

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Lars E. French

**Kreuzreaktionsraten gegenüber Paracetamol und Etoricoxib
bei Patienten mit NSAR-Intoleranz**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karin Degenhardt

aus Deggendorf

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatlerin:	PD Dr. med. Sonja Molin
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Matthias F. Kramer
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	27.06.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	3
1.1	Analgetikaintoleranz.....	3
1.1.1	Definition	3
1.1.2	Epidemiologie	3
1.1.3	Klinik.....	4
1.1.4	Pathogenese.....	6
1.1.5	Diagnostik	7
1.1.6	Therapie und Patientenmanagement	9
1.2	Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol bei Patienten mit NSAR-Intoleranz.....	12
1.3	Kreuzreaktion gegenüber Etoricoxib bei Patienten mit NSAR-Intoleranz	14
1.4	Zielsetzung.....	17
2	Material und Methoden.....	18
2.1	Material.....	18
2.1.1	Software	18
2.1.2	Patienten	18
2.2	Methoden.....	19
2.2.1	Orale Provokationstests.....	19
2.2.2	Datenerhebung	20
2.2.3	Gruppenzuteilung der Patienten	21
2.2.4	Statistische Methoden	22
3	Ergebnisse.....	23
3.1	Patienten mit NSAR-Intoleranz.....	23
3.2	Patienten mit Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol.....	30
3.2.1	Fallbeschreibung der Patienten mit Paracetamol-Intoleranz.....	30

3.2.2	Vergleich der Patienten mit und ohne Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol..	35
3.3	Patienten mit Kreuzreaktion gegenüber Etoricoxib.....	41
3.3.1	Fallbeschreibung der Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz.....	41
3.3.2	Vergleich der Patienten mit und ohne Kreuzreaktion gegenüber Etoricoxib.....	44
4	Diskussion	49
5	Zusammenfassung.....	57
6	Abbildungsverzeichnis.....	59
7	Literaturverzeichnis	60

1 Einleitung

1.1 Analgetikaintoleranz

1.1.1 Definition

Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Analgetika sind vielfältig und können sich in unterschiedlichsten klinischen Symptomen manifestieren. Sie treten entweder unmittelbar nach der Einnahme des Medikaments in Erscheinung oder aber erst nach Tagen bis Wochen. Darüber hinaus liegen den Reaktionen verschiedene Pathomechanismen zugrunde.

So gibt es Reaktionen vom Spättyp, die erst nach mehr als 24 Stunden auftreten, in der Regel nach mehreren Tagen bis Wochen. Diese werden durch einen immunologischen Mechanismus vermittelt. Es handelt sich hierbei um eine allergische Typ IV Reaktion, die durch die Aktivität zytotoxischer T-Zellen zu Reaktionen an der Haut oder an inneren Organen führt. Das fixe Arzneimittelexanthem, das Stevens-Johnson-Syndrom, Nephritis oder Pneumonitis sind Beispiele.

Auch Soforttypreaktionen, die innerhalb weniger Stunden auftreten, können durch einen immunologischen Mechanismus entstehen. Vermittelt durch Immunglobuline vom Typ IgE kommt es hierbei nach der Einnahme von Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR; englisch NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs) zu Hautreaktionen oder Anaphylaxie. Der Auslöser der Reaktion ist dabei ein bestimmtes NSAR oder mehrere NSAR, die einer chemischen Gruppe angehören.

Daneben gibt es Patienten, die auf mehrere NSAR aus unterschiedlichen chemischen Gruppen kreuzreagieren. Es kommt unmittelbar oder wenige Stunden nach der Medikamenteneinnahme zu Haut- oder Atemwegsreaktionen, die durch einen nicht-immunologischen Mechanismus hervorgerufen werden [1, 2]. Diese Art der NSAR-Intoleranz ist Schwerpunkt der hier gemachten Untersuchung.

1.1.2 Epidemiologie

Intoleranzreaktionen gegenüber NSAR treten bei etwa 0,6 % bis 2,5 % der Bevölkerung auf [3]. Die häufigste Art der Reaktion ist die akute Urtikaria mit und ohne Angioödem gefolgt

von Dyspnoe und Asthmaanfällen [4]. 0,3 % bis 0,6 % der Allgemeinbevölkerung reagieren auf die Einnahme von NSAR mit asthmatischen Beschwerden [5].

Weiter verbreitet ist die NSAR-Intoleranz bei Patienten mit bereits vorbestehenden Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Polyposis nasi und chronischer Urtikaria. Patienten mit Asthma bronchiale haben in 4,3 % bis 11 % der Fälle eine Intoleranz gegenüber Acetylsalicylsäure (ASS) [2, 6-8]. Wird die Intoleranz durch eine orale Provokationstestung und nicht nur durch eine positive Anamnese bestätigt, steigt die Zahl der Asthmatiker mit ASS-Intoleranz auf bis zu 21 % [9]. 2,6 % bis 9,4 % der Patienten mit Polyposis nasi weisen eine NSAR-Intoleranz auf [6, 10]. Bei gleichzeitigem Vorliegen von Asthma und Polyposis nasi tritt eine Intoleranz bei bis zu 25,6 % der Patienten auf [10]. Bei Patienten mit chronischer Urtikaria kommt die NSAR-Intoleranz noch häufiger vor. Prävalenzen zwischen 22 % und 40 % werden berichtet [11-13].

Die ersten Symptome der NSAR-Intoleranz treten im Schnitt um das 30. Lebensjahr auf. Frauen sind mit einem Verhältnis von 2,3 : 1 häufiger betroffen als Männer [5].

1.1.3 Klinik

Das klinische Erscheinungsbild der NSAR-Intoleranz beinhaltet unterschiedliche Symptome im Bereich der Atemwege und der Haut. Auch anaphylaktoide Reaktionen kommen vor. Die häufigste klinische Manifestation der NSAR-Intoleranz ist die Urtikaria mit und ohne Angioödem. Etwas weniger häufig reagieren Patienten mit NSAR-Intoleranz mit einer Kombination aus Urtikaria, Angioödem und Symptomen der oberen und unteren Atemwege oder Atemwegsbeschwerden allein [14].

Nach dem Vorschlag der EAACI (European Academy of Asthma and Clinical Immunology) und GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) werden Patienten mit NSAR-Intoleranz in verschiedene Gruppen eingeteilt [1, 2].

NSAIDs-exacerbated respiratory disease (NERD):

Patienten dieser Gruppe haben in der Regel eine vorbestehende chronische Atemwegserkrankung wie Asthma bronchiale, chronische Rhinosinusitis oder Polyposis nasi [1, 2]. Diese Erkrankungen können der NSAR-Intoleranz einige Jahre vorausgehen. So entwickelt sich häufig zuerst eine ganzjährig andauernde Rhinitis bis einige Jahre später asthmatische Beschwerden auftreten und schließlich die Diagnose der NSAR-Intoleranz folgt

[5]. Bei Patienten mit NERD ist das Asthma bronchiale stärker ausgeprägt und bedarf einer intensiveren Medikation als bei Asthmapatienten ohne NSAR-Intoleranz [2]. Die Intoleranz gegenüber ASS stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer schweren Verlaufsform des Asthma bronchiale dar [15, 16].

Auf die Einnahme von NSAR reagieren diese Patienten innerhalb von 30 bis 180 Minuten mit Symptomen der oberen und unteren Atemwege [1, 2]. Dazu gehören Dyspnoe, Rhinorrhoe und verstopfte Nase. Teilweise treten zusätzlich Hautmanifestationen wie Urtikaria, Angioödem oder Flush und Reizung der Konjunktiven in Erscheinung [5].

Die Kombination aus NSAR-Intoleranz, Asthma bronchiale und Polyposis nasi wird auch als Samter-Trias bezeichnet [17].

NSAIDs-exacerbated cutaneous disease (NECD):

Diese Patienten leiden an einer chronischen Urtikaria, die bei der Einnahme von NSAR verschlimmert wird [2]. Innerhalb von wenigen Stunden nach der Gabe von NSAR kommt es zum Auftreten von Urtikaria und/ oder Angioödem. Diese Symptome bessern sich in der Regel innerhalb von Stunden spontan wieder, können aber auch einige Tage anhalten [4, 18]. Begleitend können Atemwegsbeschwerden auftreten [2]. Dabei ist das Ausmaß der Intoleranzreaktion abhängig von der Aktivität der zugrundeliegenden chronischen Urtikaria [18]. Bei aktiver Urtikaria ist die Reaktion stärker ausgeprägt als bei kontrollierter Urtikaria [1]. Patienten dieser Gruppe, die sowohl eine chronische Urtikaria als auch eine NSAR-Intoleranz aufweisen, haben häufiger Asthma oder Polyposis nasi als Patienten mit chronischer Urtikaria ohne NSAR-Intoleranz. Sie haben darüber hinaus ein höheres Risiko für die Entwicklung von Asthma und Rhinitis [19].

