien beim Auftreten von positiven Testergebnissen involviert sein (73).

Zusammenfassend schließt also ein fehlender Nachweis von spezifischem IgE im Serum eine Sensibilisierung vom Soforttyp gegen das getestete Allergen nicht aus und kann nur durch klinische Expositionsversuche geklärt werden. Andererseits muss ein positiver Nachweis ebenfalls vorsichtig und im Zusammenhang mit den klinischen Symptomen interpretiert werden (98).

Die in der vorliegenden Untersuchung erhaltenen Ergebnisse des EAST ließen nur vereinzelt Rückschlüsse auf die Ätiologie der beobachteten Unverträglichkeitsreaktionen zu (siehe Tabelle 5). Da zwischen den Unverträglichkeitsreaktionen und der In-vitro-Bestimmung teilweise mehrere Monate lagen, ist der unauffällig Befund möglicherweise dem spontanen Abfall der Antikörper im Lauf der Zeit zu verdanken. Für die Routinediagnostik sollte daher künftig der Test zeitnah zur stattgehabten Unverträglichkeitsreaktion erfolgen und durch eine ausführlichen Anamnese sowie weitere diagnostische Tests (Hauttests und kontrollierte Reexpositionstests) ergänzt werden.

4.2.3 Klassifikation und Reaktionsarten

Die Klassifikation von Unverträglichkeitsreaktionen ist im klinischen Alltag oft schwierig. So erschwerten in der vorliegenden Untersuchung eine unzureichende Dokumentation sowie fehlende zeitnah zur Reaktion vorgenommene methodische Tests zur Diagnostik zugrunde liegender Pathomechanismen eine sichere Einteilung von Unverträglichkeitsreaktionen (siehe 3.2.3). Da die vorliegende retrospektive Erhebung auf Aktenrecherchen und Auswertung von Fragebögen basierte, standen die Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung leider nicht für weiterführende diagnostische Tests zur Verfügung. Die Beurteilung der Reaktionsarten basierte daher auf Aktendokumentationen und anamnestischen Angaben der Patienten, wodurch die Einteilung nicht immer klar erfolgen konnte. Aufgrund der hohen Fallzahl zeigten sich jedoch wiederholt vergleichbare Symptomkonstellationen, so dass ähnliche zugrundeliegende Reaktionsmechanismen angenommen wurden. Diese konnten in Soforttyp-artige und Spättyp-artige Reaktionen, Immunkomplex-vermittelte oder Infektallergische Reaktionen sowie Pharmakologisch-toxische Reaktionen klassifiziert werden. Für die Entwicklung einer für den klinischen Alltag anwendbaren Klassifikation wurden verschiedene in der Literatur beschriebene Einteilungen von Unverträglichkeitsreaktionen betrachtet. Die für diese Untersuchung verwendete Klassifikation wurde in Anlehnung an die Empfehlungen der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) modifiziert und nach vorliegendem Schema (siehe Tabelle 1) eingestuft. Bei 26 Patienten konnte im beschriebenen Zeitraum mindestens eine Pharmakologisch-toxische Reaktion dokumentiert werden. Die häufigsten Manifestationsarten stellten dabei gastrointestinale Symptome dar. Weiterhin wurden Reizhusten, Heiserkeit, Arthralgien, Tinnitus, Venenreizungen, Schwindel, Haarausfall, Hypoglykämie, Dysgeusie und Photoallergie genannt. Ferner traten bei 20 Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Dabei variierte das Erscheinungsbild von Hautreaktionen, Fieber und Schüttelfrost bis zum anaphylaktischen Schock. Den Hauptanteil der Überempfindlichkeitsreaktionen machten neun Spättyp-artige Reaktionen aus, was sich auch mit der gängigen Literatur deckt (81). Dabei ist das klinische Erscheinungsbild variabel, schließt verschiedene Hautveränderungen, Arthralgien, Myalgien, Eosinophilie, erhöhte Leberwerte und hämatologische Veränderungen mit ein (73). Weiterhin traten in der vorliegenden Untersuchung acht Soforttyp-artige Reaktionen sowie acht vermutlich Immunkomplex-vermittelte bzw. Infekt-

allergische Reaktionen auf.

Insbesondere stellte sich die Einordnung der Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich durch Fieber und Schüttelfrost kennzeichneten, schwierig dar. Diese Symptomkonstellation könnte einerseits durch Immunkomplex-vermittelte Reaktionen (SSLR) andererseits durch Infekt-allergische Reaktionen (Jarisch-Herxheimer Reaktion) ausgelöst werden. 1905 beschrieben von Pirquet und Schick die klassische Serumkrankheit. Sie bezeichneten damit eine akute, selbstlimitierende „allergische“ Erkrankung, die durch Immunkomplexe verbunden mit Komplementaktivierung nach der Gabe von heterologem Antitoxinserum entsteht. Die Kardinalsymptome bestehen aus Fieber, Gelenkschwellung, Dermatitis und Lymphknotenschwellung (72). In Anlehnung daran werden Reaktionen, die der klassischen Serumkrankheit in ihrem klinischen Erscheinungsbild ähneln, bei denen aber nicht heterologes Serum als Antigen fungiert, als „serum-sickness-like reactions“ (SSLR) bezeichnet (11). Fieber, Arthralgien und Hautmanifestationen sind auch bei diesen Reaktionen die wichtigsten Symptome (53, 74, 93). Außerdem werden Laborveränderungen wie ein Anstieg der Leberwerte beschrieben. Allerdings ist es schwierig zu verifizieren, ob diese Veränderungen durch die Reaktion selbst ausgelöst werden (85). So könnten Leberenzyme auch einfach als reaktive Transaminitis nach Meropenemgabe ansteigen (69) oder eine Antibiotika-assoziierte hepatische Reaktion darstellen, wie sie zum Beispiel für Ciprofloxacin bekannt ist (55). Typischerweise treten SSLR bei Antibiotika-Gabe nach einem Intervall von acht bis 14 Tagen nach der ersten Exposition mit dem Antibiotikum auf (93), sie können sich aber auch verzögert nach bis zu drei Wochen klinisch manifestieren (4). Bei den auslösenden Antigenen spielen beta-lactam Antibiotika eine wichtige Rolle (11, 66, 93). Von Kelsey wurde eine erhöhte Häufigkeit von SSLR vor allem im Zusammenhang mit der Einnahme von Cefaclor beobachtet (45). King und Geelhoed zeigten ebenfalls in einer 12 monatigen retrospektiven Untersuchung bei Kindern, dass 84,1% der SSLR mit der Gabe von Cefaclor assoziiert waren. Einzelne Reaktionen wurden nach Penicillin-, Amoxicillin- und Cotrimoxazol-Exposition beschrieben (46). Heckbert et al. stellten überdies fest, dass in einer pädiatrischen Population Antibiotika-assoziierte SSLR vor allem nach mehreren vorausgegangenen Behandlungen mit Antibiotika auftraten (32). Diese Beobachtung wurde auch von King und Geelhoed beschrieben, wobei bei 17 von 32 Kindern eine vorausgegangene Behandlung mit dem später auslösenden Antibiotikum Cefaclor stattgefunden hatte. Die Anzahl der vorausgegangenen Cefaclor-Expositionen vari-

ierte dabei zwischen einer bis 15 Behandlungen (46). Drei Patienten erhielten nach ihrer SSLR eine erneute Therapie mit Cefaclor. Dabei wurde das Antibiotikum bei einem Kind ohne Probleme toleriert, während zwei Patienten erneut mit einer SSLR reagierten (46). Auch in anderen Erhebungen werden Verträglichkeiten von anderen Cephalosporinen nach einer Cefaclor SSLR beschrieben (2, 114), wobei Reynolds über 10 Patienten mit Verträglichkeit von beta-lactam Antibiotika bei Reexposition nach SSLR berichtet (88). Schretlen-Doherty und Troutman beschrieben 1995 eine Falluntersuchung eines 18 jährigen CF Patienten, der unmittelbar nach der dritten Dosis einer intravenösen Tobramycin-Therapie Symptome entwickelte. Dabei wurde auf der Seite des Portsystems der Arm blass und der Patient litt an Urtikaria und Pruritus begleitet von Schüttelfrost. Vier Jahre zuvor hatte der Patient nach intravenöser Tobramycin-Gabe dieselbe Symptomatik im Zusammenhang mit Atemnot erlebt. Daraufhin wurde der Patient mit inhalativem Tobramycin desensibilisiert und erhielt danach Tobramycin wieder ohne Zwischenfälle (103). Die Herxheimer-Reaktion wird im Gegensatz dazu als eine bis zu mehreren Tagen andauernde Reaktion des Körpers auf Endotoxine, die durch den therapiebedingten Zerfall einer großen Menge von Erregern entstehen und zur Freisetzung von Entzündungsbotenstoffen führen, definiert. Die Bezeichnung geht auf Adolf Jarisch Senior (1850-1902) und Karl Herxheimer (1861-1942) zurück, wobei die erste Beobachtung der unten genannten Symptome nach der Behandlung einer Syphilis auftrat. Typisch sind plötzlich auftretendes Fieber, Schüttelfrost sowie eine Verschlimmerung der Symptome der ursprünglichen Infektionskrankheit. Nach Beginn einer effektiven Antibiotika-Behandlung kann es im Rahmen einer Herxheimer-Reaktion zu einer Gefäßverengung mit Blutdruckanstieg, Blässe und Schüttelfrost kommen. Weiterhin können diese Reaktionen mit Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit einhergehen.

In der gängigen Literatur lassen sich ebenfalls Schwierigkeiten bei der Differenzierung von Unverträglichkeitsreaktionen finden (48, 87). Nach Angaben der WHO werden allergische Reaktionen auf Arzneimittel mit Idiosynkrasien, pharmakologischen und toxikologischen Mechanismen sowie Arzneimittelinteraktionen in die Definition „unerwünschter Arzneimittelwirkungen“ (UAW) eingeschlossen. Die WHO definiert dabei eine UAW als „jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, die auf die Einnahme eines Arzneimittels zurückgeführt werden kann und welche in Dosierungen auftritt, die beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose, Therapie oder zur Modifikati-

on physiologischer Funktionen üblich sind“. Die European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) empfiehlt im Gegensatz dazu eine genauere Abgrenzung von immunologisch bedingten Überempfindlichkeitsreaktionen zu Arzneimittelintoleranzen. Dabei sollen ausschließlich die immunologisch bedingten Überempfindlichkeitsreaktionen als „Allergien“ bezeichnet werden, während Arzneimittelintoleranzen eine eigene Krankheitsentität bilden. Ein einfaches gedankliches Gerüst stellt die Unterteilung der Vielfalt von allergischen Reaktionen nach Coombs und Gell dar (siehe 1.2.) (48, 72). Es handelt sich hierbei um eine simplifizierte Untergliederung, die den komplexen immunregulatorischen Reaktionsabläufen allerdings nur bedingt gerecht wird (87). Bei dieser Einteilung ist zu berücksichtigen, dass ein einzelner Reaktionstyp selten bei einem Individuum zu beobachten bzw. definitiv zu diagnostizieren ist und dass die aufgeführten Reaktionstypen lediglich eine Anfangsphase von Primärreaktionen darstellen, auf die meist eine Kaskade von sekundären Reaktionen folgt. Trotz allen Versuchen einer sinnvollen Einordnung und Differenzierung von „echten“ Überempfindlichkeitsreaktionen und Toxischen Reaktionen zeigen sich auch im klinischen Alltag Schwierigkeiten. So wurden in einer prospektiven Untersuchung von Bouwmeester et al. 1591 Krankenakten von Kindern bis 18 Jahren mit mindestens einer dokumentierten Reaktion auf verschiedene Medikamente evaluiert. Dabei wurden 186 Reaktionen betrachtet und 14 % als „echte“ Überempfindlichkeitsreaktionen, 55% als „nicht eindeutig einzuordnen“ und 31% als „inkorrekt eingeordnet und dokumentiert“ eingestuft. Ein Großteil der als inkorrekt eingestuften Reaktionen konnte dann nach Rücksprache und Reevaluation mit den betreuenden Ärzten aus den Patientenakten gestrichen werden (10). Von Pilzer et al. wurden ebenfalls Akte dokumentationen über Unverträglichkeitsreaktionen an einer Universitätsklinik in Zusammenarbeit mit Pharmakologen reevaluiert. Auffallend war, dass über 80% der beschriebenen Reaktionen als echte Überempfindlichkeitsreaktionen eingestuft werden konnten. Im Gegensatz dazu fanden sich bei 9% der Patienten inkorrekte Dokumentationen über die stattgehabte Reaktion. Dadurch konnte in dieser Erhebung bei vier Patienten das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion und bei fünf Patienten das Ausweichen auf ein teureres und weniger geeignetes Präparat verhindert werden. Eine ähnliche Beobachtung wurde in einer neueren Untersuchung in Ohio gemacht. Dabei zeigten sich bei 22% der 100 genauer befragten Patienten große Diskrepanzen zwischen verbalen Aussagen und Akte dokumentationen. Nur 78% der berichteten Reaktionen auf Antibiotika konnten nach Reevaluation als Überemp-

findlichkeitsreaktionen eingestuft werden (56). Aufgrund der in den Studien beobachteten hohen Diskrepanz zwischen dokumentierten und „echten“ Überempfindlichkeitsreaktionen sollte für den klinischen Alltag unbedingt eine klare Definition, Dokumentation und ggf. Reevaluation mit den Kollegen der Pharmakologie angestrebt werden. Zum einen können so das Wohl und der Schutz der Patienten verbessert, zum anderen durch den Verzicht unnötiger teurer Ausweichpräparate Kosten eingespart werden. Weiterhin können durch sinnvolle Vermeidung von Medikamenten zusätzliche stationäre Aufenthalte verhindert werden (78).

4.2.4 Auslösende Substanzgruppen

Die Mehrzahl der Unverträglichkeitsreaktionen in der vorliegenden Untersuchung trat nach Exposition zu Cephalosporinen, Aminoglykosiden und Fluorchinolonen auf (siehe 3.2.5). Die Verabreichung von Kombinationstherapien aus mehreren Antibiotika-Substanzklassen zur Behandlung der CF stellte eine Schwierigkeit im Rahmen der Datenauswertung dar. Aufgrund der limitierten Möglichkeiten von Aktenrecherche und Fragebögen konnte das reaktionsauslösende Antibiotikum in 14 Fällen nicht genau identifiziert werden. Zur exakten Datenbestimmung wurden aus diesem Grund die jeweiligen Antibiotika-Kombinationen als eigene Substanzklasse betrachtet. Die beschriebene Häufung von Unverträglichkeitsreaktionen auf die Substanzgruppe der Cephalosporine, Aminoglykoside und Fluorchinolone lässt sich unter anderem durch den hohen Einsatz dieser Antibiotika in der Therapie der CF Patienten erklären (siehe 3.2.7.1). Da sich die Antibiotika-Therapie nach dem vorliegenden Erregerspektrum richtet, können sich die bei CF Patienten verwendeten Antibiotika von denen der Normalbevölkerung unterscheiden. So erfordern bei CF Patienten meist pulmonale Infektionen eine pseudomonaswirksame antibiotische Therapie (115), während in der Normalbevölkerung Antibiotika aus verschiedenen Gründen verabreicht werden und andere Erreger eine Rolle spielen. In der gängigen Literatur wird beschrieben, dass beta-lactam Antibiotika die häufigsten Auslöser von Überempfindlichkeitsreaktionen sind (8). Dabei hängt das jeweilige Risiko davon ab, welches beta-lactam Agens benutzt wird. Überempfindlichkeitsreaktionen nach Penicillin-Exposition reichen dabei von leichten Hautreaktionen über anaphylaktische Schockreaktionen bis hin zum Tod (83). Die Prävalenz allergischer Reaktionen nach beta-lactam-Exposition beträgt in der Normalbevölkerung 1-10%, bei Patienten mit CF wird sogar von bis zu 33% be-

richtet (81). Mehrere Untersuchungen belegen, dass Penicilline häufiger Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen als Cephalosporine (23, 47, 81, 109, 118). Saxon et al. berichten über eine Auftretenshäufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen im Bezug auf die Exposition auf Penicillin von 4,5%, auf Ampicillin 9,5% und 1-2% nach Cephalosporingabe (99). Dies bestätigen Ramesh et al. mit einer Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen von 2-3% nach Cephalosporin-Exposition (86). Demgegenüber wurde 1998 von Wills ein hohes allergenes Potential für Ceftazidim dokumentiert. In seiner Erhebung reagierten 29% der mit Ceftazidim behandelten CF Patienten überempfindlich (118). In einer neueren Arbeit von Burrows et al. traten bei 36% von insgesamt 150 CF Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber einem oder mehreren beta-lactam Antibiotika auf. Dabei folgten die meisten Reaktionen auf Verabreichung von Penicillinen und Cephalosporinen, gefolgt von Carbapenemen (13). Die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbapeneme wird in der Literatur nur selten beschrieben und ist dabei sehr variabel (8, 47, 81). Über Kreuzreaktionen zwischen Penicillinen und Cephalosporinen, die durch die Ähnlichkeiten der beta-lactam Ketten zustande kommen sollen, existieren ebenfalls verschiedene und sehr variable Daten (20, 31). Im Gegensatz zu genannten Untersuchungen traten in der vorliegenden Erhebung die meisten Unverträglichkeitsreaktionen sowie Überempfindlichkeitsreaktionen nach Gabe von Cephalosporinen und nicht nach Penicillin-Exposition auf (siehe Tabelle 6). Diese Diskrepanz kann durch die sehr viel häufigere Einnahme von Cephalosporinen in dieser Gruppe von Untersuchungspatienten erklärt werden. Nur zwei Unverträglichkeitsreaktionen traten in der vorliegenden Untersuchung nach Carbapenem-Exposition auf, wobei in einem Fall eine Kombinationstherapie aus Carbapenem und einem Aminoglykosid verabreicht wurde und das auslösende Agens somit nicht sicher der Gruppe der Carbapeneme zugeordnet werden kann.

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Aminoglykoside werden in der Literatur im Allgemeinen als selten beschrieben, sind aber möglicherweise doch häufiger als bisher vermutet (8). Vor allem bei der Gruppe von CF Patienten können Aminoglykoside ein Problem darstellen, da sie für die Kombinationstherapie gegen Pseudomonaden häufig benötigt und angewandt werden. Dabei wird meist Tobramycin als das Aminoglykosid der Wahl zur synergistischen Behandlung solcher Exazerbationen verwendet (115). In der vorliegenden Untersuchung traten 18 Reaktionen nach Aminoglykosid-Exposition auf, wobei davon nur vier Reaktionen als Überempfindlichkeitsreaktionen

und der Großteil als Pharmakologisch-toxische Reaktionen eingestuft wurden (siehe Tabelle 6). Ebenfalls muss beachtet werden, dass Aminoglykoside in nur neun Fällen als definitive Reaktionsauslöser evaluiert werden konnten, während weitere neun Reaktionen nach Kombinationstherapien aus Aminoglykosiden und einer weiteren Antibiotika-Substanzklasse auftraten. Earl und Sullivan berichteten über einen 15-jährigen CF Patienten, der nachdem er Tobramycin über Jahre vertragen hatte, plötzlich generalisierte Urtikaria entwickelte (21). 1995 beschrieben Schretlen-Doherty und Troutman einen 18 jährigen CF Patienten, der unmittelbar nach der dritten Dosis einer intravenösen Tobramycin-Therapie Symptome entwickelte. Dabei wurde auf der Seite des Portsystems der Arm blass und der Patient litt an Urtikaria und Pruritus begleitet von Schüttelfrost (103). Fieber und Schüttelfrost wurden in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls bei drei Reaktionen in Assoziation mit Aminoglykosiden beobachtet. Über die Kreuzreaktivität zwischen Aminoglykosiden gibt es unterschiedliche Berichte (97, 102). Eine Hypersensibilität gegen ein Aminoglykosid führt jedoch mit einer Wahrscheinlichkeit von 20% bis über 50% zu einer Hypersensibilität gegen mindestens ein weiteres Aminoglykosid (26, 101).

Nach Einnahme von Fluorchinolonen werden Überempfindlichkeitsreaktionen im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung in der gängigen Literatur selten beschrieben. Die Auftretenshäufigkeit schwankt dabei zwischen 0,4-2% (5), wobei in den letzten Jahren eine ansteigende Frequenz beobachtet wurde (58). Klinische Manifestationen reichen von Juckreiz, Urtikaria und Angioödem, Nephritis und Serum-Krankheit bis hin zum anaphylaktischen Schock (6, 15, 27, 50). Unverträglichkeitsreaktionen, welche die Haut betreffen, wurden bei 0,5-10% der Patienten, die Fluorchinolone erhielten, beschrieben (39). In der vorliegenden Untersuchung traten nach Fluorchinolongabe ebenfalls vier Hautreaktionen im Sinne von Exanthenen auf. Weiterhin stellt die Photosensibilität ein altbekanntes und unter CF Patienten sehr verbreitetes Problem der Fluorchinolonbehandlung dar (12, 38). Von Burdge et al. wird vermutet, dass bei CF Patienten ein Risiko von über 50% besteht, eine Ciprofloxacin-assoziierte phototoxische Reaktion zu entwickeln (12). Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde eine phototoxische Reaktion erfasst, die mit einer Fluorchinolonthherapie assoziiert war. Ebenso zählen Arthralgien zu den häufigen Komplikationen der Fluorchinolone. So berichtete Miller et al. bei zwei CF Patienten über Gelenkbeschwerden, die sich nach Absetzen des Arzneimittels wieder legten. Bei diesen Patienten wurde allerdings nicht evaluiert, ob die Symptome bei erneuter Therapie mit Fluorchinolo-

nen wiederkehrten (60). Passend zu dieser Dokumentation traten in der vorliegenden Untersuchung zwei Reaktionen mit dem Hauptsymptom Gelenkbeschwerden nach Gabe von Fluorchinolonen auf. Bei zwei pädiatrischen CF Patienten wurden in der Literatur nach Ciprofloxacin-Exposition anaphylaktische Reaktionen beschrieben, wobei in unserer Erhebung keine anaphylaktische Reaktion mit dieser Substanzklasse assoziiert werden konnte. Einer dieser beschriebenen Patienten entwickelte eine Stunde nach seiner ersten Exposition zu Ciprofloxacin generalisierten Pruritus, Urtikaria, Angioödeme und Atemnot ohne ähnliche Reaktionen in der Vorgeschichte zu haben. Eine andere Patientin entwickelte, nachdem sie Ciprofloxacin für sechs Monate vertragen hatte, eine halbe Stunde nach der erneuten Verabreichung von Ciprofloxacin urtikariellen Hautausschlag, gekoppelt mit Fieber, Kopfschmerzen und Erbrechen. Bei dieser Patientin fanden sich vorausgegangene Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicillin und Sulfamethoxazoltrimethoprim (60). Kreuzreaktionen zwischen Chinolonen wurden in verschiedenen Untersuchungen publiziert. Da ein hoher Grad an Kreuzreaktionen beschrieben wurde, sollten nach einer Überempfindlichkeitsreaktion auf diese Substanzgruppe alle Fluorchinolone vermieden werden (12, 29, 58).

Über die Prävalenz von Unverträglichkeitsreaktionen auf Makrolide bei CF Patienten gibt es nur wenige Daten, wobei durchaus Unverträglichkeitsreaktionen nach Makrolid-Exposition beschrieben wurden (89). Allerdings wurde z.B. für Azithromycin in drei randomisierten, doppelblinden und Placebo kontrollierten Untersuchungen keine erhöhte Inzidenz von allergischen Reaktionen gegenüber einem Placebo nachgewiesen (22, 96). Obwohl IgE-vermittelte Reaktionen bei der Substanzklasse der Makrolide für gewöhnlich nicht auftreten, müssen Antibiotika-Therapien mit Erythromycin häufig aufgrund gastrointestinaler Beschwerden abgebrochen werden. Auch in der vorliegenden Untersuchung wurden vier gastrointestinale Reaktionen nach Makrolid-Gabe dokumentiert, wobei eine Reaktion nach Kombination mit einer weiteren Antibiotika-Substanzklasse zustande kam.

4.2.5 Applikationsarten im Zusammenhang mit Unverträglichkeitsreaktionen

Einen wichtigen Faktor für das Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen stellt die Art der Darreichungsform des Antibiotikums dar. In der vorliegenden Untersuchung folgten 23 Unverträglichkeitsreaktionen (35%) auf orale Antibiotika-Exposition, wäh-

rend 21 Unverträglichkeitsreaktionen (32%) auf intravenöse Applikation und acht (12%) auf inhalative Applikation folgten. Unter Einbeziehung der Expositionsdaten zeigte sich aber eine andere Verteilung der auslösenden Applikationsarten. Ausgehend von 65 zu intravenösen Antibiotika exponierten Patienten ergab sich eine Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen auf die intravenöse Applikationsart von 28% der exponierten Patienten. Demgegenüber zeigten sich bei 10% der Patienten mit oraler Antibiotika-Einnahme Unverträglichkeitsreaktionen auf orale Applikation und bei 5% der Patienten mit inhalativer Exposition auf inhalative Antibiotika-Gabe (siehe 3.2.6). Aufgeschlüsselt für die wichtige Gruppe der Überempfindlichkeitsreaktionen traten Reaktionen vom Soforttyp häufig nach intravenöser, die Reaktionen vom Spättyp eher nach oraler Antibiotika-Exposition auf. Alle vermutlich Zellvermittelten bzw. Infekt-allergischen Reaktionen traten ebenfalls nach intravenöser Antibiotika-Applikation auf. Diese Verteilung von Unverträglichkeitsreaktionen auf die verschiedenen Applikationsarten entspricht den erwarteten Ergebnissen, da gerade für die intravenöse Antibiotika-Applikation eine hohe Sensibilisierungsrate bekannt ist (86, 118). So wird auch in der Literatur die intravenöse Verabreichung als die am höchsten allergen wirkende Applikationsart beschrieben (86, 118). Wills et al. dokumentierten, dass 33% der mit intravenöser Therapie behandelten Patienten eine Überempfindlichkeitsreaktion entwickelten. Dabei folgten auf 9,5% der intravenösen Therapien Überempfindlichkeitsreaktionen (118). Auf orale Antibiotika-Therapie folgte in Wills' Untersuchung bei 15% der so behandelten Patienten eine Überempfindlichkeitsreaktion. Weiterhin sollen Antibiotika nach inhalativer Applikation weniger Überempfindlichkeitsreaktionen begünstigten als gleiche Antibiotika-Substanzklassen nach parenteraler Verabreichung (118).