NSAIDs-induced urticaria/angioedema (NIUA):

In dieser Gruppe haben die Patienten keine zugrundeliegende chronische Erkrankung der Haut oder der Atemwege. Die Intoleranzreaktion tritt innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von NSAR auf und äußert sich als Urtikaria und/ oder Angioödem [1, 2, 20]. Zu diesem Zeitpunkt besteht noch keine chronische Hauterkrankung. Über die Jahre können diese Patienten aber eine chronische Urtikaria entwickeln. Bei einer Untersuchung von Asero et al. war dies bei etwa einem Drittel der Patienten der Fall. Die NSAR-Intoleranz kann einer chronischen Urtikaria vorausgehen [21].

In älteren Publikationen werden die Gruppen häufig anders benannt. So ist von AERD (aspirin-exacerbated respiratory disease), AECU (aspirin-exacerbated chronic urticaria) und

AIAU (aspirin-induced acute urticaria/angioedema) die Rede. In dieser Arbeit wird jedoch die oben geschilderte Gruppenbezeichnung verwendet.

1.1.4 Pathogenese

Der zentrale Mechanismus, über den NSAR zu Intoleranzreaktionen führen, ist die Veränderung des Arachidonsäurestoffwechsels. Arachidonsäure entsteht durch das Enzym Phospholipase A2 aus Membranphospholipiden. Sie wird zum einen über die Cyclooxygenase 1 (COX-1) und die COX-2 zu Prostaglandinen (PG) umgesetzt. So entstehen das entzündungshemmende Prostaglandin E2 (PGE2) und die proinflammatorisch wirksamen Prostaglandine D2 (PGD2) und F2 (PGF2). Zum anderen wird die Arachidonsäure zu Leukotrienen (LT) umgesetzt. Durch die 5-Lipoxygenase (5-LO) entsteht Leukotrien A4 (LTA4). Das Enzym LTC4-Synthase setzt dieses in die Cysteinylleukotriene um. Zu den Cysteinylleukotrienen gehören LTC4, LTD4 und LTE4. Sie wirken entzündungsfördernd und bronchokonstriktorisch [22].

NSAR greifen durch die Hemmung der COX-1 in den Arachidonsäurestoffwechsel ein. Bei Patienten mit NERD kommt es durch die Hemmung der COX-1 zu einer Inhibition der PGE2-Synthese. PGE2 wirkt nicht nur entzündungshemmend, sondern auch bronchodilatatorisch und mastzellstabilisierend [22]. Der Abfall des PGE2 bewirkt so eine Bronchokonstriktion sowie die vermehrte Mastzelldegranulation [23]. Eine vermehrte Freisetzung von Histamin und Mastzelltryptase als Zeichen der Mastzellaktivität konnte bei Patienten mit NERD sowohl in der Nasenschleimhaut als auch im Serum nachgewiesen werden [24, 25].

Zusätzlich hemmt PGE2 die 5-LO und damit die Leukotriensynthese [26]. Der Abfall des PGE2 durch die COX-1-Inhibition führt deshalb zu einer erhöhten Produktion von Leukotrienen [24]. So zeigen Patienten mit Asthma und Intoleranz gegenüber ASS eine gesteigerte Bildung von Cysteinylleukotrienen im Vergleich zu Patienten mit Asthma, die ASS vertragen [24]. Bei Patienten mit NERD wurden nach Exposition gegenüber ASS erhöhte Werte für LTC4 in der Bronchial- und Nasenschleimhaut gefunden [27]. Die Ausscheidung von LTE4 im Urin ist ebenfalls erhöht [27, 28]. Durch die inhalative Gabe von PGE2 vor der Gabe von ASS können dieser Anstieg der Leukotriene sowie eine Bronchokonstriktion verhindert werden [24, 27]. Auch eine durch ASS gesteigerte Produktion der LTC4-Synthase wurde beschrieben [24].

Auch ohne Exposition gegenüber NSAR zeigen sich bei Patienten mit NERD Veränderungen des Arachidonsäurestoffwechsels. So findet man bei diesen Patienten eine verringerte PGE2-

Synthese in der Bronchialschleimhaut im Vergleich zu Patienten ohne NSAR-Intoleranz [23, 26]. Auch ein genetischer Polymorphismus im Gen für den PGE₂-Rezeptor und eine daraus resultierende verringerte Produktion dieses EP₂-Rezeptors wurden beschrieben [26]. Darüber hinaus weisen die meisten Patienten mit NERD eine erhöhte Produktion von Leukotrienen auf. In der bronchoalveolären Lavage findet sich hier zum Beispiel vermehrt LTC₄. Das LTE₄ im Urin ist erhöht [26]. Durch die Exposition gegenüber ASS werden die Werte für diese Leukotriene noch gesteigert [24]. Bei Patienten mit NERD finden sich in der Bronchialschleimhaut vermehrt eosinophile Granulozyten sowie eine Überexpression der LTC₄-Synthase in diesen Zellen [22, 24, 26, 27]. Auch eine gesteigerte Expression des Rezeptors für Cysteinylleukotriene (CysLT₁-Rezeptor) in Leukozyten der Nasenschleimhaut von Patienten mit NERD wurde beschrieben [26, 27].

Dies alles sind Veränderungen, die sich bei Patienten mit NERD feststellen lassen und mögliche Erklärungen für die Intoleranz gegenüber NSAR darstellen [26].

Bei Patienten mit NECD liegt der gleiche Pathomechanismus zugrunde. Auch hier werden die Intoleranzreaktionen durch die Hemmung der COX-1 vermittelt [13]. Genau wie Patienten mit NERD zeigen Patienten, die auf die Einnahme von NSAR mit Urtikaria reagieren, erhöhte Werte für Cysteinylleukotriene [23]. Das LTE₄ im Urin ist schon ohne Exposition gegenüber ASS erhöht und steigt nach der Gabe von ASS noch weiter an [13, 18]. Eine vermehrte Expression der LTC₄-Synthase findet sich ebenfalls [13].

Die Steigerung der Leukotriensynthese in Kombination mit der Mastzelldegranulation nach Einnahme von NSAR kann bei diesen Patienten zu Hautreaktionen führen. Beides resultiert aus der Reduktion der PGE₂-Synthese durch die Hemmung der COX-1 [29].

1.1.5 Diagnostik

Grundstein der Diagnostik einer NSAR-Intoleranz ist die Erhebung der Anamnese. Diese umfasst zum einen Fragen zu dem NSAR, welches die Intoleranzreaktion hervorgerufen hat, wie die eingenommene Dosierung und den Grund der Einnahme. Zum anderen enthält sie Fragen nach den entstandenen Symptomen, deren Ausmaß und dem zeitlichen Auftreten nach Einnahme des Medikaments. Zudem interessiert, ob ähnliche Reaktionen in der Vergangenheit schon einmal aufgetreten waren, und ob vor oder nach dem Ereignis andere NSAR vertragen wurden. Auch eine eventuelle Begleitmedikation und vorbestehende Erkrankungen wie Asthma, Polyposis nasi, Rhinosinusitis, Urtikaria oder Angioödem sollten erfasst werden. Die Anamnese allein reicht zur Diagnosestellung nicht aus, kann aber

insbesondere bei Patienten, die mit Symptomen im Bereich der Atemwege auf die Einnahme von NSAR reagieren, Hinweise auf das Bestehen einer NSAR-Intoleranz liefern [1].

Goldstandard in der Diagnostik der NSAR-Intoleranz ist der orale Provokationstest mit ASS [2]. Mit einer Sensitivität von 89 % und einer Spezifität von 93 % stellt er die zuverlässigste Methode zur Diagnose der NSAR-Intoleranz dar [2, 30]. So bestätigten Dursun et al. bei dem überwiegenden Teil der Patienten mit stattgehabter Atemwegsreaktion nach der Einnahme von NSAR den Verdacht einer NSAR-Intoleranz durch eine orale Provokationstestung [31]. Diese sollte bei Verdacht auf NSAR-Intoleranz erfolgen, so auch bei anamnestisch berichteter Reaktion auf ASS und anderen NSAR [30]. Nach den Richtlinien der EAACI und GA2LEN wird der orale Provokationstest einfachblind und placebokontrolliert durchgeführt. Der Test erfolgt durch einen in dieser Diagnostik erfahrenen Arzt und in Notfallbereitschaft. Die Patienten sollten sich in einem klinisch stabilen Zustand befinden und ein FEV1 (forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) von mehr als 70 % aufweisen. Bei Patienten mit urtikarieller Reaktion sollten ein bis zwei Wochen vor der Testung keine Hauterscheinungen mehr vorhanden sein. Nach Berücksichtigung der Kontraindikationen erfolgt der Test an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Am ersten Tag werden bis zu vier Placebokapseln im Intervall von jeweils zwei Stunden verabreicht. Am zweiten Tag folgt die Gabe von ASS in steigender Dosierung bis zu einer Einzeldosis von bis zu 500 mg und einer Kumulativdosis von bis zu 1000 mg ebenfalls im Intervall von jeweils zwei Stunden. An beiden Tagen erfolgt zu Beginn des Tests und im Verlauf alle 30 Minuten die Messung des FEV1. Als positive Reaktion werden der Abfall des FEV1 um mehr als 20 % des Ausgangswertes und das Auftreten von Symptomen einer NSAR-Intoleranz gewertet. Dazu zählen beispielsweise Bronchospasmus, Brustenge, Giemen, Rhinorrhoe, verstopfte Nase, Urtikaria und Angioödem [30].