4.2.6 Assoziierte Faktoren

4.2.6.1 Alter, Krankheitsstatus und Antibiotika-Exposition

In die vorliegende Untersuchung wurden insgesamt 174 CF Patienten eingeschlossen. Jeweils etwa die Hälfte der Patienten waren mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylokokkus aureus*, *Aspergillus fumigatus* oder *Candida albicans* besiedelt. Die in der vorliegenden Auswertung gefundenen Keime werden als häufige Problemkeime bei CF Patienten beschrieben. Dabei spielt besonders die

zunehmende Resistenzlage der Erreger eine entscheidende Rolle bei der Betreuung der Patienten, so dass die individuelle antibiotische Therapie genau eruiert und nach In-vitro-Sensitivität der Erreger, Verträglichkeit der Antibiotika und aktuellen Erkenntnissen aus der medizinischen Forschung geplant werden muss (19). Unterschiede zwischen den Patienten mit versus Patienten ohne Unverträglichkeitsreaktion zeigten sich vor allem im Alter, den BMI Perzentilen, den Lungenfunktionsparametern und der aktuellen Keimbesiedelung der Patienten, wobei die Patienten mit stattgehabter Unverträglichkeitsreaktion älter waren, einen niedrigeren BMI, schlechtere Lungenfunktionsdaten sowie eine höhere Keimbesiedelung aufwiesen. Die genannten Faktoren führen plausibel über eine erhöhte kumulative Antibiotika-Exposition zum vermehrten Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen. Die IgE-Serumkonzentration sowie das Geschlecht der Patienten hatten in der vorliegenden Untersuchung keinen Einfluss auf das Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen, was in der gängigen Literatur bestätigt werden konnte (13).

Bei Patienten mit CF ist oftmals eine häufig wiederholte und dauerhafte antibiotische Therapie zur Bekämpfung der chronischen endobronchialen Infektionen nötig. Dabei kommen vor allem orale bzw. inhalative Antibiotika zum Einsatz. Weiterhin wird diese Therapieform bei Exazerbationen durch Zyklen intravenöser Antibiotika-Therapie ergänzt (86). Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine hohe Antibiotika-Exposition, so dass die hier untersuchten Patienten in zu erwartender Weise intensiv gegenüber Antibiotika exponiert waren. Die deutlich höhere Antibiotika-Exposition der CF Patienten gegenüber der Normalbevölkerung lässt sich durch verschiedene Veröffentlichungen bestätigen (62, 73, 86). In der gängigen Literatur findet sich bisher jedoch keine Übersicht zu genauen Daten über die Antibiotika-Einnahme bei CF Patienten, so dass diese in der vorliegenden Arbeit an einem großen Patientenkollektiv genau evaluiert wurde. Die häufige orale sowie intravenöse Anwendung von Cephalosporinen in der Untersuchungsgruppe kann durch ihre große therapeutische Breite, ihre selektive bakterizide Wirkungsweise sowie die Wirksamkeit gegen Staphylokokken und *Pseudomonas aeruginosa* erklärt werden. Aminoglykoside mit bakterizider Wirkung auf proliferierende und ruhende Erreger stellen unverzichtbare Kombinationspartner bei der Therapie lebensbedrohlicher Infektionen dar und zeichnen sich ebenfalls durch eine gute Aktivität gegen Pseudomonaden aus. Makrolide spielen aufgrund ihres Wirkumsspektrums bei Atemwegsinfektionen und atypischen Pneumonien in der oralen Anwendung ebenfalls eine wichtige Rolle. Orale sowie

intravenöse Fluorchinolone können aufgrund der hohen antibakteriellen Aktivität vielseitig eingesetzt werden, die Indikation muss aber im Kindesalter aufgrund fraglicher Knorpelschädigung sorgfältig geprüft werden. Weiterhin werden orale Cotrimoxazole bei einem breiten Wirkungsspektrum auf grampositive und gramnegative Kokken sowie gramnegative Stäbchen gerne eingesetzt. Carbapeneme zeigen ebenfalls ein sehr breites Wirkungsspektrum und galten bisher als Reserveantibiotika. Sie spielen aber bei CF Patienten zunehmend schon zur Initialtherapie schwerer Infektionen eine entscheidende Rolle.

Die in der vorliegenden Untersuchung erarbeiteten prädisponierenden Faktoren für das Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen konnten in der Literatur bestätigt und ergänzt werden. Eine sinnvolle Gliederung ist in arzneimittelbezogene, patientenabhängige und infektionsbezogene Faktoren (59) möglich. Dabei spielen an arzneimittelbezogenen Faktoren vor allem eine hohe Antibiotika-Exposition (118) sowie eine hohe Anzahl an Antibiotika-Therapien (47) eine wichtige Rolle. Außerdem ist die Applikationsart des auslösenden Medikaments (118) von zentraler Bedeutung, wobei die intravenöse Verabreichung am stärksten allergen wirkt. Weitere Faktoren sind die Fähigkeit der Medikamente, Metabolite und Begleitstoffe an Makromoleküle zu binden und immunologische Effektormechanismen zu aktivieren (59) sowie chemische Ähnlichkeiten zu Substanzen, gegen die der Patient bereits sensibilisiert ist (106). Zu den patientenabhängigen Faktoren zählen zunehmendes Alter, schlechtere Lungenfunktion, Kolonisation mit Pseudomonaden und pulmonale Exazerbationen. Diese Faktoren begünstigen über eine zunehmende Antibiotika-Exposition ebenfalls das Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen (13, 47, 62, 80, 116, 118). Weiterhin spielen das MAS, genetische Faktoren, Acetylierung, HLA-Assoziation und familiäre Arzneimittelallergien sowie Atopie eine wichtige Rolle (59, 116). Endotoxine, Superantigene, zytokinartige Faktoren, Modulation der Komplement-Aktivierung sowie der Einfluss auf Effektorsysteme haben als infektionsbezogene Faktoren Bedeutung (59).

4.2.6.2 Einfluss oraler Cephalosporin-Exposition

Eine regelmäßige orale Cephalosporin-Einnahme (50% Tage pro Jahr) senkte in der vorliegenden Untersuchung das Risiko für das Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cephalosporine signifikant. Diese Beobachtung lässt sich ebenfalls auf Reaktionen nach Applikation anderer Antibiotika-

Substanzklassen übertragen (siehe Tabelle 9, Tabelle 10).

Dieses Phänomen wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Erklärung findet sich in der aufgestellten Hypothese, dass die dauerhafte orale Cephalosporin-Einnahme zu einer Toleranzinduktion auf Cephalosporine führt. Da für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen ein immunologisch-vermittelter Pathomechanismus angenommen wird, kann die überschüssige Reaktion des Immunsystems auf das entsprechende Allergen herabgeregelt werden. Durch die wiederholte bzw. dauerhafte Exposition mit dem Allergen kann ein Isotypenswitch in den Antikörperproduzierenden B-Zellen von IgE zu IgG erreicht werden. Durch IgG wird eine zellvermittelte Aktivität des Immunsystems induziert, wie sie für die Abwehr von Bakterien üblich ist. Auf diese Weise werden die Allergene erkannt und abgeräumt, bevor sie IgE binden und zu allergischen Beschwerden führen können. Weiterhin werden zu Gunsten der entsprechenden IgG- weniger IgE-Antikörper produziert (40, 119). Diese Art von Hyposensibilisierungen sind in der gängigen Literatur neben Wespengift auch für Medikamente, insbesondere Antibiotika, beschrieben (14, 108, 113, 119). Sie werden vor allem angewandt, wenn zur spezifischen Therapie von Infektionen aufgrund der gegebenen Resistenzlage die Verabreichung einer speziellen Substanzklasse unabdingbar ist, bei vorausgegangener Applikation jedoch Überempfindlichkeitsreaktionen auftraten. Schon 1987 konnten erfolgreiche Hyposensibilisierungen für Penicilline durchgeführt werden (108). Weiterhin wurden von Burrows et al. bei einer Gruppe erwachsener CF Patienten 76% erfolgreiche Hyposensibilisierungen für verschiedene Substanzklassen beschrieben (14). In einer weiteren Studie konnten ebenfalls für verschiedene Antibiotika-Substanzgruppen 75% erfolgreiche Hyposensibilisierungen verzeichnet werden. In einem Großteil der Fälle, bei denen die Hyposensibilisierungsversuche dieser Untersuchung erfolglos blieben, schienen retrospektiv nicht-IgE-vermittelte Pathomechanismen eine Rolle zu spielen (113). Für das Management von Unverträglichkeitsreaktionen im klinischen Alltag ergibt sich aus den oben genannten Ergebnissen ein klarer Vorteil einer oralen Cephalosporin-Dauertherapie im Gegensatz zur sporadischen Gabe.

4.2.7 Therapie

Für Unverträglichkeitsreaktionen nach Antibiotika-Exposition existieren verschiedene Therapiemöglichkeiten. Unterschieden wird in die Akutversorgung, d.h. die sympto-

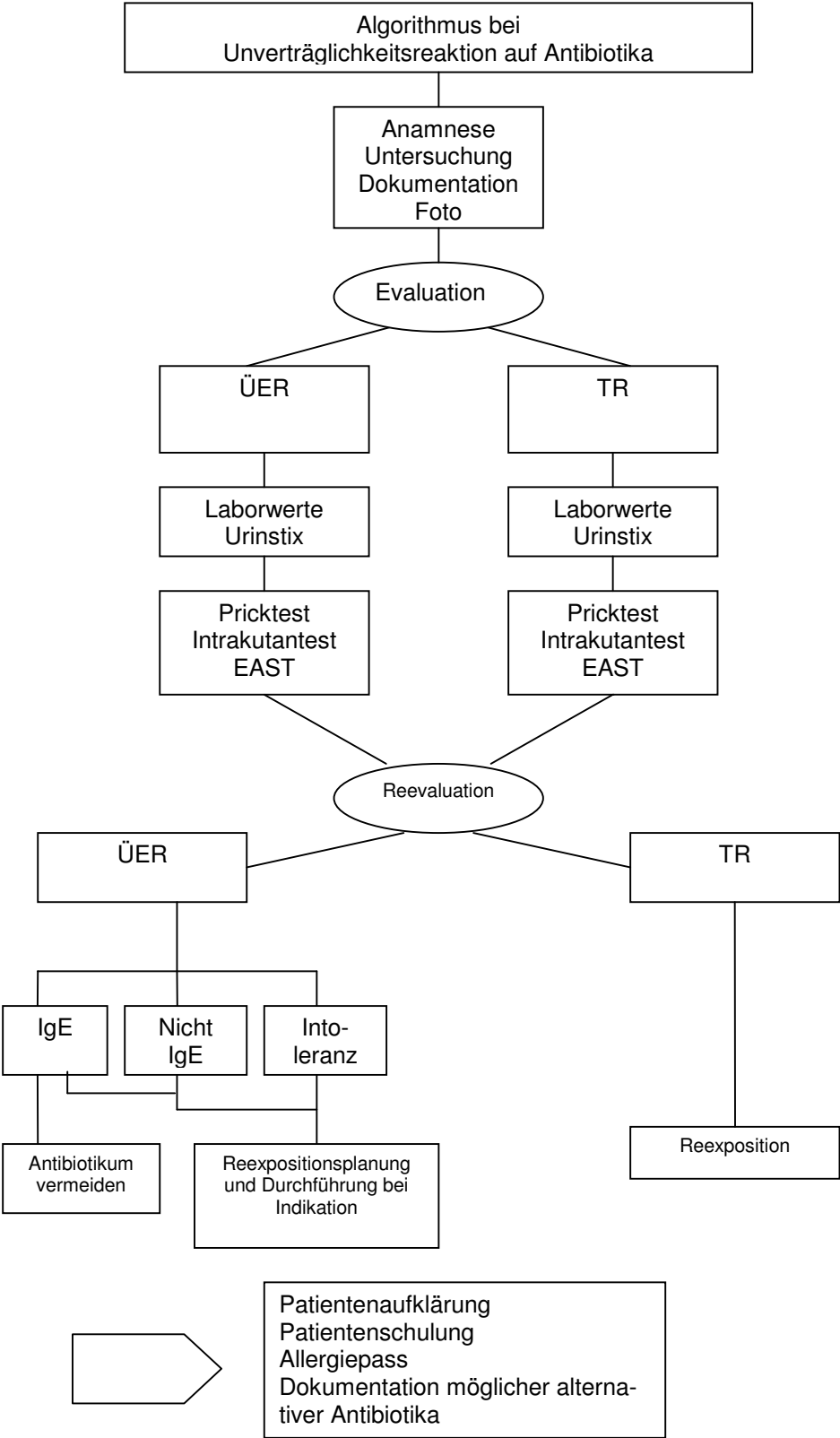
matische Versorgung und das langfristige Konsequenzen. Dabei reicht das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten von Volumensubstitution über Applikation von systemischen Steroiden und Betamimetika bis zu Adrenalin nach den Regeln der Notfallmedizin (54, 65, 82, 105). Oft wird in der medizinischen Literatur die Meidung derjenigen Antibiotika, die nicht vertragen wurden, als die zumeist einzige mögliche Maßnahme zur Prävention weiterer Beschwerden beschrieben. In der vorliegenden Untersuchung war die symptomatische Therapie nur bei wenigen Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen dokumentiert (siehe 3.2.4). Das kann zum einen daran liegen, dass bei vielen Unverträglichkeitsreaktionen auf eine spezifische Therapie verzichtet wurde, weiterhin gab es für die Vorgehensweise nach dem Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen keinen allgemeingültigen Algorithmus. Zudem wird die Aktendokumentation auch bei stattgehabter Therapie oft vernachlässigt und Therapieformen sowie deren Ansprechen nur ungenügend beschrieben. Für die Patienten der Christiane-Herzog Ambulanz wurde eigens ein Merkblatt zum Vorgehen bei Antibiotika-Unverträglichkeiten erstellt, das mit individueller Dosierung der Notfallmedikamente an die Patienten ausgehändigt wird. Dabei wird als erste Maßnahme die Zufuhr des Antibiotikums gestoppt. Weiterhin sollen bei Atembeschwerden Inhalationen mit Sul-tanol durchgeführt werden. Im nächsten Schritt werden intravenös Fenistil und Solu-Decortin verabreicht, bei ausbleibender Besserung kann die Therapie durch Supra-renin intensiviert werden (siehe Schriftstück 4 im Anhang).