Grundsätzlich wird neben der oralen Provokationstestung mit dem verdächtigen NSAR auch die orale Provokationstestung mit anderen NSAR empfohlen. Dies dient zum Ausschluss von Kreuzreaktionen [1, 32].

Neben der oralen Provokationstestung gibt es die Möglichkeit einer inhalativen und einer nasalen Provokation mit Lysinaspirin. Der inhalative Provokationstest führt in der Regel nicht zu systemischen Reaktionen bei den Patienten, weist aber eine etwas geringere Sensitivität als der orale Test auf. Die nasale Provokationstestung ist bei geringerer Sensitivität für Patienten geeignet, die mit vorwiegend nasalen Symptomen auf NSAR reagieren, und aufgrund einer schlechten Lungenfunktion oder eines schweren Asthma keine inhalative oder orale

Provokation erhalten können. Während der orale Provokationstest für die Diagnostik bei allen klinischen Formen der NSAR-Intoleranz, also auch bei urtikarieller Reaktion, empfohlen wird, können der inhalative und der nasale Test nur bei Patienten mit NERD Verwendung finden [30, 33].

Hauttests sind bei der Diagnostik von NERD, NECD und NIUA nicht zielführend, da es sich um nicht-immunologisch vermittelte Reaktionen handelt [1, 2].

Es existieren verschiedene In-vitro-Tests, die die spezifische Aktivität von Leukozyten im peripheren Blut messen [2]. Der Sulfidoleukotrienes Release Assay oder CAST (cellular antigen stimulation test) misst die Freisetzung von Cysteinylleukotrienen aus Leukozyten nach deren Stimulation mit Lysinaspirin. Diese Freisetzung von Cysteinylleukotrienen ist bei Patienten mit ASS-Intoleranz im Vergleich zu Patienten ohne ASS-Intoleranz erhöht. Der Test weist aber eine nur geringe Sensitivität von 25 % auf [34]. Beim ASPIT (Aspirin Sensitive Patient Identification Test) wird die Freisetzung von 15-HETE (15-hydroxyeicosatetrenoic acid) aus Epithelzellen von nasalen Polypen und Leukozyten des peripheren Blutes gemessen. Auch hier ist die Freisetzung bei Patienten mit ASS-Intoleranz erhöht, bei Patienten ohne ASS-Intoleranz dagegen nicht. Der Nutzen für die klinische Praxis ist noch unklar [35]. Der BAT (Basophilenaktivierungstest; Basophil activation test) registriert mittels Durchflusszytometrie die Expression der Oberflächenmoleküle CD 63 und CD 102a auf basophilen Granulozyten nach der Stimulation mit ASS. Bisher zeigte sich kein Nutzen für die Diagnostik der NSAR-Intoleranz [36]. Aufgrund zu geringer Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit sind In-vitro-Tests kein Bestandteil der Routinediagnostik [1, 2, 37].

1.1.6 Therapie und Patientenmanagement

Die Akuttherapie von Haut- und Atemwegsreaktionen bei NSAR-Intoleranz umfasst die inhalative Gabe von beta-Agonisten und Epinephrin ebenso wie die systemische Verabreichung von Glukokortikoiden und Antihistaminika bis hin zur intensivmedizinischen Behandlung mit Intubation und Beatmung [26, 38].

Die Behandlung von zugrundeliegenden chronischen Erkrankungen ist zentraler Bestandteil der Therapie. Asthma, Rhinosinusitis, Polyposis nasi und Urtikaria sollten leitliniengerecht therapiert werden [1, 2].

Patienten mit NSAR-Intoleranz reagieren häufig auf mehrere NSAR. Es wird grundsätzlich die Meidung von NSAR empfohlen, insbesondere von Präparaten mit starker Hemmung der COX-1, wie Ibuprofen oder Diclofenac [26, 39]. Coxibe, wie beispielsweise Etoricoxib oder Celecoxib, und Paracetamol stellen Ausweichpräparate dar, die in der Regel gut vertragen werden [1, 40]. Vor deren Einsatz sollte die individuelle Verträglichkeit aber durch einen oralen Provokationstest geprüft werden [1]. Wichtig ist die Aufklärung der Patienten darüber, welche NSAR sie vertragen und welche Präparate gemieden werden müssen [26]. Diese Informationen sollten in einem Allergiepass festgehalten und dem Patienten mitgegeben werden [1, 2].

Für die Behandlung der NSAR-Intoleranz gibt es die Möglichkeit der adaptiven Desaktivierung mit ASS. Empfohlen wird dies als bisher einzig kausale Therapie bei Patienten mit Samter-Trias [17]. Hier wird durch die über mehrere Tage wiederholte Gabe von ASS in steigender Dosierung eine Toleranz gegenüber ASS erzeugt. Da die Wirkung der adaptiven Desaktivierung nach einer Refraktärzeit von 48 bis 72 Stunden verloren geht, muss anschließend die Einnahme einer Erhaltungsdosis erfolgen. Andernfalls tritt die Intoleranz nach wenigen Tagen wieder auf [41, 42].

Bei Patienten mit NERD führt die adaptive Desaktivierung mit ASS dazu, dass auch andere NSAR ohne Reaktion eingenommen werden können [41, 43]. Zusätzlich zeigt sich bei diesen Patienten eine Verbesserung der Beschwerden im Bereich der oberen und unteren Atemwege [43]. Durch die adaptive Desaktivierung und die anschließende tägliche Einnahme von ASS kommt es zu einer Linderung der Symptome bei Asthma und Rhinosinusitis und einem verringerten Glukokortikoidbedarf. Es treten weniger Rezidive bei Polyposis nasi auf und die Notwendigkeit von chirurgischen Eingriffen zur Polypenentfernung sinkt. Auch die Verbesserung des Geruchssinns bei diesen Patienten wird beobachtet [38, 44-46]. Wirkungen dieser Therapie sind schon in den ersten vier Wochen nachweisbar und halten nach Beobachtungen von Berges-Gimeno et al. auch über den Zeitraum von fünf Jahren an [47, 48]. Für Patienten mit NERD stellt die adaptive Desaktivierung mit ASS mit anschließender Langzeitgabe von ASS eine Behandlungsmöglichkeit dar, wenn diese ASS oder andere NSAR regelmäßig zur Thrombozytenaggregationshemmung oder Schmerzbehandlung einnehmen müssen. Ebenso ist diese Therapie eine Option, wenn trotz optimaler medikamentöser Therapie keine Symptomkontrolle erfolgt oder asthmatische Beschwerden nur unter hoher Dosis an Glukokortikoiden zu beherrschen sind. Auch bei wiederholt

erforderlichen chirurgischen Eingriffen bei Polyposis nasi kann diese Therapie sinnvoll sein [46].

Bei Patienten mit NECD wird sowohl von erfolgreichen als auch von erfolglosen Versuchen der adaptiven Desaktivierung berichtet [38, 49-51]. Aufgrund der Beobachtung, dass die Langzeitgabe von ASS die chronische Urtikaria dieser Patienten negativ beeinflusst, empfehlen Simon et al. diese Therapie nicht für Patienten mit chronischer Urtikaria und NSAR-Intoleranz [38].

Bei Patienten mit NICD ohne chronische Urtikaria gibt es Berichte über die erfolgreiche Durchführung der adaptiven Desaktivierung mit ASS [51-53].

1.2 Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol bei Patienten mit NSAR-Intoleranz

Paracetamol ist ein Analgetikum, das vielfach eingesetzt wird. Zusätzlich zur Analgesie hat es eine antipyretische Wirkung [54]. Entzündungshemmung sowie Inhibition der Thrombozytenaggregation oder gastrointestinale Nebenwirkungen wie bei NSAR werden für Paracetamol dagegen nicht beschrieben [55, 56]. Durch welchen Mechanismus Paracetamol seine Wirkung entfaltet, ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Hierzu gibt es verschiedene Erklärungsansätze: Häufig beschrieben wird eine schwache Hemmung der COX und damit der Prostaglandinsynthese durch Paracetamol [56-58]. Beschrieben wird die zentrale und schwache Hemmung der COX-1 und der COX-2 durch Paracetamol [55, 59]. Ebenso gibt es Darstellungen, nach denen Paracetamol nur die COX-1 inhibiert [54, 60]. Es finden sich aber auch Veröffentlichungen, welche die COX-2 als Ziel der Paracetamolwirkung ansehen [55, 61]. Andere Studien beschäftigen sich mit der Wirkung von Paracetamol auf die COX-3, eine durch alternatives Splicing entstandene Isoform der COX-1 [55, 62]. Inwieweit Paracetamol die COX-3 selektiv und spezifisch oder nur schwach und unspezifisch hemmt, ist Gegenstand der aktuellen Forschung [9, 60, 63].