4.3 Ausblick

Bei der Auswertung der retrospektiv erhobenen Daten zu Unverträglichkeitsreaktionen stellte das Fehlen methodischer klinischer und laborexperimenteller Tests zur Diagnostik zugrunde liegender Pathomechanismen ein Problem dar. Um die stattgehabte Reaktionsart differenzierter zu erfassen, sollte eine ausführliche (Hauttests, EAST, Reexpositionstest) und vor allem zur Unverträglichkeitsreaktion zeitnahe Diagnostik durchgeführt werden. Um in Zukunft die behandelnden Ärzte im klinischen Alltag zum standardisierten Vorgehen bei Verdacht auf eine Unverträglichkeitsreaktion anzuleiten und das Fehlen wichtiger diagnostischer Maßnahmen zu verhindern (siehe 4.2.2), wurde in der vorliegenden Arbeit ein Algorithmus zur Beurteilung von Unverträglichkeitsreaktionen erarbeitet. In diesem Leitfaden stehen eine genaue Dokumentation sowie die methodische Verifizierung der aufgetretenen Reaktionen mit-

tels Hauttests im Vordergrund (siehe Schriftstück 1). Weiterhin sollte für jeden betroffenen Patienten ein Allergiepass erstellt werden. Dabei sollte das reaktionsauslösende Antibiotikum genannt und mögliche Ausweichpräparate angegeben werden, um eine optimale individuelle Antibiotika-Therapie zu gewährleisten.

Schriftstück 1 Algorithmus bei Unverträglichkeitsreaktion auf Antibiotika



1) Dokumentation und genaue Anamnese, ggf. photographische Dokumentation

Name des Patienten	
Datum der Reaktion	
Handelsname des auslösenden Präparates	
Chargen Nr.	
Dosierung	
Therapiedauer	
Abstand zwischen Reaktion und Therapiebeginn	
zeitgleich verabreichte Medikamente	
Grund der antibiotischen Therapie	
Symptome	
Therapie	

2) Einordnung der Unverträglichkeitsreaktion

Überempfindlichkeitsreaktion	
	Allergisch (Typ I, II, III, IV), Immunologisch, Infekt-allergisch
	Intoleranzen, Pseudoallergische Reaktionen, Idiosynkrasien
Pharmakologisch-toxische Reaktion	

3) Vitalparameter

Puls	
Blutdruck	
Körpertemperatur	
Atemfrequenz	

4) Labordiagnostik

Leukozyten	
Eosinophile	
gesamt IgE	
Leberwerte	
Nierenwerte	
Urinstix	

5) Tests

a) Prick- Test

Reaktion (Durchmesser in mm)

	nach 15min.	nach 4-6h	nach 12-24h
Antibiotikum			
Negativkontrolle: NaCl			
Positivkontrolle: Histamin 1mg/ml			

b) Intrakutantest

Reaktion (Durchmesser in mm)

	nach 15min.	nach 4-6h	nach 12-24h
Antibiotikum			
Negativkontrolle: NaCl			

c) ggf. Enzym-Allergo-Sorbent Test

	EAST Klasse
Antibiotikum	

6) Reexposition bei Notwendigkeit zur Verabreichung der nicht vertragenen Antibiotika-Substanzklasse oder Pharmakologisch-toxischer Reaktion:

Initial-Reaktion verzögert: 1/10 der normalen Dosis über 3-fache Zeit, 30min. warten, dann normal weiter.

Initial-Reaktion akut: Höchste Sicherheitsvorkehrungen, Adrenalin etc. bereithalten, evtl. Zusammenarbeit mit Intensivstation. Dosis nach Hyposensibilisierungsprotokoll.

7) Verlaufsuntersuchungen

siehe Labordiagnostik.

5 Zusammenfassung

Die Prognose der Patienten mit CF wird insbesondere durch Atemwegsinfektionen und die Möglichkeit einer erregerspezifischen Behandlung limitiert. Die antibiotische Therapie stellt daher eine wichtige Säule der etablierten Standardtherapie bei CF dar. Für die Behandlung der Patienten ist es deshalb entscheidend, echte Überempfindlichkeitsreaktionen von nur vermeintlichen klar abzugrenzen, damit die antibiotische Therapie entsprechend der nachgewiesenen Erreger und deren Resistenzlage uneingeschränkt und optimal gesteuert werden kann.

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung sollten verschiedene Aspekte von Unverträglichkeitsreaktionen nach Antibiotika-Exposition untersucht sowie assoziierte prädisponierende und protektive Faktoren evaluiert werden. Problematisch zeigte sich aufgrund des retrospektiven Charakters der Untersuchung, dass hauptsächlich anamnestische Angaben zur Evaluation herangezogen werden konnten und diese nicht zeitnah durch weitere diagnostische Maßnahmen verifiziert wurden. Aufgrund der hohen Fallzahl konnten jedoch klinisch aussagefähige Daten zu Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen, Reaktionsarten, assoziierten Antibiotika sowie assoziierten Applikationsarten gewonnen werden.

174 der in der Christiane-Herzog Ambulanz betreuten CF Patienten konnten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Zur retrospektiven Evaluation wurden alle Patientenakten sowie die Antworten eines standardisierten Fragebogens ausgewertet. Als zeitliche Bezugsgröße für angewandte Antibiotika und berichtete Unverträglichkeitsreaktionen wurde ein Zeitraum von drei Jahren gewählt. Die Zuordnung zu den Unverträglichkeitsreaktionen erfolgte entsprechend der anamnestischen bzw. in den Krankenakten dokumentierten Symptome in Soforttyp-artige Reaktionen, Spättyp-artige Reaktionen, Immunkomplex-vermittelte bzw. Infekt-allergische und Pharmakologisch-toxische Reaktionen. Im dreijährigen Untersuchungszeitraum traten bei 39 der in die Untersuchung eingeschlossenen CF Patienten insgesamt 66 Unverträglichkeitsreaktionen nach Antibiotika-Exposition auf. Die beschriebene Symptomatik variierte von Exanthenen, Urtikaria, Pruritus, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Arthralgie und Tinnitus bis hin zum anaphylaktischen Schock, wobei die Haut und den Gastrointestinaltrakt betreffende Symptome die Hauptrolle spielten. Die beschriebenen Symptome wurden in acht Fällen als Soforttyp-artige Reaktionen und in

neun Fällen als Spättyp-artige Reaktionen beurteilt. Weiter konnten acht Immunkomplex-vermittelte bzw. Infekt-allergische Reaktionen sowie 41 als Pharmakologisch-toxisch gwertete Reaktionen untersucht werden. Fluorchinolone, Cephalosporine und Aminoglykoside waren die häufigsten im Zusammenhang mit Unverträglichkeitsreaktionen verabreichten Antibiotika-Substanzklassen, während die intravenöse Applikationsart am häufigsten mit Unverträglichkeitsreaktionen assoziiert war. Als weitere mit dem Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen assoziierte Faktoren konnten höheres Alter, niedriger Body-Mass-Index, schlechte Lungenfunktionsparameter, Keimspektrum (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylokokkus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*) und die kumulative Exposition zu Antibiotika evaluiert werden. Weiterhin zeigten sich Hinweise auf einen bisher nicht beschriebenen protektiven Effekt einer dauerhaften oralen Cephalosporin-Exposition im Gegensatz zur sporadischen Verabreichung. Eine dauerhafte orale Cephalosporin-Einnahme (über 50% Tage pro Jahr) führte offensichtlich zu einer Toleranzinduktion und war mit einem signifikant selteneren Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen assoziiert. Dieser klinisch bedeutsame Befund müsste in einer prospektiven Untersuchung systematisch untersucht werden. Zur Diagnostik von Unverträglichkeitsreaktionen konnte bei 126 Patienten ein Enzym-Allergo-Sorbent Test durchgeführt werden. Bei fünf Patienten konnten passend zur Anamnese spezifische IgE-Antikörper gegen das reaktionsauslösende Antibiotikum ermittelt werden, während zwei Patienten ohne Unverträglichkeitsreaktion in der Vorgeschichte ebenfalls spezifische IgE-Antikörper gegen Antibiotika aufwiesen. Da zwischen den Unverträglichkeitsreaktionen und der In-vitro-Bestimmung teilweise mehrere Monate lagen, ist der unauffällige Befund möglicherweise dem spontanen Abfall der Antikörper im Lauf der Zeit zu verdanken. Für die Routinediagnostik sollte daher künftig der Test zeitnah zur stattgehabten Unverträglichkeitsreaktion erfolgen und durch eine ausführliche Anamnese sowie weitere diagnostische Tests (Hauttests und kontrollierte Reexpositionenversuche) ergänzt werden. Um in Zukunft die behandelnden Ärzte im klinischen Alltag zum standardisierten Vorgehen bei Verdacht auf eine Unverträglichkeitsreaktion anzuleiten und das Fehlen wichtiger diagnostischer Maßnahmen zu verhindern, wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchung ein Algorithmus zur Vorgehensweise nach Unverträglichkeitsreaktionen erarbeitet. Das Ergebnis der Diagnostik sollte für jeden Patienten durch einen Allergiepass und mögliche Ausweichpräparate ergänzt werden, um eine optimale individuelle Antibiotika-Therapie zu gewährleisten.

6 Anhang

Schriftstück 2 Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, sehr geehrte Eltern,

Sie werden aufgrund Ihrer Erkrankung an CF regelmäßig mit Antibiotika behandelt. Wir führen eine wissenschaftliche Erhebung durch, die Aufschlüsse über die Art und Auftretenshäufigkeit der an sich seltenen Antibiotika-Unverträglichkeiten liefern soll.

Innerhalb dieser Untersuchung bitten wir Sie zunächst einen Fragebogen zu beantworten und Ihr Blut soll im Rahmen einer anfälligen Blutentnahme auf spezifische Antikörper untersucht werden.

Ihre Teilnahme ist selbstverständlich freiwillig. Durch eine Ablehnung der Teilnahme ergeben sich für Sie keine Nachteile in Ihrer weiteren Behandlung. Sollten Sie Fragen haben, wird Ihr betreuender Arzt diese jederzeit gerne beantworten.

Wir bitten Sie zunächst den beiliegenden Fragebogen zu beantworten, die Einverständniserklärung auszufüllen und an die folgende Adresse zu schicken, oder bei Ihrem nächsten Besuch in der Christiane-Herzog Ambulanz abzugeben.

CF-Ambulanz Dr. von Haunersches Kinderspital
Fr Hofbauer, Sekretariat
Lindwurmstr 4
80337 München

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit.

Schriftstück 3 Patientenfragebogen

1) Name, Vorname

2) Wie haben Sie Antibiotika in den letzten zwei Jahren eingenommen und vertragen?

Oral (Tabletten/ Saft):	Cephalosporine z.B. Cephalexin/ Cephalexin, Elobact/ Cefuroxim	0 1- 3 Monate/Jahr >3-<5 Monate/Jahr ca. 6 Monate/Jahr >6-10 Monate/Jahr 11-12 Monate/Jahr	Gut vertragen/ schlecht vertragen/ regiert mit.....
	Cotrimoxazole z.B. Cotrim/ Bactrim/ Kepinol	0 1- 3 Monate/Jahr >3-<5 Monate/Jahr ca. 6 Monate/Jahr >6-10 Monate/Jahr 11-12 Monate/Jahr	Gut vertragen/ schlecht vertragen/ regiert mit.....
	Makrolide z.B. Klazid/ Zithromax	0 1- 3 Monate/Jahr >3-<5 Monate/Jahr ca. 6 Monate/Jahr >6-10 Monate/Jahr 11-12 Monate/Jahr	Gut vertragen/ schlecht vertragen/ regiert mit.....
	Itraconazole z.B. Sempera	0 1- 3 Monate/Jahr >3-<5 Monate/Jahr ca. 6 Monate/Jahr >6-10 Monate/Jahr 11-12 Monate/Jahr	Gut vertragen/ schlecht vertragen/ regiert mit.....
	Sonstige	0 1- 3 Monate/Jahr >3-<5 Monate/Jahr ca. 6 Monate/Jahr >6-10 Monate/Jahr 11-12 Monate/Jahr	Gut vertragen/ schlecht vertragen/ regiert mit.....
Inhalativ	Aminoglykoside z.B. Tobramycin/ Ger- nebcin	0 1- 3 Monate/Jahr >3-<5 Monate/Jahr ca. 6 Monate/Jahr >6-10 Monate/Jahr 11-12 Monate/Jahr	Gut vertragen/ schlecht vertragen/ regiert mit.....
	Polymyxine z.B. Colistin	0 1- 3 Monate/Jahr >3-<5 Monate/Jahr ca. 6 Monate/Jahr >6-10 Monate/Jahr 11-12 Monate/Jahr	Gut vertragen/ schlecht vertragen/ regiert mit.....
Intravenös	Cephalosporine z.B. Ceftazidim/ Fortum	1x/ Jahr/ 2x/ Jahr/ 3x/ Jahr/ 4x/ Jahr	Gut vertragen/ schlecht vertragen/ regiert mit.....
	Aminoglykoside z.B. Tobramycin/ Ger- nebcin	1x/ Jahr/ 2x/ Jahr/ 3x/ Jahr/ 4x/ Jahr	Gut vertragen/ schlecht vertragen/ regiert mit.....
	Carbapeneme z.B. Meropenem/ Mero- nem	1x/ Jahr/ 2x/ Jahr/ 3x/ Jahr/ 4x/ Jahr	Gut vertragen/ schlecht vertragen/ regiert mit.....

	Fluorchinolone z.B. Ciprofloxacin/ Ci- probay	1x/ Jahr/ 2x/ Jahr/ 3x/ Jahr/ 4x/ Jahr	Gut vertragen/ schlecht vertragen/ reagiert mit.....
	Sonstige	1x/ Jahr/ 2x/ Jahr/ 3x/ Jahr/ 4x/ Jahr	Gut vertragen/ schlecht vertragen/ reagiert mit.....

3) Sind bei Ihnen allergische Erkrankungen bekannt?

	Heuschnupfen	Asthma	Neurodermitis/ Nesselsucht	Medikamenten- Allergien (außer auf AB)
Bei Ihnen				
Bei Familien- mitgliedern				

4) Haben Sie jemals allergisch auf Antibiotika reagiert?

Medikament	Wann? (Jahr)	Wie gegeben? (oral/ inhalativ/ intravenös)	Art der Reaktion?	Wie oft davor und danach vertragen?

Tabelle 11 Legende zur Dauer der Antibiotika-Therapie

	Einnahme in Monaten pro Jahr	Einnahme an ca. Tagen pro Jahr	Gerundete Einnahmezeit (Tage pro Jahr)	Gerundete Einnahmezeit (% Tage pro Jahr)
Orale oder inhalative Antibiotika	0-<1	0-30	0	0
	1-<3	30-90	60	20
	3-<5	91-150	120	40
	5-6	151-199	180	50
	>6-10	200-300	250	80
	11-12	301-365	350	100
Intravenöse Antibiotika	1 Zyklus	21	21	6

Zur Berechnung der Gesamtzeit wurden die Werte für die einzelnen Antibiotika-Substanzklassen addiert. Aus diesem Grund konnten bei zeitgleicher, kombinierter Einnahme verschiedener Antibiotika-Substanzklassen Werte über 100% Tage pro Jahr erzielt werden.

Einen Sonderfall stellten die intravenösen Antibiotika-Therapien dar, da normalerweise 2 verschiedene Antibiotika als Kombinationstherapie verabreicht werden. Diese wurden, um innerhalb dieser Untersuchung konform zu bleiben, ebenfalls addiert. D.h. eine Kombinationstherapie aus 2 verschiedenen Substanzklassen wurde wie 2 Einzeltherapien gewertet.

Tabelle 12 Normwerte für IgG*, IgE* und BMI Perzentile**

Alter in Jahren	IgG (mg/dl) von	IgG (mg/dl) bis	IgE (IU/ml) von	IgE (IU/ml) bis
1-5	331	1200	0	60
5-9	576	1507	0	90
9-14	576	1507	0	200
14-15	800	1800	0	200
15-999	800	1800	0	200
BMI Perzentile		Bewertung		
Bis 10 PZ		Untergewicht		
10 PZ bis 90 PZ		Normalgewicht		
90 PZ bis 97 PZ		Übergewicht		
Über 97 PZ		Starkes Übergewicht (Adipositas)		

*Quelle: Institut für klinische Chemie, Universität München, Bereich Innenstadt Laboratorien, Verfahrensliste.

**Quelle: Uni Jena (02/2001) BMI Perzentile für Kinder nach Kromeyer-Hauschild.

Tabelle 13 Basisdaten der Vergleichsgruppe

Basisdaten	Vergleichsgruppe (n = 45)
Alter (Jahre)	17.9 ± 10.1 (1.0 – 38.4)
BMI Perzentile	38.2 ± 25.6 (3.0 – 97.0)
FVC (% Soll)	91.3 ± 16.8 (45.7 – 122.7)
FEV ₁ (% Soll)	79.6 ± 24.6 (25.4 – 123.9)
MEF ₂₅ (% Soll)	40.6 ± 28.7 (4.7 – 107.7)
Serum IgE (U/l)	590 ± 1363 (1.6 – 8239.0)
Serum IgG (mg/dl)	10.5 ± 4.3 (1.7 – 21.5)
Patienten mit Atopie	21
Patienten mit Heuschnupfen	14
Patienten mit Asthma	6
Patienten mit atopischem Ekzem	1
Patienten mit P. aeruginosa	19
Patienten mit S. aureus	13
Patienten mit B. cepacia	0
Patienten mit Aspergillus fumigatus	13
Patienten mit Candida albicans	21

Angegeben in Mittelwert ± Standardabweichung (Spanne) bzw. Anzahl der Patienten.

Tabelle 14 Antibiotika-Exposition der Vergleichsgruppe

Antibiotikasubstanzklasse	Vergleichsgruppe (n = 45)
Orale Antibiotika	92.7 ± 71.0 (10.0 – 310.0)
p.o. Cephalosporine (lt. FB)	51.3 ± 25.6 (0 – 100.0)
p.o. Cephalosporine (lt. Akte)	67.8 ± 37.5 (0 – 100.0)
p.o. Fluorchinolone	6.7 ± 15.7 (0 – 60.0)
p.o. Cotrimoxazole	16.1 ± 34.6 (0 – 100.0)
p.o. Macrolide	7.0 ± 20.5 (0 – 100.0)
p.o. Itraconazole	7.5 ± 23.2 (0 – 100.0)
Inhalative Antibiotika	28.1 ± 28.7 (0 – 120.0)
Intravenöse Antibiotika	8.3 ± 2.3 (0 – 60.0)
i.v. Carbapeneme	1.1 ± 3.8 (0 – 18.0)
i.v. Fluorchinolone	1.1 ± 2.6 (0 – 12.0)
i.v. Cephalosporine	2.7 ± 5.5 (0 – 24.0)
i.v. Aminoglykoside	2.7 ± 5.7 (0 – 24.0)

Definiert als Antibiotika-Exposition in % Tagen pro Jahr. Angegeben in Mittelwert ± Standardabweichung (Spanne).

Tabelle 15 Überblick über die Unverträglichkeitsreaktionen im Untersuchungszeitraum

Code	Medikament	Applikationsart	Reaktion/ Symptome	weitere Symptome	Merkmale der Reaktion	Reaktion	Reaktionsart
18	Penicillin (Piperacillin) Itraconazol (x)	i.v.	Fieber, Schüttelfrost		nach 13 Tagen	Immunkomplex Typ bzw. Infekt- allergischer Typ	ÜER
18	Polypeptid (Polymyxin)	p.i.	Reizhusten			TR	TR
27	Fluorchinolon (Ciprofloxacin)	p.o.	Übelkeit			TR	TR
29	Fosfomycin (x)	i.v.	Übelkeit	Schwindel, Fieber		TR	TR
29	Makrolid (Clarithromycin) Aminoglykosid (Tobramycin)	X	Übelkeit			TR	TR
29	Nitroimidazol (Metronidazol)	p.o.	Übelkeit			TR	TR
29	Fluorchinolon (Ciprofloxacin)	X	Übelkeit	Kopfschmerzen, Schwindel, Diarrhoe		TR	TR
35	Cephalosporin Ceftazidim) Aminoglykosid (Tobramycin)	i.v.	Fieber, Schüttelfrost	Exanthem, Arthralgie, Laborveränderungen		Immunkomplex Typ bzw. Infekt- allergischer Typ	ÜER
35	Fluorchinolon (Ciprofloxacin)	X	Hypoglykämie	Erbrechen, Übelkeit		TR	TR
35	Itraconazol (x)	p.o.	Veränderte Wahr- nehmung und Optik	Haarausfall		TR	TR
35	Makrolid (Azithromycin)	p.o.	Tinnitus			TR	TR
35	Cephalosporin, (Ceftazidim)	i.v.	Übelkeit	Herzrhythmusstörungen		TR	TR

	Aminoglykosid (Tobramycin)						
38	Penicillin (Piperacillin) Cepha- losporin (Ceftazidim) Fluorchinolon (Moxifloxacin)	i.v.	Fieber, Schüttelfrost	Müdigkeit, Exanthem	nach 14 Tagen	Immunkomplex Typ bzw. Infekt- allergischer Typ	ÜER
42	Fluorchinolon (Ciprofloxacin)	p.o.	Exanthem	Pruritus, Arthralgie, Photoallergie		Spättyp	ÜER
42	Fluorchinolon (Ciprofloxacin)	X	Photoallergie	Arthralgie		TR	TR
42	Cephalosporin (Cephalexin)	p.o.	Arthralgie		nach 10 Tagen	TR	TR
47	Cephalosporin (Ceftazidim)	i.v.	Urtikaria	Hitzegefühl, Pruritus	Sofort nach Gabe, ca. 5 Therapiezyklen voraus- gegangen	Soforttyp	ÜER
50	Cephalosporin (Ceftazidim)	i.v.	Fieber			Immunkomplex Typ bzw. Infekt- allergischer Typ	ÜER
51	Aminoglykosid (Tobramycin)	i.v.	Drehschwindel			TR	TR
62	Aminoglykosid (Tobramycin)	p.i.	Heiserkeit			TR	TR
64	Cephalosporin (Ceftazidim) Aminoglykosid (Tobramycin)	i.v.	Fieber, Schüttelfrost		nach 2 Gaben	Immunkomplex Typ bzw. Infekt- allergischer Typ	ÜER
67	Aminoglykosid (Tobramycin)	i.v.	Tinnitus			TR	TR
67	Aminoglykosid (Tobramycin) Carbapenem (Meropenem)	i.v.	Tinnitus			TR	TR
67	Fluorchinolon Ciprofloxacin) Aminoglykosid	i.v.	Übelkeit	Diarrhöe		TR	TR

	(Tobramycin)						
75	Cephalosporin (Cephalexin)	p.o.	Übelkeit	Diarrhöe		TR	TR
78	Unbekannt (x)	X	Labor			TR	TR
80	Cotrimoxazol (x)	p.o.	Übelkeit	Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen		TR	TR
82	Penicillin (Piperacillin) Aminoglykosid (Tobramycin)	i.v.	Urtikaria	Pruritus	Sofortiges Auftreten, ca. 10 Gaben vorausgegangen	Soforttyp	ÜER
82	Cephalosporin (Cefalexin)	X	Exanthem	Pruritus	Verzögert nach 4 Gaben	Spättyp	ÜER
82	Carbapenem (Meropenem)	i.v.	Dysgeusie			TR	TR
82	Aminoglykosid (Tobramycin)	p.i.	Arthralgie			TR	TR
84	Fluorchinolon (Ciprofloxacin)	p.o.	Diarrhoe			TR	TR
85	Cephalosporin (Ceftazidim)	X	Exanthem		Verzögertes Auftreten, nach 7 Gaben	Spättyp	ÜER
93	Cephalosporin (x)	p.o.	Exanthem nach Ba- den		AB davor und danach problemlos vertragen	TR	TR
97	Penicillin (Amoxicillin)	i.v.	Urtikaria			Soforttyp	ÜER
101	Cephalosporin (Ceftazidim)	i.v.	Schüttelfrost		Nach 2 Tagen	Immunkomplex Typ bzw. Infekt- allergischer Typ	ÜER
101	Fluorchinolon (Levofloxacin)	X	Arthralgie	Übelkeit		TR	TR
107	Aminoglykosid (Tobramycin)	p.i.	Reizhusten			TR	TR
109	Aminoglykosid (Tobramycin)	p.i.	Reizhusten			TR	TR
117	Fluorchinolon (Ciprofloxacin)	X	Übelkeit	Fieber		TR	TR