Bei Patienten mit NSAR-Intoleranz wird Paracetamol als Ausweichpräparat eingesetzt. In der Regel wird Paracetamol von diesen Patienten gut vertragen [54]. Man geht davon aus, dass weniger als 5 % der Patienten mit NSAR-Intoleranz eine Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol zeigen [58].

Patienten mit NERD und Intoleranz gegenüber Acetylsalicylsäure zeigten in einer Untersuchung von 268 Erwachsenen und Kindern in 7 % der Fälle eine Intoleranzreaktion gegenüber Paracetamol [9]. Vor allem in niedriger Dosierung kann Paracetamol als alternatives Schmerzmittel verwendet werden. Bei einer Dosierung bis 650 mg werden Kreuzreaktionsraten von 0 % bis 6 % beschrieben [64]. Nach Kowalski et al. zeigten 0 % bis 8,4 % der Patienten mit NERD eine Intoleranzreaktion auf Paracetamol in einer Dosis von bis zu 500 mg [2]. Bei höherer Paracetamoldosierung zeigen sich größere Kreuzreaktionsraten. Settipane et al. führten bei 50 Patienten mit NERD orale Provokationstests mit Paracetamol in einer Dosis von 1000 mg bis 1500 mg durch. 34 % dieser Patienten zeigten eine Intoleranzreaktion [64]. Andere Untersuchungen beschreiben bei Patienten mit NERD eine Kreuzreaktionsrate von 28 % gegenüber 1000 mg Paracetamol, bei Gabe von 1500 mg eine Steigerung um weitere 6 % [26]. Für Patienten mit NERD wird deshalb die Meidung von Paracetamol in einer Dosierung von über 1000 mg empfohlen [64]. Auch wird ein oraler

Provokationstest mit Paracetamol als sinnvoll erachtet, bevor dieses als Ausweichpräparat eingesetzt wird [2].

Auch bei Patienten mit NECD treten Intoleranzreaktionen gegenüber Paracetamol auf [2]. Dies war beispielsweise bei einer Untersuchung von 69 Patienten in 10 % der Fall [57]. Nettis et al. beschrieben das Auftreten einer Paracetamolintoleranz bei 19 % von 42 Patienten mit NECD. Im Vergleich dazu wurde die Kreuzreaktionsrate bei Patienten mit NICD ohne chronische Urtikaria mit 6,9 % angegeben [65]. Andere Studien fanden bei Patienten mit NSAR-induzierter Urtikaria ohne Bestehen einer chronischen Urtikaria in 11 % der Fälle eine Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol [57]. Entsprechend der Empfehlung für Patienten mit NERD sollten auch bei diesen Patientengruppen orale Provokationstests mit Paracetamol erfolgen. Nach einem negativen Testergebnis kann Paracetamol als Ausweichpräparat verwendet werden [2].

1.3 Kreuzreaktion gegenüber Etoricoxib bei Patienten mit NSAR-Intoleranz

Coxibe sind Analgetika, die ihre Wirkung durch die selektive Hemmung der COX-2 entfalten [66]. Auf die Aktivität der COX-1 haben sie dagegen keinen oder nur geringen Einfluss. Etoricoxib ist ein Präparat aus der Gruppe der Coxibe, das eine sehr hohe Selektivität bei der Inhibition der COX-2 aufweist. In-vitro zeigt es die höchste Selektivität unter den Coxiben [67]. Bei vergleichbarer analgetischer Wirksamkeit wie nicht-selektive NSAR ruft Etoricoxib deshalb weniger gastrointestinale Nebenwirkungen hervor als diese [67]. Gastrointestinale Nebenwirkungen werden bei der Einnahme von NSAR durch die Inhibition der COX-1 verursacht, während die Hemmung der COX-2 mit dem Eingreifen in Entzündungsprozesse assoziiert ist und so die gewünschte analgetische und antiinflammatorische Wirkung vermittelt [66]. Coxibe wie Etoricoxib sind aus diesem Grund gut verträglich und werden in verschiedenen Gebieten zur Schmerzbehandlung eingesetzt [67].

Bei Patienten mit NSAR-Intoleranz, die eine Schmerzbehandlung benötigen, stellen Coxibe eine gute Alternative dar. Intoleranzreaktionen gegenüber NSAR werden durch die Hemmung der COX-1 hervorgerufen [68, 69]. Da Coxibe selektiv die COX-2 hemmen, werden sie bei NSAR-Intoleranz als Ausweichpräparate eingesetzt [70]. Zuvor wird jedoch ein oraler Provokationstest mit dem entsprechenden Coxib empfohlen [68].

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Verträglichkeit von Coxiben bei Patienten mit NSAR-Intoleranz. Die Mehrzahl davon kommt zu dem Ergebnis einer guten Verträglichkeit und geringer Kreuzreaktionsraten.

Dieses Fazit zieht beispielsweise eine umfassende Literaturanalyse der Jahre 1966 bis 2006 von Weberschock et al.

Insgesamt wurden 3304 Patienten mit NSAR-Intoleranz untersucht. 119 davon zeigten nach der Einnahme von Coxiben eine Intoleranzreaktion. 328 der Patienten mit NSAR-Intoleranz hatten Etoricoxib erhalten. Unter ihnen waren zehn Patienten mit Etoricoxibintoleranz. Auf Celecoxib reagierten 59 von 1148 Patienten mit NSAR-Intoleranz. Eine Kreuzreaktion gegenüber Rofecoxib trat bei 48 von 1732 Patienten mit NSAR-Intoleranz auf.

Separat betrachtete die Arbeitsgruppe 13 doppelblind durchgeführte Studien mit insgesamt 591 NSAR-intoleranten Patienten. Davon trat bei 13 Patienten eine Reaktion nach der Einnahme von Coxiben auf. Eine Etoricoxibintoleranz zeigte sich bei vier von 56 Patienten mit NSAR-Intoleranz [70].

Vor allem Patienten mit NERD, die auf die Einnahme von NSAR mit Atemwegssymptomen reagieren, vertragen Coxibe in der Regel gut. So zeigte eine Untersuchung von 77 Patienten mit NERD keinerlei Kreuzreaktion mit Etoricoxib. Bei oralen Provokationstests mit Etoricoxib traten bei keinem der 77 Patienten Atemwegssymptome oder Hautveränderungen auf [71].

Eine andere Studie führte bei 60 Patienten mit NERD orale Provokationstestungen mit Celecoxib durch, die alle negativ ausfielen. Auch diese Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis einer fehlenden Kreuzreaktivität zwischen NSAR und Coxiben [72].

Bei der Untersuchung von 27 Patienten mit NERD durch Dahlen et al. wurde nach oraler Provokation mit Celecoxib bei keinem der Patienten eine Intoleranz gegenüber Celecoxib festgestellt [73].

Auch Gyllfors et al. untersuchten die Kreuzreaktivität von NSAR und Coxiben. Von 33 Patienten mit NERD reagierte keiner auf die Gabe von Celecoxib mit Atemwegssymptomen oder Hautveränderungen [40].

Ähnliche Ergebnisse fanden Studien mit Rofecoxib. So zeigte sich keine Intoleranz gegenüber Rofecoxib bei 60 Asthmatikern mit Intoleranz gegenüber Acetylsalicylsäure [74]. Martin-Garcia et al. fanden ebenfalls bei keinem von 40 Patienten mit NERD eine Intoleranzreaktion gegenüber Rofecoxib [75]. Bei einer weiteren Untersuchung von zwölf Patienten mit Asthma und ASS-Intoleranz traten nach Gabe von Rofecoxib bei keinem Atemwegssymptome auf. Ein Patient reagierte auf Rofecoxib mit Urtikaria [76].

Es gibt aber auch andere Studien, die bei Patienten mit NERD eine Kreuzreaktion gegenüber Coxiben beschreiben [60, 70]. Beispielsweise traten bei einer Patientin mit kontrolliertem Asthma und Intoleranz gegenüber Acetylsalicylsäure nach dreimaliger Gabe von Rofecoxib asthmatische Beschwerden auf [77]. Eine andere Patientin mit NERD reagierte auf die Einnahme von Celecoxib mit der Entwicklung eines Bronchospasmus [78].