123	Polypeptid (Polymycin) Cephalosporin (Ceftazidim)	i.v.	Fieber	Sättigungsabfälle, Arthralgie Labor*	Nach 8 Tagen	Immunkomplex Typ bzw. Infekt- allergischer Typ	ÜER
131	Aminoglykosid (Tobramycin)	p.i.	Reizhusten			TR	TR
131	Aminoglykosid (Tobramycin)	p.i.	Reizhusten			TR	TR
131	Cephalosporin (Cephalexin)	p.o.	Fettstuhl			TR	TR
131	Makrolid (Erythromycin)	p.o.	Fettstuhl			TR	TR
151	Cephalosporin, (Ceftazidim) Aminoglykosid (Tobramycin)	i.v.	Venenbrennen		nach 1 Gabe	TR	TR
161	Aminoglykosid (Tobramycin)	i.v.	Schüttelfrost	Müdigkeit, Übelkeit	Nach 2 Gaben, ca. 3h nach Gabe	Immunkomplex Typ bzw. Infektallergischer Typ	ÜER
162	Cephalosporin (Cefalexin)	p.o.	Exanthem		Flüchtiges Exanthem	Soforttyp	ÜER
170	Cotrimoxazol (Cotrimoxazol) Cephalosporin (Cefuroxim)	p.o.	Exanthem	Balanitis	Exanthem besteht ca. 40h	Spättyp	ÜER
183	Fluorchinolon (Ciprofloxacin)	p.o.	Arthralgie			TR	TR
183	Fluorchinolon (Ofloxacin)	X	Übelkeit			TR	TR
188	Fluorchinolon (Ofloxacin)	p.o.	Exanthem		Verzögertes Auftreten	Spättyp	ÜER
188	Fluorchinolon (Ciprofloxacin)	X	Exanthem			Spättyp	ÜER
188	Cotrimoxazol (Cotrimoxazol)	p.o.	Exanthem		Verzögert nach 5 Gaben	Spättyp	ÜER
188	Unbekannt	X	Haarausfall			TR	TR

	(x)						
204	Cephalosporin, (Ceftazidim) Aminoglykosid (Tobramycin)	i.v.	Venenbrennen			TR	TR
209	Cephalosporin (Ceftazidim)	i.v..	Exanthem	Pruritus, Übelkeit	Exanthem sofort bei Gabe	Soforttyp	ÜER
229	Glykopeptid (Vancomycin) Makrolid (Azithromycin)	p.o.	Exanthem	Pruritus	Exanthem besteht ca. 20h	Spättyp	ÜER
229	Penicillin (Flucloxacillin)	X	Papulöses Exanthem	Pruritus		Soforttyp	ÜER
229	Makrolid (Clarithromycin)	p.o.	Übelkeit			TR	TR
240	Cephalosporin (x)	p.o	Exanthem	Pruritus	Flüchtiges Exanthem, sofort nach Gabe	Soforttyp	ÜER
245	Makrolid (Azithromycin)	p.o.	Übelkeit	Erbrechen		TR	TR
246	Polypeptid (Tobramycin)	p.i.	Heiserkeit			TR	TR
246	Itraconazol (x)	p.o.	Arthralgie			TR	TR
249	Fluorchinolon (Fosfomycin)	X	Exanthem		Verzögert nach ca. 7 Gaben, AB davor vertragen	Spättyp	ÜER
249	Penicillin (Temocillin)	i.v.	Schock	Exanthem	Nach 2 Gaben, sofort	Soforttyp	ÜER

Untersuchungsgruppe (n = 174). Anzahl der Patienten mit UVR (n = 39).

Code = anonymisierte Identifikationsnummer der Patienten, X = unbekannte Angaben.

Tabelle 16 Patienten mit Multiplem Allergie Syndrom

Code	Medikament	Applikationsart	Reaktion/ Symptome	weitere Symptome	Merkmale der Reaktion	Reaktion	Reaktionsart
82	Penicillin (Piperacillin) Aminoglykosid (Tobramycin)	i.v.	Urtikaria	Pruritus	Sofortiges Auftreten, ca. 10 Gaben vorausgegangen	Soforttyp	ÜER
82	Cephalosporin (Cefalexin)	X	Exanthem	Pruritus	Verzögert nach 4 Gaben	Spättyp	ÜER
188	Fluorchinolon (Ofloxacin)	p.o.	Exanthem		Verzögertes Auftreten	Spättyp	ÜER
188	Fluorchinolon (Ciprofloxacin)	X	Exanthem			Spättyp	ÜER
188	Cotrimoxazol (Cotrimoxazol)	p.o.	Exanthem		Verzögert nach 5 Gaben	Spättyp	ÜER
229	Glykopeptid (Vancomycin) Makrolid (Azithromycin)	p.o.	Exanthem	Pruritus	Exanthem besteht ca. 20h	Spättyp	ÜER
229	Penicillin (Flucloxacillin)	X	Papulöses Exanthem	Pruritus		Soforttyp	ÜER
249	Fluorchinolon (Fosfomycin)	X	Exanthem		Verzögert nach ca. 7 Gaben, AB davor vertragen	Spättyp	ÜER
249	Penicillin (Temocillin)	i.v.	Schock	Exanthem	Nach 2 Gaben, sofort	Soforttyp	ÜER
249	Penicillin (Temocillin)	i.v.	Schock	Exanthem	Nach 2 Gaben, sofort	Soforttyp	ÜER

Untersuchungsgruppe (n = 174). Anzahl der Patienten mit MAS (n = 4).

Code = anonymisierte Identifikationsnummer der Patienten, X = unbekannte Angaben.

Tabelle 17 Symptome und auslösende Substanzklassen der Unverträglichkeitsreaktionen

Symptome	gesamt	FL	CE	AM	PE	MA	CO	GL	IT	PO	CA	FO	NI	KO
Hautreaktionen	17	3	7	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	3
GIT Symptome	16	5	2	0	0	3	1	0	0	0	0	1	1	3
Fieber und Schüttelfrost	8	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Reizhusten, Heiserkeit	7	0	0	5	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Arthralgie	5	2	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Tinnitus	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Venenreizung	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Schock	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
sonstige	7	2	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
gesamt	66	12	12	9	3	4	2		2	2	1	1	1	14

Untersuchungsgruppe n = 174. Angegeben sind m = Anzahl der Reaktionen auf eine einzelne Substanzklasse.

Tabelle 18 Symptome und auslösende Substanzklassen der Überempfindlichkeitsreaktionen

Symptome	gesamt	FL	CE	AM	PE	MA	CO	GL	IT	PO	CA	FO	NI	KO
Hautreaktionen	16	3	6	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	3
Fieber und Schüttelfrost	8	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Schock	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
gesamt	25	3	8	1	3	0	1 (+1)	0	0	0	0	0	0	8

Untersuchungsgruppe n = 174. Angegeben sind m = Anzahl der Reaktionen auf eine einzelne Substanzklasse.

Tabelle 19 Symptome und auslösende Substanzklassen der Toxischen Reaktionen

Symptome	gesamt	FL	CE	AM	PE	MA	CO	GL	IT	PO	CA	FO	NI	KO
Hautreaktionen	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GIT Symptome	16	5	2	0	0	3	1	0	0	0	0	1	1	3
Reizhusten, Heiserkeit	7	0	0	5	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Arthralgie	5	2	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Tinnitus	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Venenreizung	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
sonstige	7	2	0 (+1)	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
gesamt	41	9	4	8	0	4	1	0	2	2	1	1	1	6

Untersuchungsgruppe n = 174. Angegeben sind m = Anzahl der Reaktionen auf eine einzelne Substanzklasse.

Tabelle 20 Basisdaten der Patienten mit oraler Cephalosporin-Einnahme kleiner und größer 50% Tage pro Jahr

Variablen	Untersuchungsgruppe (n = 174)	0 bis weniger als 50% (n = 74)	50 bis 100% (n = 100)	P (MW test)
Alter (Jahre)	17.8 ± 10.2	20 ± 11.1	16.1 ± 9.2	0.0208*
BMI Perzentile	38.2 ± 25.6	33.2 ± 24.9	41.9 ± 25.7	0.0157*
FVC (% Soll)	90.4 ± 19.4	89.1 ± 24.2	91.4 ± 17.9	n.s.
FEV ₁ (% Soll)	80.6 ± 27.7	78.2 ± 29.1	84.0 ± 24.7	n.s.
MEF ₂₅ (% Soll)	46.0 ± 34.9	41.0 ± 33.3	50.0 ± 35.9	n.s.
Serum IgE (U/l)	259.7 ± 601.7	316.9 ± 768.0	216.0 ± 433.8	n.s.
Serum IgG (mg/dl)	10.8 ± 4.6	11.6 ± 4.7	10.2 ± 4.5	n.s.
Patienten mit Atopie	79	37	42	n.s.
Patienten mit Heuschnupfen	32	17	15	n.s.
Patienten mit Asthma	22	11	11	n.s.
Patienten mit Ekzem	14	6	8	n.s.
Patienten mit P. aeruginosa	87	39	48	n.s.
Patienten mit S. aureus	62	34	28	0.0168*
Patienten mit A. fumigatus	44	25	19	0.0341*
Patienten mit C. albicans	81	38	43	n.s.

Angegeben in Mittelwert ± Standardabweichung (Spanne).

Unterschiede zwischen Patienten mit oraler Cephalosporin-Exposition kleiner oder größer 50% Tage pro Jahr wurden mittels Mann Whitney test ermittelt: Signifikanzniveau * = $\alpha < 0.05$, n.s. = nicht signifikant.

Tabelle 21 Antibiotika-Exposition der Patienten mit oraler Cephalosporin-Einnahme kleiner und größer 50% Tage pro Jahr

Variablen	Untersuchungsgruppe (n = 174)	0 bis weniger als 50% (n = 74)	50 bis 100% (n = 100)	P (MW test)
Antibiotika gesamt	155.5 ± 72.9	150.2 ± 84.0	159.3 ± 63.8	n.s.
Orale Antibiotika	106.3 ± 49.0	89.5 ± 54.2	118.7 ± 40.8	0.0105*
p.o. Cephalosporine	59.5 ± 43.6	11.9 ± 15.2	94.8 ± 14.1	<0.0001**
p.o. Makrolide	17.4 ± 34.6	36.1 ± 43.9	4.0 ± 16.1	<0.0001**
p.o. Fluorchinolone	7.6 ± 16.4	11.5 ± 20.8	5.2 ± 12.2	n.s.
p.o. Cotrimoxazole	14.6 ± 32.4	24.7 ± 39.2	7.4 ± 24.4	0.0329*
p.o. Itraconazole	6.0 ± 20.4	7.0 ± 21.6	5.2 ± 19.6	n.s.
Inhalative Antibiotika	41.7 ± 39.7	47.2 ± 43.9	37.7 ± 36.0	n.s.
Intravenöse Antibiotika	9.7 ± 19.2	16.5 ± 28.2	5.9 ± 10.5	n.s.
i.v. Cephalosporine	3.2 ± 6.2	4.6 ± 7.9	2.2 ± 4.5	n.s.
i.v. Aminoglykoside	3.2 ± 6.2	4.9 ± 8.0	2.0 ± 4.2	n.s.
i.v. Carbapeneme	1.8 ± 5.7	3.6 ± 7.9	0.5 ± 2.4	n.s.
i.v. Fluorchinolone	1.1 ± 4.8	1.2 ± 6.1	1.1 ± 3.4	n.s.

Angegeben in Mittelwert ± Standardabweichung (Spanne).

Unterschiede zwischen Patienten mit oraler Cephalosporin-Exposition kleiner oder größer 50% Tage pro Jahr wurden mittels Mann Whitney test ermittelt: Signifikanzniveau * = $\alpha < 0.05$, n.s. = nicht signifikant.

Schriftstück 4 Patienteninformation zur intravenösen Antibiotika-Therapie

Patient:

Sie/ Ihr Kind erhalten zur Zeit eine intravenöse Antibiotika-Therapie. Bei dieser Behandlung kann es in seltenen Fällen zu Beginn oder im Verlauf zu Unverträglichkeitsreaktionen auf die verordneten Medikamente kommen.

Erste Warnzeichen sind: Juckreiz und Kribbeln in der Mundhöhle, am Hals, an Hand- und Fußsohlen, Hitzegefühl, Übelkeit, Beschleunigung des Herzschlags oder fleckige Rötung an Haut, Schleimhaut. Sobald Sie eines oder mehrere Anzeichen einer Unverträglichkeit bemerken **stoppen Sie bitte die Antibiotika-Gabe, setzen Sie sich mit Hausarzt oder der CF Ambulanz in Verbindung und verabreichen Sie Fenistil und Solu-Decortin nach Plan:**

Fenistil 1 Ampulle (4 ml) (berechnete Dosis 1 mg= 1 ml; 0,1mg/kg KG)

davon zuerst ml intravenös geben

Solu-Decortin (250 mg mit 5 ml Lösungsimpulle) (berechnete Dosis 1 ml= 50 mg; 3 mg/kg KG)

davon ml intravenös geben

Bedrohliche Anzeichen für eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion sind Atemnot, Herzrasen, Blässe, Schwindel, Kaltschweißigkeit bzw. Bewusstlosigkeit.

Wichtige Maßnahmen sind sofortiges stoppen der Antibiotika-Gabe (Infusionsnadel nicht ziehen!) und Notarzt verständigen (112). Bei Atemnot Sultanol inhalieren.

Bei Kreislaufversagen/ Bewusstlosigkeit:

Suprarenin 1 Ampulle(1:1000) (berechnete Dosis 0,01 ml= 0,01mg/kg KG)

davon zunächst ml intramuskulär spritzen

bei ausbleibender Besserung zweite Hälfte ml intramuskulär spritzen.

Datum

Arzt

7 Literaturverzeichnis

1. Abu-Gharbieh E, Vasina V, Poluzzi E, De Ponti F. Antibacterial macrolides: a drug class with a complex pharmacological profile. *Pharmacol Res* 50 (3): 211-22, 2004.
2. Ackley AM, Jr., Felsher J. Adverse reactions to cefaclor. *South Med J* 74 (12): 1550, 1981.
3. Allothman G. A. HB, Alsaadi M. M., Ho S. L., O'Drowsky L., Louca E., Coates A. L. Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. *Chest* 127: 522-529, 2005.
4. Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biological agents. *Jama* 268 (20): 2844-57, 1992.
5. Andriole VT. The future of the quinolones. *Drugs* 58 Suppl 2: 1-5, 1999.
6. Assouad M, Willcourt RJ, Goodman PH. Anaphylactoid reactions to ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 122 (5): 396-7, 1995.
7. Baldo BA, Pham NH. Immunoglobulin E binding determinants on beta-lactam drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2 (4): 297-300, 2002.
8. Baldo BA, Zhao Z, Pham NH. Antibiotic allergy: immunochemical and clinical considerations. *Curr Allergy Asthma Rep* 8 (1): 49-55, 2008.
9. Blanca M, Torres MJ, Mayorga C, Romano A, Perez-Inestrosa E, Suañer R. In vitro methods for quantifying IgE antibodies to betalactams. *Allergy* 54 Suppl 58: 8-12, 1999.
10. Bouwmeester MC, Laberge N, Bussieres JF, Lebel D, Bailey B, Harel F. Program to remove incorrect allergy documentation in pediatrics medical records. *Am J Health Syst Pharm* 58 (18): 1722-7, 2001.
11. Buhner D, Grant JA. Serum sickness. *Dermatol Clin* 3 (1): 107-17, 1985.
12. Burdge DR, Nakielna EM, Rabin HR. Photosensitivity associated with ciprofloxacin use in adult patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 39 (3): 793, 1995.
13. Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CM, Bell SC. Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 6 (4): 297-303, 2007.
14. Burrows JA, Toon M, Bell SC. Antibiotic desensitization in adults with cystic

fibrosis. *Respirology* 8 (3): 359-64, 2003.

15. Campi P, Pichler WJ. Quinolone hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 3 (4): 275-81, 2003.
16. Celik U, Kocabas E. [New approaches in antibiotic therapies in chronic pulmonary diseases.]. *Tuberk Toraks* 56 (3): 353-63, 2008.
17. Chopra R, Roberts J, Warrington RJ. Severe delayed-onset hypersensitivity reactions to amoxicillin in children. *Cmaj* 140 (8): 921-3, 1989.
18. Coleman JW, Blanca M. Mechanisms of drug allergy. *Immunol Today* 19 (5): 196-8, 1998.
19. Conway SP, Brownlee KG, Denton M, Peckham DG. Antibiotic treatment of multidrug-resistant organisms in cystic fibrosis. *Am J Respir Med* 2 (4): 321-32, 2003.
20. DePestel DD, Benninger MS, Danziger L, LaPlante KL, May C, Luskin A, Pichichero M, Hadley JA. Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies. *J Am Pharm Assoc* (2003) 48 (4): 530-40, 2008.
21. Earl HS, Sullivan TJ. Acute desensitization of a patient with cystic fibrosis allergic to both beta-lactam and aminoglycoside antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 79 (3): 477-83, 1987.
22. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 360 (9338): 978-84, 2002.
23. Erffmeyer JE. Adverse reactions to penicillin. Part II. *Ann Allergy* 47 (4): 294-300, 1981.
24. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, Descamps V. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 149 (5): 1018-22, 2003.
25. Fonacier L, Hirschberg R, Gerson S. Adverse drug reactions to a cephalosporins in hospitalized patients with a history of penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc* 26 (2): 135-41, 2005.
26. Forstrom L, Pirila V, Pirila L. Cross-sensitivity within the neomycin group of antibiotics. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 59 (85): 67-9, 1979.
27. Gea-Banacloche JC, Metcalfe DD. Ciprofloxacin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 97 (6): 1426-7, 1996.
28. Gex-Collet C, Helbling A, Pichler WJ. Multiple drug hypersensitivity--proof of multiple drug hypersensitivity by patch and lymphocyte transformation tests. *J Inve-*

stig *Allergol Clin Immunol* 15 (4): 293-6, 2005.

29. Gonzalez I, Lobera T, Blasco A, del Pozo MD. Immediate hypersensitivity to quinolones: moxifloxacin cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 15 (2): 146-9, 2005.

30. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 354 (6): 601-9, 2006.

31. Gueant JL, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Valluzzi RL, Romano A. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Curr Pharm Des* 12 (26): 3335-45, 2006.

32. Heckbert SR, Stryker WS, Coltin KL, Manson JE, Platt R. Serum sickness in children after antibiotic exposure: estimates of occurrence and morbidity in a health maintenance organization population. *Am J Epidemiol* 132 (2): 336-42, 1990.

33. Hildebrandt H. *Pschyrembel klinisches Wörterbuch*. Vol. 258. Berlin, New York: Walter de Gruyter, 1998.

34. Höffler D, Stahlmann R. Unerwünschte Wirkungen und Risiken von Fluorchinolonen. *Deutsches Ärzteblatt* 45: A-3022/ B-2553/ C-2272, 2000.

35. Höffler DS, Ralf. Unerwünschte Wirkungen und Risiken von Fluorchinolonen. *Deutsches Ärzteblatt* 45: A-3022/ B-2553/ C-2272, 10.11.2000.

36. Jaffe A, Bush A. If you can't stand the rash, get out of the kitchen: an unusual adverse reaction to ciprofloxacin. *Pediatr Pulmonol* 28 (6): 449-50, 1999.

37. Janczewski G, Gozdzik-Zolnierkiewicz T, Krauze A. [Ototoxicity of drugs]. *Wiad Lek* 48 (1-12): 125-31, 1995.

38. Jensen T, Pedersen SS, Hoiby N, Koch C. Safety of aztreonam in patients with cystic fibrosis and allergy to beta-lactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 13 Suppl 7: S594-7, 1991.

39. Jensen T, Pedersen SS, Nielsen CH, Hoiby N, Koch C. The efficacy and safety of ciprofloxacin and ofloxacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 20 (4): 585-94, 1987.

40. Johannes Ring: *Angewandte Allergologie*. 3. nbAUuV, München 2007, ISBN 3-89935-128-2, Janeway TliHaDAGS, 2005., Die spezifische Immuntherapie (Hypo-sensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 2006, 56–74., Trend zu höherer Dosierung und schneller Auftitrung. *Allergo J* 2007, 1–2. Hypo-sensibilisierung, 2008.

41. Kamada MM, Twarog F, Leung DY. Multiple antibiotic sensitivity in a pediatric

population. *Allergy Proc* 12 (5): 347-50, 1991.

42. Kamphof WG, Rustemeyer T, Bruynzeel DP. Sensitization to clavulanic acid in Augmentin. *Contact Dermatitis* 47 (1): 47, 2002.

43. Kelesidis T, Canseco E. Levofloxacin-induced hypoglycemia: a rare but life-threatening side effect of a widely used antibiotic. *Am J Med.* 122 (3): 122(3):e3-4, 2009.

44. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 345 (11): 804-9, 2001.

45. Kelsey DK. Cefaclor and serum sickness-like reaction. *JAMA* 276: 950-1, 1996.

46. King B, Geelhoed G. Adverse skin and joint reactions associated with oral antibiotics in children: The role of cefaclor in serum sickness-like reactions. *J Paediatr Child Health* 39 (9): 677-681, 2003.

47. Koch C, Hjelt K, Pedersen SS, Jensen ET, Jensen T, Lanng S, Valerius NH, Pedersen M, Hoiby N. Retrospective clinical study of hypersensitivity reactions to aztreonam and six other beta-lactam antibiotics in cystic fibrosis patients receiving multiple treatment courses. *Rev Infect Dis* 13 Suppl 7: S608-11, 1991.

48. König W, Fischer A, Stephan U, Bujanowski-Weber J. Grundlagen und Mechanismen der allergischen Reaktion.

49. Kurata M, Kasuga Y, Nanba E, Nakamura H, Asano T, Haruta K. Flush induced by fluoroquinolones in canine skin. *Inflamm Res* 44 (11): 461-5, 1995.

50. Lantner RR. Ciprofloxacin desensitization in a patient with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 96 (6 Pt 1): 1001-2, 1995.

51. Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother.* 60 (5): 1172-3., 2007.

52. Leone R, Conforti A, Venegoni M, Motola D, Moretti U, Meneghelli I, Cocci A, Sangiorgi Cellini G, Scotto S, Montanaro N, Velo G. Drug-induced anaphylaxis: case/non-case study based on an Italian pharmacovigilance database. *Drug Saf* 28 (6): 547-56, 2005.

53. Levine LR. Quantitative comparison of adverse reactions to cefaclor vs. amoxicillin in a surveillance study. *Pediatr Infect Dis* 4 (4): 358-61, 1985.

54. Lipozencic J, Wolf R. Life-threatening severe allergic reactions: urticaria, angioedema, and anaphylaxis. *Clin Dermatol* 23 (2): 193-205, 2005.

55. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 28 (2): 352-64, 1999.

56. Lutomski DM, Lafollette JA, Biaglow MA, Haglund LA. Antibiotic allergies in the medical record: effect on drug selection and assessment of validity. *Pharmacotherapy* 28 (11): 1348-53, 2008.
57. Madaan A, Li JT. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 24 (3): 463-76, vi-vii, 2004.
58. Manfredi M, Severino M, Testi S, Macchia D, Ermini G, Pichler WJ, Campi P. Detection of specific IgE to quinolones. *J Allergy Clin Immunol* 113 (1): 155-60, 2004.
59. Merk F. Allergische Krankheitsbilder - Arzneimittelreaktionen. *Deutsches Ärzteblatt* 45: 3013-21, 1997.
60. Miller MS, Gaido F, Rourk MH, Jr., Spock A. Anaphylactoid reactions to ciprofloxacin in cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 10 (2): 164-5, 1991.
61. Moller NE, Ahlstedt S, Skov PS, Norn S. Allergological examination of cystic fibrosis patients with skin reactions during carbenicillin treatment. *Allergy* 35 (2): 135-8, 1980.
62. Moss RB. Drug allergy in cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy* 9 (1-2): 211-29, 1991.
63. Moss RB, Babin S, Hsu YP, Blessing-Moore J, Lewiston NJ. Allergy to semi-synthetic penicillins in cystic fibrosis. *J Pediatr* 104 (3): 460-6, 1984.
64. Motola D, Vargiu A, Leone R, Cocci A, Salvo F, Ros B, Meneghelli I, Venegoni M, Cutroneo PM, Vaccheri A, Velo G, Montanaro N. Hepatic adverse drug reactions: a case/non-case study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 63 (1): 73-9, 2007.
65. Muller UR. [Severe allergic-immunologic reactions]. *Praxis (Bern 1994)* 86 (8): 314-8, 1997.
66. Naguwa SM, Nelson BL. Human serum sickness. *Clin Rev Allergy* 3 (1): 117-26, 1985.
67. Naisbitt DJ, Williams DP, Pirmohamed M, Kitteringham NR, Park BK. Reactive metabolites and their role in drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 1 (4): 317-25, 2001.
68. Norrby SR. Side effects of cephalosporins. *Drugs* 34 Suppl 2: 105-20, 1987.
69. Norrby SR, Newell PA, Faulkner KL, Lesky W. Safety profile of meropenem: international clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem. *J Antimicrob Chemother* 36 Suppl A: 207-23, 1995.
70. O'Dowd L. C. AP. Penicillin and related antibiotic allergy; skin testing; and desensitization, 2006.