Während Patienten mit NERD Coxibe in der Regel gut vertragen, sind die Ergebnisse bei Patienten mit NECD unterschiedlicher [32, 68]. So gibt es Untersuchungen, die bei Patienten mit chronischer Urtikaria und Intoleranz gegenüber Acetylsalicylsäure keine Intoleranz gegenüber Coxiben wie Celecoxib oder Rofecoxib fanden [69]. Andere Studien beschreiben bei Patienten mit NECD in 4 % der Fälle eine nach Coxibeinnahme aufgetretene Hautreaktion [60]. Die Zusammenschau zahlreicher Studien durch Sanchez-Borges et al. ergab bei 1101 Patienten mit NECD aus 18 verschiedenen Studien in 1,6 % der Fälle eine urtikarielle Reaktion auf Rofecoxib. In sechs Studien mit insgesamt 133 Patienten mit NECD reagierten

11 % mit Hautveränderungen nach der Gabe von Celecoxib. Auf Valdecoxib reagierte einer von 28 Patienten mit NECD mit Urtikaria [79].

Sanchez et al. untersuchten Patienten mit NICD auf Kreuzreaktionen gegenüber Coxiben. Von 54 Patienten zeigten 11,1 % eine Intoleranz gegenüber Celecoxib. Bei der oralen Provokationstestung mit Etoricoxib waren es 7,1 % von 54 getesteten Patienten mit NICD, die mit Urtikaria oder Angioödem reagierten [68].

Auch Dona et al. beschrieben eine Kreuzreaktion gegenüber Etoricoxib bei Patienten mit NICD. Bei 6 % der 252 untersuchten Patienten trat eine Intoleranzreaktion gegenüber Etoricoxib auf. Patienten mit NICD und gleichzeitig bestehender Paracetamolintoleranz reagierten in 25 % der Fälle auf die Gabe von Etoricoxib. Generell wurden die Intoleranzreaktionen gegenüber Etoricoxib als mild beschrieben [32].

1.4 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Kreuzreaktionsraten gegenüber Paracetamol und Etoricoxib bei Patienten mit NSAR-Intoleranz zu untersuchen. Es sollte herausgefunden werden, wie häufig Patienten mit einer Intoleranz der NSAR Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac und Metamizol ebenfalls eine Intoleranz gegenüber Paracetamol oder Etoricoxib zeigten.

Anlass für diese Untersuchung war eine aktuelle Studie aus Korea. Eine Intoleranz gegenüber Paracetamol wurde dort bei 24,8 % der Patienten mit NSAR-Intoleranz beschrieben, bei Celecoxib waren es 10,3 %. Dies entspricht nicht den Erfahrungswerten aus dem klinischen Alltag der Allergieabteilung an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München, wo jährlich etwa 10.000 Patienten mit Arzneimittel-Intoleranz betreut werden.

Paracetamol und Etoricoxib sind Analgetika, die bei Patienten mit NSAR-Intoleranz als verträgliche Alternative eingesetzt werden. Hohe Kreuzreaktionsraten würden darauf hinweisen, dass viele Patienten mit NSAR-Intoleranz diese Ausweichpräparate ebenfalls nicht vertragen. Die Suche nach alternativen Schmerzmitteln für diese Patienten wäre die Folge. Weitere klinische Relevanz erlangt das Thema durch das Ziel einer optimierten Beratung der Patienten sowie einer besseren allergologischen Diagnostik. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen darüber hinaus einen Beitrag dazu leisten, die Aussagekraft der Provokationstests besser einschätzen zu können.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Software

Zur Erstellung dieser Arbeit wurde folgende Software verwendet:

- Windows 8.1 (Microsoft Corporation)
- Microsoft Office Word 2013 (Microsoft Corporation)
- Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft Corporation)
- IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corporation)

2.1.2 Patienten

Für diese Arbeit wurde eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Insgesamt wurden die Akten von 220 volljährigen Patientinnen und Patienten untersucht, die zwischen 2010 und 2015 in der Allergieabteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München wegen einer Schmerzmittelunverträglichkeit in Behandlung waren.

Diese Patienten wiesen eine Intoleranz gegenüber einem oder mehreren der folgenden NSAR auf: Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac und Metamizol. Die Analgetikaintoleranz war entweder anamnestisch erhoben oder durch einen positiven oralen Provokationstest bestätigt worden. Bei allen Patienten war eine orale Provokationstestung mit Paracetamol oder Etoricoxib oder beiden Präparaten durchgeführt worden.

2.2 Methoden

2.2.1 Orale Provokationstests

Die oralen Provokationstests mit Analgetika erfolgten an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München nach dem dort etablierten Schema.

Getestet wurden in der Regel die verdächtigen NSAR, eine Standardreihe weiterer Analgetika, die oft zu Intoleranzreaktionen führen, und zusätzlich mögliche Ausweichpräparate.

Die Vorgehensweise ist dabei wie im Folgenden beschrieben: Die Initialreaktion auf das verdächtige NSAR sollte mindestens zwei Wochen zurückliegen, nicht länger jedoch als ein Jahr. Das verdächtige NSAR sollte in den sieben Tagen vor dem oralen Provokationstest nicht mehr eingenommen worden sein. Zudem war darauf zu achten, dass die durch das verdächtige Medikament hervorgerufenen Symptome abgeklungen waren. Weitere Voraussetzung für die Tests war das rechtzeitige Umsetzen von Medikamenten wie Betablockern und ACE-Hemmern, die nicht nur die Ergebnisse beeinflussen können, sondern auch ein erhöhtes Risiko für die allergologische Testung bedeuten. Der Einfluss von Begleitmedikamenten wurde bei der Interpretation der Testergebnisse berücksichtigt.

Unter stationären Bedingungen führten in der allergologischen Diagnostik erfahrene Ärzte die oralen Provokationen durch. Die Testungen erfolgten einfachblind und placebokontrolliert. Mit einem Intervall von eineinhalb bis zwei Stunden wurden die Analgetika in aufsteigender Dosierung verabreicht. Bei Acetylsalicylsäure wurde mit 50 mg begonnen, dann folgten 250 mg, 500 mg und schließlich 1000 mg. Ibuprofen wurden zunächst mit 60 mg, dann mit 300 mg und 600 mg getestet. Diclofenac wurde mit 5 mg, dann 25 mg, 50 mg und zuletzt noch einmal 50 mg gegeben. Bei Metamizol waren es erst 50 mg, dann 250 mg und 500 mg.

Während der oralen Provokationstests wurden die Patienten stetig überwacht und die Werte für Blutdruck und Puls regelmäßig gemessen. Bei Patienten mit Asthma erfolgte zusätzlich eine Peakflowmessung.

Aufgetretene Reaktionen wurden dokumentiert und in Zusammenschau mit Anamnese und Ergebnissen der Hauttests bewertet.

Als positives Ergebnis des oralen Provokationstests zählten dabei Reaktionen wie Asthma, Rhinitis, Urtikaria, Angioödem, kardiovaskuläre Reaktionen wie Tachykardie, Blutdruckabfall, Schwindel oder Bewusstlosigkeit, und sonstige Hautreaktionen wie Pruritus, Erythem, Exanthem, Flush, konjunktivale Injektion oder pelziges Gefühl.

Die orale Provokation mit Paracetamol und Etoricoxib und die Beurteilung der Ergebnisse erfolgten nach dem gleichen Schema. Paracetamol wurde zunächst mit 50 mg, dann mit 250 mg, 500 mg und zuletzt 1000 mg getestet. Bei Etoricoxib wurde mit 6 mg begonnen, dann folgten 30 mg und 60 mg.

2.2.2 Datenerhebung

In die Studie aufgenommen wurden nur Patienten mit NSAR-Intoleranz, bei denen zusätzlich eine orale Provokationstestung mit Paracetamol oder Etoricoxib durchgeführt worden war. Darüber hinaus interessierte eine Reihe weiterer Daten, die aus den Patientenakten erhoben wurden.

Jeder Patient bekam eine Fallnummer zugeteilt. Das Geschlecht und das Geburtsdatum wurden notiert. Für jedes der vier untersuchten NSAR Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac und Metamizol wurde angegeben, ob eine Intoleranz vorlag, und ob diese anamnestisch oder durch einen oralen Provokationstest gesichert war. Welche Initialreaktion die Patienten nach der Einnahme des verdächtigen NSAR zeigten, wurden gesondert aufgeführt. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der Hautestungen mit den jeweiligen NSAR analysiert und als positiv, negativ oder nicht durchgeführt angegeben. Es handelte sich in der Regel um Pricktests, bei Diclofenac zusätzlich um Intrakutantests. Ebenfalls interessierten die Ergebnisse der oralen Provokationstests mit Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac und Metamizol. Hierbei wurden die positiven Reaktionen in folgende Gruppen eingeteilt: Asthma, Rhinitis, Urtikaria, Angioödem, kardiovaskuläre Reaktion und sonstige Hautreaktion. Negative Testergebnisse wurden als solche angegeben. Lag kein oraler Provokationstest vor, wurde dies als nicht durchgeführt notiert.

Nach dem gleichen Schema wurden die Ergebnisse der Pricktests und der oralen Provokationstestungen mit Paracetamol und Etoricoxib erhoben. Bei der oralen Provokation mit Paracetamol und Etoricoxib wurden zusätzlich die Einzeldosis sowie die kumulative Dosis angegeben, bei der eine Reaktion auftrat. Eine Intoleranz gegenüber Paracetamol oder Etoricoxib wurde bescheinigt, wenn diese durch eine Reaktion im oralen Provokationstest bestätigt war. Gaben die Patienten in der Anamnese eine Reaktion nach der Einnahme von Paracetamol oder Etoricoxib an, ohne dass dies in der oralen Provokation bestätigt werden konnte, wurde dies nicht als Intoleranz gewertet.

Darüber hinaus wurde das Vorhandensein zugrundeliegender Erkrankungen wie Asthma, chronische Rhinosinusitis, Polyposis nasi, chronische Urtikaria und Nahrungsmittelallergie

untersucht. Auch der Atopiestatus wurde erhoben. Dazu wurde das Vorliegen von Asthma, Rhinitis oder atopischem Ekzem überprüft.

Waren bei den Patienten Laborparameter bestimmt worden, wurden die Werte des Gesamt-IgE und der Mastzelltryptase erhoben.

Des Weiteren wurden angegeben, ob auch auf andere Medikamente eine Unverträglichkeit bestand.

2.2.3 Gruppeneinteilung der Patienten

Anhand der Informationen über vorbestehende Erkrankungen und der Art der Reaktion auf das nicht vertragene NSAR erfolgte die Einteilung der Patienten in vier verschiedene Gruppen. Diese Gruppeneinteilung basierte auf dem Vorschlag der EAACI (European Academy of Asthma and Clinical Immunology) und GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) zur Unterteilung der NSAR-Intoleranz nach Art der Überempfindlichkeitsreaktion. [1, 2]

NSAIDs-exacerbated respiratory disease (NERD):

Dieser Gruppe wurden Patienten mit zugrundeliegender chronischer Atemwegserkrankung wie Asthma, Rhinosinusitis und Polyposis nasi zugeteilt, die bei der Einnahme eines nicht vertragenen NSAR mit Symptomen im Bereich der Atemwege reagierten. Dazu zählten Reaktionen wie Rhinorrhoe, verstopfte Nase, Dyspnoe, Bronchospasmus oder Giemen.

NSAIDs-exacerbated cutaneous disease (NECD):

Patienten mit vorbestehender chronischer Urtikaria, die auf NSAR mit Urtikaria und/oder Angioödem reagierten, wurden dieser Gruppe zugeteilt.

NSAIDs-induced urticaria/angioedema (NIUA):

Zu dieser Gruppe gehörten Patienten ohne vorliegende chronische Haut- oder Atemwegserkrankung, die auf NSAR mit Urtikaria und/oder Angioödem reagierten.

NSAIDs-induced blended reaction (NIBR):

Patienten, die in keine der drei oben genannten Gruppen passten, wurden dieser Kategorie zugeteilt. Hierbei handelte es sich beispielsweise um Patienten, die sowohl eine chronische Atemwegserkrankung als auch eine chronische Hauterkrankung aufwiesen oder um Patienten, die mit Atemwegssymptomen und Hauterscheinungen auf die Einnahme von NSAR reagierten.

2.2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte anhand der Berechnung von Mittelwert, Varianz und Standardabweichung sowie der absoluten und relativen Häufigkeiten.

Die Patienten mit und ohne Paracetamol-Intoleranz wurden auf statistisch signifikante Unterschiede getestet. Für quantitative Merkmale wurde dazu der t-Test angewandt. Qualitative Merkmale wurden mit dem Exakten Fisher-Test verglichen. Auf einem Signifikanzniveau von 0,05 wurde zweiseitig getestet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, ein p-Wert $< 0,1$ als Trend gewertet.

Bei den Patienten mit und ohne Etoricoxib-Intoleranz wurde aufgrund der geringen Fallzahl von vier Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz auf die Durchführung vergleichender statistischer Tests verzichtet.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten mit NSAR-Intoleranz

Diese Untersuchung umfasste insgesamt 220 Patienten mit NSAR-Intoleranz im Alter zwischen 20 Jahren und 83 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten waren Frauen (158 Frauen, 62 Männer). Bei etwa einem Drittel der Patienten (37,3 %) waren eine oder mehrere Vorerkrankungen bekannt, am Häufigsten eine chronische Rhinosinusitis (15,5 %), allergische Rhinokonjunktivitis (15,0 %), chronische Urtikaria (14,5 %) oder Asthma (10,5 %). Die Initialreaktion auf ein verdächtiges NSAR trat bei der Mehrzahl der Patienten als Hautreaktion in Form von Angioödem (53,2 %) oder Urtikaria (43,6 %) in Erscheinung. Etwas weniger häufig zeigten die Patienten nach Einnahme eines verdächtigen NSAR Atemwegsreaktionen wie Asthma (35,5 %) oder Rhinitis (7,7 %). Dabei traten die Symptome nicht nur einzeln, sondern auch in Kombinationen auf.

Anhand der Informationen über Vorerkrankungen und Art der Reaktion auf ein verdächtiges NSAR erfolgte die Gruppeneinteilung der Patienten. Hierbei stellte die Gruppe der NIBR mit etwa der Hälfte der Patienten (50,4 %) den größten Anteil. In dieser Gruppe waren die chronische Rhinosinusitis (20,7 %) und die allergische Rhinokonjunktivitis (19,8 %) die häufigsten Vorerkrankungen. Die Initialreaktion auf ein verdächtiges NSAR äußerte sich etwa zu gleichen Teilen in Urtikaria (45,0 %), Angioödem (48,6 %) und Asthma (51,4 %), dagegen bei nur drei Patienten als Rhinitis (2,7 %).

Die zweitgrößte Gruppe war mit 62 Patienten (28,2 %) die Gruppe der NIUA. Hier zeigten die Patienten keine zugrundeliegenden Hauterkrankungen und nur in Einzelfällen eine chronische Rhinosinusitis (1,6 %) oder allergische Rhinitis (1,6 %). Auf ein verdächtiges NSAR reagierten diese Patienten ausschließlich mit Angioödem (77,4 %) oder Urtikaria (53,2 %).

Zu der Gruppe der NERD wurden 25 Patienten (11,4 %) gezählt. In dieser Gruppe zeigten sich keine Vorerkrankungen der Haut, sondern nur der Atemwege. Darunter waren am Häufigsten Asthma (44,0 %) gefolgt von chronischer Rhinosinusitis (28,0 %), Polyposis nasi (24,0 %) und allergischer Rhinokonjunktivitis (8,0 %). Der Anteil der Patienten mit Atopie war in dieser Gruppe mit 52,0 % am Größten. Auf ein verdächtiges NSAR reagierten diese Patienten stets mit Asthma (80,0 %) oder Rhinitis (56,0 %). In Einzelfällen zeigte sich eine zusätzliche Hautreaktion (8,0 %).

10,0 % der Patienten wurden der Gruppe der NECD zugeteilt. Alle diese Patienten wiesen eine vorbestehende chronische Urtikaria auf. Die Initialreaktion auf ein verdächtiges NSAR

zeigte sich in dieser Gruppe stets als Hautreaktion in Form eines Angioödems (68,2 %) oder einer Urtikaria (59,1 %). Ein Patient reagierte zusätzlich mit asthmatischen Beschwerden (4,5 %).

Laborwerte für das Gesamt-IgE und die Mastzelltryptase waren nur bei einem Teil der Patienten vorhanden. Das Gesamt-IgE war im Mittelwert auf 158,6 kU/l erhöht und zeigte in der Gruppe der NECD den höchsten Mittelwert (393,8 kU/l). Die Mittelwerte für die Mastzelltryptase lagen in allen Gruppen innerhalb des Referenzbereichs.

Alle untersuchten Merkmale und die Gruppeneinteilung der Patienten nach der Art der NSAR-Intoleranz zeigt Tabelle 1.