71. Oshikoya KA, Senbanjo IO, Njokanma OF. Parental reporting of suspected adverse drug reactions in children in Lagos, Nigeria. *Arch Dis Child*, 2009.
72. Ott H, Baron JM. Medikamentenallergie im Kindes- und Jugendalter. *Pädiatrische Allergologie* 2: 6-12, 2005.
73. Parmar JS, Nasser S. Antibiotic allergy in cystic fibrosis. *Thorax* 60 (6): 517-20, 2005.
74. Parra FM, Igea JM, Martin JA, Alonso MD, Lezaun A, Sainz T. Serum sickness-like syndrome associated with cefaclor therapy. *Allergy* 47 (4 Pt 2): 439-40, 1992.
75. Patterson P, Snyder K. *CF Club Abstr.* 19: 54, 1976.
76. Pichler WJ. Deciphering the immune pathomechanism of cutaneous drug reactions. *Allergy* 57 Suppl 72: 34-6, 2002.
77. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 139 (8): 683-93, 2003.
78. Pilzer JD, Burke TG, Mutnick AH. Drug allergy assessment at a university hospital and clinic. *Am J Health Syst Pharm* 53 (24): 2970-5, 1996.
79. Pirmohamed M, Kitteringham NR, Park BK. The role of active metabolites in drug toxicity. *Drug Saf* 11 (2): 114-44, 1994.
80. Pitcher-Wilmott RW, Levinsky RJ, Gordon I, Turner MW, Matthew DJ. Pseudomonas infection, allergy, and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 57 (8): 582-6, 1982.
81. Pleasants RA, Walker TR, Samuelson WM. Allergic reactions to parenteral beta-lactam antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 106 (4): 1124-8, 1994.
82. Przbilla B, Ring J. *Allergische und pseudoallergische Arzneireaktionen*. Heidelberg: Springer, 1991.
83. Qiao HL, Liu JH, Yang J, Dong ZM. Relationships between skin test, specific IgE and levels of cytokines in patients with penicillin allergy. *Int J Clin Pract* 59 (8): 895-9, 2005.
84. Qiao HL, Yang J, Zhang YW. Specific serum IgE levels and FcepsilonRIbeta genetic polymorphism in patients with penicillins allergy. *Allergy* 59 (12): 1326-32, 2004.
85. Ralph ED, John M, Rieder MJ, Bombassaro AM. Serum sickness-like reaction possibly associated with meropenem use. *Clin Infect Dis* 36 (11): E149-51, 2003.
86. Ramesh S. Antibiotic hypersensitivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol* 23 (1): 123-41, 2002.

87. Reuter P. Springer Lexikon Medizin: Springer, 2004.
88. Reynolds RD. Cefaclor and serum sickness-like reaction. *Jama* 276 (12): 950-1, 1996.
89. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Viola M, Bousquet PJ. Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics* 122 (3): 521-7, 2008.
90. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Nicolas JP, Gueant JL. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 35 (9): 1234-42, 2005.
91. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Gueant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 141 (1): 16-22, 2004.
92. Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, Valluzzi RL, Gueant JL. Selective immediate hypersensitivity to cefodizime. *Allergy* 60 (12): 1545-6, 2005.
93. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 331 (19): 1272-85, 1994.
94. Rudolph AH, Price EV. Penicillin reactions among patients in venereal disease clinics. A national survey. *Jama* 223 (5): 499-501, 1973.
95. Sachs B, Martin M, Erdmann S, Gruger T. [After the summer: photosensitive reactions to antibiotics]. *Hautarzt* 58 (10): 904-6, 2007.
96. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, Coquillette S, Fieberg AY, Accurso FJ, Campbell PW, 3rd. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *Jama* 290 (13): 1749-56, 2003.
97. Samsoen M, Metz R, Melchior E, Fousseeau J. Cross-sensitivity between aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis* 6 (2): 141, 1980.
98. Sanz ML, Prieto I, Garcia BE, Oehling A. Diagnostic reliability considerations of specific IgE determination. *J Invest Allergol Clin Immunol* 6 (3): 152-61, 1996.
99. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 107 (2): 204-15, 1987.
100. Schopf R. *Allergologie systematisch*. Vol. 1: Uni-Med, 1997.
101. Schorr WF, Ridgway HB. Tobramycin-neomycin cross-sensitivity. *Contact Dermatitis* 3 (3): 133-7, 1977.
102. Schorr WF, Wenzel FJ, Hededus SI. Cross-sensitivity and aminoglycoside an-

tibiotics. *Arch Dermatol* 107 (4): 533-9, 1973.

103. Schretlen-Doherty JS, Troutman WG. Tobramycin-induced hypersensitivity reaction. *Ann Pharmacother* 29 (7-8): 704-6, 1995.

104. Seligmann H, Podoshin L, Ben-David J, Fradis M, Goldsher M. Drug-induced tinnitus and other hearing disorders. *Drug Saf* 14 (3): 198-212, 1996.

105. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE. Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD006312, 2008.

106. Sogn DD. Prevention of allergic reactions to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 78 (5 Pt 2): 1051-2, 1986.

107. Spigarelli MG, Hurwitz ME, Nasr SZ. Hypersensitivity to inhaled TOBI following reaction to gentamicin. *Pediatr Pulmonol* 33 (4): 311-4, 2002.

108. Stark BJ, Earl HS, Gross GN, Lumry WR, Goodman EL, Sullivan TJ. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 79 (3): 523-32, 1987.

109. Stead RJ, Kennedy HG, Hodson ME, Batten JC. Adverse reactions to piperacillin in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 40 (3): 184-6, 1985.

110. Sullivan TJ. Pathogenesis and management of allergic reactions to penicillin and other beta-lactam antibiotics. *Pediatr Infect Dis* 1 (5): 344-50, 1982.

111. Sullivan TJ, Remedios C, Ong MD, Gilliam LK. Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 83: 270, 1989.

112. Tayman C, Mete E, Bayrak O, Catal F, Usta B. Unexpected cefazolin anaphylaxis in a 5-month-old girl. *Pediatr Emerg Care* 24 (5): 344-5, 2008.

113. Turvey SE, Cronin B, Arnold AD, Dioun AF. Antibiotic desensitization for the allergic patient: 5 years of experience and practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 92 (4): 426-32, 2004.

114. Vial T, Pont J, Pham E, Rabilloud M, Descotes J. Cefaclor-associated serum sickness-like disease: eight cases and review of the literature. *Ann Pharmacother* 26 (7-8): 910-4, 1992.

115. Wallace CS, Hall M, Kuhn RJ. Pharmacologic management of cystic fibrosis. *Clin Pharm* 12 (9): 657-74; quiz 700-1, 1993.

116. Warner J, Taylor B, Norman A. Atopy and hypersensitivity reactions in children. *Arch. Dis. Child.* 51: 507-11, 1976.

117. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and

related antibiotics. *Clin Allergy* 18 (6): 515-40, 1988.

118. Wills R, Henry RL, Francis JL. Antibiotic hypersensitivity reactions in cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 34 (4): 325-9, 1998.

119. Wilson DL, Owens RC, Jr., Zuckerman JB. Successful meropenem desensitization in a patient with cystic fibrosis. *Ann Pharmacother* 37 (10): 1424-8, 2003.

120. Yap LM, Foley PA, Crouch RB, Baker CS. Drug-induced solar urticaria due to tetracycline. *Australas J Dermatol.* 41 (3): 181-4., 2000.

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Einordnung der Unverträglichkeitsreaktionen	2-14
Tabelle 2	Auswertungsschema des EAST	2-18
Tabelle 3	Inzidenz von Unverträglichkeitsreaktionen.....	3-22
Tabelle 4	Reaktionsarten und Symptome.....	3-24
Tabelle 5	Ergebnisse des EAST auf die reaktionsauslösenden Antibiotika-Substanzklassen.....	3-26
Tabelle 6	Auslösende Substanzklassen.....	3-27
Tabelle 7	Basisdaten der Patienten mit und ohne Unverträglichkeitsreaktion	3-31
Tabelle 8	Antibiotika-Exposition von Patienten mit und ohne Unverträglichkeitsreaktionen.....	3-32
Tabelle 9	Dauer der Cephalosporin-Exposition und Auftretenshäufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen gegen alle Antibiotika-Substanzklassen.....	3-34
Tabelle 10	Dauer der Cephalosporin-Exposition und Auftretenshäufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen gegen Cephalosporine.....	3-34
Tabelle 11	Legende zur Dauer der Antibiotika-Therapie	6-67
Tabelle 12	Normwerte für IgG*, IgE* und BMI Perzentile**	6-68
Tabelle 13	Basisdaten der Vergleichsgruppe	6-68
Tabelle 14	Antibiotika-Exposition der Vergleichsgruppe.....	6-69
Tabelle 15	Überblick über die Unverträglichkeitsreaktionen im Untersuchungszeitraum	6-71
Tabelle 16	Patienten mit Multiplem Allergie Syndrom	6-76
Tabelle 17	Symptome und auslösende Substanzklassen der Unverträglichkeitsreaktionen.....	6-77
Tabelle 18	Symptome und auslösende Substanzklassen der Überempfindlichkeitsreaktionen.....	6-78
Tabelle 19	Symptome und auslösende Substanzklassen der Toxischen Reaktionen	6-79
Tabelle 20	Basisdaten der Patienten mit oraler Cephalosporin-Einnahme kleiner und größer 50% Tage pro Jahr.....	6-80
Tabelle 21	Antibiotika-Exposition der Patienten mit oraler Cephalosporin-Einnahme kleiner und größer 50% Tage pro Jahr	6-81

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Klassifikation von Unverträglichkeitsreaktionen.....	1-6
Abbildung 2	Patienten nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien	3-21
Abbildung 3	Applikationsarten im Zusammenhang mit Unverträglichkeitsreaktionen	3-28

10 Dokumentenverzeichnis

Schriftstück 1	Algorithmus bei Unverträglichkeitsreaktion auf Antibiotika.....	4-59
Schriftstück 2	Patienteninformation	6-64
Schriftstück 3	Patientenfragebogen.....	6-65
Schriftstück 4	Patienteninformation zur intravenösen Antibiotika-Therapie	6-82

11 Abkürzungsverzeichnis

AB:	Antibiotika
AM:	Aminoglykoside
CA:	Carbapeneme
CE:	Cephalosporine
CF:	Cystische Fibrose
CHA:	Christiane-Herzog Ambulanz
CI:	95% Confidenzintervall
CO:	Cotrimoxazole
EAST:	Enzym-Allergo-Sorbent Test
FL:	Flourchinolone
FO:	Fosfomycine
GL:	Glykopeptide
IgE:	Immunglobulin E
IgG:	Immunglobulin G
IT:	Itraconazole
i.v.:	intravenöse Applikation
KO:	Kombinationstherapie aus zwei oder mehreren Antibiotika-Substanzklassen
m:	Anzahl der Reaktionen
MA:	Makrolide
MAS:	Multiples Allergie Syndrom
MW:	Mittelwert
n:	Anzahl der Patienten
NI:	Nitroimidazole
PE:	Penicilline
p.i.:	inhalative Applikation
p.o.:	orale Applikation
PO:	Polypeptide
RAST:	Radio-Allergo-Sorbent Test
SD:	Standardabweichung
SSLR:	Serum sickness-like reaction

TR: Pharmakologisch-toxische Reaktion
UVR: Unverträglichkeitsreaktion
ÜER: Überempfindlichkeitsreaktion
VG: Vergleichsgruppe

12 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN:

Julia Carolin Nübel

Geburtsdatum: 09.04.1981

Geburtsort: Schorndorf

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Ursula Nübel, Grund- und Hauptschullehrerin
Dr. med. Bernhard Nübel, Facharzt für Allgemeinmedizin

ÄRZTLICHE TÄTIGKEIT:

2007-2008 Pädiatrie, Dr. von Haunersches Kinderspital München

seit 2008 Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin, Klinikum Großhadern

HOCHSCHULAUSBILDUNG:

2007 Ärztliche Prüfung (Note 1)

2003 Ärztliche Vorprüfung (Note 3)

2001-2007 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität, München

SCHULAUSBILDUNG:

2000 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

1992-2000 Isolde-Kurz-Gymnasium, Reutlingen

1989-1992 Roßbergschule, Gönningen

1988-1989 Hohbuchschiele, Reutlingen

13 Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Matthias Griese sowohl für die Überlassung der Arbeit als auch für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten bedanken.

Bei den Schwestern und Ärzten der Christiane-Herzog Ambulanz bedanke ich mich für ihre stets freundliche Unterstützung beim klinischen Teil, sowie bei Frau K. Kempa für ihre Hilfe und meine Einarbeitung bei der Durchführung des experimentellen Abschnitts dieser Arbeit.

Meinen Eltern Ursula Nübel und Dr. med. Bernhard Nübel danke ich ganz besonders für ihre Unterstützung und Ermutigung während dieser Arbeit als auch darüber hinaus.