Abbildung 1: Allgemeine und klinische Charakteristika der Patienten mit NSAR-Intoleranz

	Gesamt	NERD	NECD	NIUA	NIBR
Patientenanzahl	220/220 (100,0)	25/220 (11,4)	22/220 (10,0)	62/220 (28,2)	111/220 (50,4)
Alter in Jahren	50,0 ± 14,9	51,0 ± 14,3	49,0 ± 16,8	50,7 ± 14,3	49,7 ± 15,1
Geschlecht					
Männer	62/220 (28,2)	6/25 (24,0)	8/22 (36,4)	20/62 (32,3)	28/111 (25,2)
Frauen	158/220 (71,8)	19/25 (76,0)	14/22 (63,6)	42/62 (67,7)	83/111 (74,8)
Vorerkrankungen					
Atopie	48/220 (21,8)	13/25 (52,0)	3/22 (13,6)	1/62 (1,6)	31/111 (27,9)
Asthma	23/220 (10,5)	11/25 (44,0)	1/22 (4,5)	0/62 (0,0)	11/111 (9,9)
Allergische Rhinokonjunktivitis	33/220 (15,0)	2/25 (8,0)	3/22 (13,6)	1/62 (1,6)	22/111 (19,8)
Chronische Rhinosinusitis	34/220 (15,5)	7/25 (28,0)	3/22 (13,6)	1/62 (1,6)	23/111 (20,7)
Atopische Dermatitis	2/220 (0,9)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	2/111 (1,8)
Polyposis nasi	8/220 (3,6)	6/25 (24,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	2/111 (1,8)
Chronische Urtikaria	32/220 (14,5)	0/25 (0,0)	22/22 (100,0)	0/62 (0,0)	10/111 (9,0)
Anaphylaxie	1/220 (0,5)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	1/111 (0,9)
Nahrungsmittelallergie	8/220 (3,6)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	1/62 (1,6)	7/111 (6,3)
Arzneimittelintoleranz	25/220 (11,4)	2/25 (8,0)	0/22 (0,0)	4/62 (6,5)	19/111 (17,1)
Laborwerte					
Gesamt-IgE in kU/l	158,6 ± 242,4	89,2 ± 53,9	393,8 ± 443,6	66,5 ± 78,0	163,7 ± 227,1
Patienten mit Wert für Gesamt-IgE	78/220 (35,5)	7/25 (28,0)	9/22 (40,9)	20/62 (32,3)	42/111 (37,8)
Mastzelltryptase in µg/l	6,5 ± 9,5	5,8 ± 3,7	7,2 ± 4,1	5,1 ± 3,5	7,3 ± 13,1
Patienten mit Wert für Mastzelltryptase	133/220 (60,5)	17/25 (68,0)	15/22 (68,2)	36/62 (58,1)	65/111 (58,6)
Initialreaktion auf NSAR					
Asthma	78/220 (35,5)	20/25 (80,0)	1/22 (4,5)	0/62 (0,0)	57/111 (51,4)
Rhinitis	17/220 (7,7)	14/25 (56,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	3/111 (2,7)
Urtikaria	96/220 (43,6)	0/25 (0,0)	13/22 (59,1)	33/62 (53,2)	50/111 (45,0)
Angioödem	117/220 (53,2)	0/25 (0,0)	15/22 (68,2)	48/62 (77,4)	54/111 (48,6)
Kardiovaskuläre Reaktion	38/220 (17,3)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	38/111 (34,2)
sonstige Hautreaktion	45/220 (20,5)	2/25 (8,0)	1/22 (4,5)	0/62 (0,0)	42/111 (37,8)
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %) oder Mittelwert ± Standardabweichung NERD: NSAID's-exacerbated respiratory disease; NECD: NSAID's-exacerbated cutaneous disease; NIUA: NSAID's-induced urticaria/angioedema; NIBR: NSAID's-induced blended reaction;					

Alle Patienten wiesen eine Intoleranz gegenüber mindestens einem NSAR auf. Am häufigsten zeigte sich eine Ibuprofen-Intoleranz (57,3 %), gefolgt von einer Intoleranz gegen ASS (49,6 %), Diclofenac (40,9 %) und Metamizol (27,7 %).

Eine Intoleranz gegenüber ASS zeigten 109 der insgesamt 220 Patienten (49,6 %). Dabei wurde diese Intoleranz häufiger durch eine positive Anamnese festgestellt, als durch einen positiven oralen Provokationstest bestätigt. Bei etwa der Hälfte aller Patienten (50,5 %) wurde ein Pricktest mit ASS durchgeführt. Das Ergebnis war in fast allen Fällen negativ und nur bei zwei Patienten (0,9 %) positiv. Einem oralen Provokationstest mit ASS unterzogen sich 93 Patienten (42,3 %). Eine Intoleranzreaktion zeigte sich hierbei am Häufigsten in Form einer Hautreaktion (3,2 %) und in 1,4 % der Fälle als alleinige Atemwegsreaktion.

In der Gruppe der NERD gab es 17 Patienten (68,0 %) mit ASS-Intoleranz. Diese wurde zum Großteil anamnestisch, bei 4 Patienten (16,0 %) durch einen positiven oralen Provokationstest mit ASS festgestellt. Pricktestungen mit ASS zeigten hier in keinem Fall ein positives Ergebnis. In der oralen Provokation mit ASS reagierten zwei Patienten (8,0 %) mit alleinigen Atemwegsbeschwerden, ein Patient (4,0 %) mit alleiniger Hautreaktion und ein Patient (4,0 %) zeigte sowohl Reaktionen an der Haut als auch an den Atemwegen.

Auch in der Gruppe der NECD wurde der Großteil der hier 14 Patienten mit ASS-Intoleranz (63,6 %) anamnestisch erfasst. Die Pricktestungen mit ASS zeigten in keinem Fall ein positives Ergebnis. Ein positives Ergebnis im oralen Provokationstest mit ASS präsentierte sich in dieser Gruppe immer als Hautreaktion (9,1 %).

35 Patienten (56,4 %) mit ASS-Intoleranz wurden der Gruppe der NIUA zugeteilt. Die Intoleranz wurde bei den Meisten dieser Patienten anamnestisch erfasst. Zwei Patienten (3,2 %) zeigten im oralen Provokationstest mit ASS eine Hautreaktion. Der Pricktest mit ASS war bei einem Patienten (1,6 %) aus dieser Gruppe positiv.

In der Gruppe der NIBR gab es 43 Patienten mit ASS-Intoleranz (38,7 %). Wieder wurde diese bei dem Großteil der Patienten durch eine positive Anamnese festgestellt. Bei vier Patienten (3,6 %) ergab der orale Provokationstest mit ASS eine Haut- und/oder Atemwegsreaktion. Die Pricktestung war bei einem Patienten (0,9 %) positiv.

Eine Übersicht über die Testergebnisse mit ASS gibt Tabelle 2.

Abbildung 2: Testergebnisse ASS

	Gesamt	NERD	NECD	NIUA	NIBR
Patientenzahl	220/220 (100,0)	25/220 (11,4)	22/220 (10,0)	62/220 (28,2)	111/220 (50,4)
ASS-Intoleranz	109/220 (49,6)	17/25 (68,0)	14/22 (63,6)	35/62 (56,4)	43/111 (38,7)
Anamnestisch	97/220 (44,1)	13/25 (52,0)	12/22 (54,5)	33/62 (53,2)	39/111 (35,1)
Positiver oraler Provokationstest	12/220 (5,5)	4/25 (16,0)	2/22 (9,1)	2/62 (3,2)	4/111 (3,6)
Pricktest mit ASS					
Positiv	2/220 (0,9)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	1/62 (1,6)	1/111 (0,9)
Negativ	109/220 (49,5)	18/25 (72,0)	13/22 (59,1)	35/62 (56,5)	43/111 (38,7)
Nicht durchgeführt	109/220 (49,5)	7/25 (28,0)	9/22 (40,9)	26/62 (41,9)	67/111 (60,4)
Oraler Provokationstest mit ASS					
Atemwegsreaktion	3/220 (1,4)	2/25 (8,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	1/111 (0,9)
Hautreaktion	7/220 (3,2)	1/25 (4,0)	2/22 (9,1)	2/62 (3,2)	2/111 (1,8)
Atemwegs- und Hautreaktion	2/220 (0,9)	1/25 (4,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	1/111 (0,9)
Anaphylaxie	0/220 (0,0)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	0/111 (0,0)
Kardiovaskuläre Reaktion	1/220 (0,5)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	1/111 (0,9)
Negativ	78/220 (35,5)	2/25 (8,0)	5/22 (22,7)	31/62 (50,0)	40/111 (36,0)
Nicht durchgeführt	127/220 (57,7)	19/25 (76,0)	14/22 (63,7)	29/62 (46,8)	65/111 (58,6)
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %) oder Mittelwert ± Standardabweichung NERD: NSAID's-exacerbated respiratory disease; NECD: NSAID's-exacerbated cutaneous disease; NIUA: NSAID's-induced urticaria/angioedema; NIBR: NSAID's-induced blended reaction;					

Eine Intoleranz gegenüber Ibuprofen trat bei 126 der insgesamt 220 Patienten auf (57,3 %). Bei einem Großteil der Patienten wurde diese Intoleranz durch eine positive Anamnese festgestellt, bei 29 Patienten (13,2 %) ergab sie sich aus einem positiven oralen Provokationstest mit Ibuprofen. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten (55,0 %) wurde ein Pricktest mit Ibuprofen durchgeführt. Ein positives Ergebnis zeigte sich hierbei in nur einem Fall (0,5 %). In der oralen Provokation mit Ibuprofen äußerte sich eine Intoleranz bei den Meisten Patienten (8,2 %) als Hautreaktion, bei 2,3 % als Atemwegsreaktion sowie bei ebenfalls 2,3 % als eine Kombination aus Haut- und Atemwegsreaktion und in einem Fall (0,5 %) als Anaphylaxie.

In der Gruppe der NERD gab es 22 Patienten mit Ibuprofen-Intoleranz (88,0 %). In der Regel wurde diese durch eine positive Anamnese festgestellt. Unter den 8 Patienten (32,0 %) mit positivem oralen Provokationstest zeigte sich die Ibuprofen-Intoleranz am Häufigsten in Form einer Atemwegsreaktion (16,0 %). Bei einem Patienten in dieser Gruppe (4,0 %) war das Ergebnis der Pricktestung positiv.

18 Patienten (81,8 %) mit Ibuprofen-Intoleranz gehörten zur Gruppe der NECD. Auch hier wurde die Intoleranz bei den Meisten Patienten durch die Anamnese festgestellt. Bei zwei Patienten (9,1 %) zeigte sich im oralen Provokationstest mit Ibuprofen eine Hautreaktion. Die Ergebnisse der Pricktests waren falls durchgeführt stets negativ.

In der Gruppe der NIUA zeigten 32 Patienten (51,6 %) eine Intoleranz gegenüber Ibuprofen, die wiederum zum größten Teil anamnestisch festgestellt wurde. Acht der Patienten (12,9 %)

zeigten ein positives Ergebnis im oralen Provokationstest mit Ibuprofen in Form einer Hautreaktion. Auch in dieser Gruppe ergaben sich keine positiven Ergebnisse in den Pricktestungen.

In der Gruppe der NIBR gab es 54 Patienten mit Ibuprofen-Intoleranz (48,6 %). Überwiegend wurde diese durch eine positive Anamnese festgestellt. Die Ergebnisse der Pricktests waren auch in dieser Gruppe stets negativ. Elf Patienten (9,9 %) zeigten im oralen Provokationstest eine Reaktion. Am Häufigsten traten dabei Hautreaktionen auf.

Einen Überblick über die Testergebnisse mit Ibuprofen gibt Tabelle 3.

Abbildung 3: Testergebnisse Ibuprofen

	Gesamt	NERD	NECD	NIUA	NIBR
Patientenzahl	220/220 (100,0)	25/220 (11,4)	22/220 (10,0)	62/220 (28,2)	111/220 (50,4)
Ibuprofen-Intoleranz	126/220 (57,3)	22/25 (88,0)	18/22 (81,8)	32/62 (51,6)	54/111 (48,6)
Anamnestisch	97/220 (44,1)	14/25 (56,0)	16/22 (72,7)	24/62 (38,7)	43/111 (38,7)
Positiver oraler Provokationstest	29/220 (13,2)	8/25 (32,0)	2/22 (9,1)	8/62 (12,9)	11/111 (9,9)
Pricktest mit Ibuprofen					
Positiv	1/220 (0,5)	1/25 (4,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	0/111 (0,0)
Negativ	120/220 (54,5)	21/25 (84,0)	13/22 (59,1)	35/62 (56,5)	51/111 (45,9)
Nicht durchgeführt	99/220 (45,0)	3/25 (12,0)	9/22 (40,9)	27/62 (43,5)	60/111 (54,1)
Oraler Provokationstest mit Ibuprofen					
Atemwegsreaktion	5/220 (2,3)	4/25 (16,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	1/111 (0,9)
Hautreaktion	18/220 (8,2)	2/25 (8,0)	2/22 (9,1)	8/62 (12,9)	6/111 (5,4)
Atemwegs- und Hautreaktion	5/220 (2,3)	1/25 (4,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	4/111 (3,6)
Anaphylaxie	1/220 (0,5)	1/25 (4,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	0/111 (0,0)
Kardiovaskuläre Reaktion	0/220 (0,0)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	0/111 (0,0)
Negativ	101/220 (45,9)	2/25 (8,0)	7/22 (31,8)	3/62 (5,5)	58/111 (52,3)
Nicht durchgeführt	86/220 (39,1)	14/25 (56,0)	12/22 (54,6)	19/62 (30,6)	41/111 (36,9)
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %) oder Mittelwert ± Standardabweichung NERD: NSAID's-exacerbated respiratory disease; NECD: NSAID's-exacerbated cutaneous disease; NIUA: NSAID's-induced urticaria/angioedema; NIBR: NSAID's-induced blended reaction;					

Eine Diclofenac-Intoleranz zeigte sich bei 90 der insgesamt 220 Patienten (40,9 %). Bei 71 Patienten (32,3 %) davon wurde diese Intoleranz durch eine positive Anamnese festgestellt, bei einem kleineren Teil von 19 Patienten (8,6 %) ergab sich ein positiver oraler Provokationstest mit Diclofenac. Hierbei äußerte sich die Intoleranz in den meisten Fällen als Hautreaktion. Ein Pricktest mit Diclofenac wurde bei 89 Patienten (40,5 %) durchgeführt und war in einem Fall (0,5 %) positiv. Bei neun Patienten (4,1 %) wurde zudem ein Intrakutantest mit Diclofenac durchgeführt. Dieser zeigte sich bei vier Patienten (1,8 %) positiv.

In der Gruppe der NERD gab es neun Patienten (36,0 %) mit einer Intoleranz gegenüber Diclofenac. Bei einem Patienten (4,0 %) ergab der orale Provokationstest mit Diclofenac eine Atemwegsreaktion. In den übrigen Fällen wurde die Intoleranz durch eine positive Anamnese

festgestellt. Die Pricktestungen zeigten wenn durchgeführt stets negative Ergebnisse. Einmalig (4,0 %) trat in dieser Gruppe ein positiver Intrakutantest mit Diclofenac auf.

In der Gruppe der NECD wiesen acht Patienten (36,4 %) eine Diclofenac-Intoleranz auf. Diese wurde ausschließlich durch eine positive Anamnese festgestellt. Die Ergebnisse der Prick- und Intrakutantests waren in allen Fällen negativ.

31 Patienten (50,0 %) mit Diclofenac-Intoleranz wurden der Gruppe der NIUA zugeteilt. Ein kleinerer Teil von neun Patienten (14,5 %) zeigte dabei einen positiven oralen Provokationstest, am Häufigsten in Form einer Hautreaktion. Einmalig (1,6 %) zeigte sich in dieser Gruppe ein positives Pricktestergebnis.

In der Gruppe der NIBR gab es 42 Patienten (37,8 %) mit einer Intoleranz gegenüber Diclofenac. Zu einem Großteil wurde diese anamnestisch festgestellt. Bei neun Patienten (8,1 %) ergab der orale Provokationstest mit Diclofenac ein positives Ergebnis in Form einer Hautreaktion. Die Ergebnisse der Pricktest waren hier stets negativ. Bei drei Patienten (2,7 %) dieser Gruppe zeigte der Intrakutantest mit Diclofenac eine positive Reaktion.

Einen Überblick über der Testergebnisse mit Diclofenac gibt Tabelle 4.

Abbildung 4: Testergebnisse Diclofenac

	Gesamt	NERD	NECD	NIUA	NIBR
Patientenzahl	220/220 (100,0)	25/220 (11,4)	22/220 (10,0)	62/220 (28,2)	111/220 (50,4)
Diclofenac-Intoleranz	90/220 (40,9)	9/25 (36,0)	8/22 (36,4)	31/62 (50,0)	42/111 (37,8)
Anamnestisch	71/220 (32,3)	8/25 (32,0)	8/22 (36,4)	22/62 (35,5)	33/111 (29,7)
Positiver oraler Provokationstest	19/220 (8,6)	1/25 (4,0)	0/22 (0,0)	9/62 (14,5)	9/111 (8,1)
Pricktest mit Diclofenac					
Positiv	1/220 (0,5)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	1/62 (1,6)	0/111 (0,0)
Negativ	88/220 (40,0)	10/25 (40,0)	9/22 (40,9)	28/62 (45,2)	41/111 (36,9)
Nicht durchgeführt	131/220 (59,5)	15/25 (60,0)	13/22 (59,1)	33/62 (53,2)	70/111 (63,1)
Intrakutantest mit Diclofenac					
Positiv	4/220 (1,8)	1/25 (4,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	3/111 (2,7)
Negativ	5/220 (2,3)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	3/62 (4,8)	2/111 (1,8)
Nicht durchgeführt	211/220 (95,9)	24/25 (96,0)	22/22 (100,0)	59/62 (95,2)	106/111 (95,5)
Oraler Provokationstest mit Diclofenac					
Atemwegsreaktion	3/220 (1,4)	1/25 (4,0)	0/22 (0,0)	2/62 (3,2)	0/111 (0,0)
Hautreaktion	14/220 (6,4)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	6/62 (9,7)	8/111 (7,2)
Atemwegs- und Hautreaktion	2/220 (0,9)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	1/62 (1,6)	1/111 (0,9)
Anaphylaxie	0/220 (0,0)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	0/111 (0,0)
Kardiovaskuläre Reaktion	0/220 (0,0)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	0/111 (0,0)
Negativ	61/220 (27,7)	1/25 (4,0)	6/22 (27,3)	21/62 (33,9)	33/111 (29,7)
Nicht durchgeführt	139/220 (63,2)	23/25 (92,0)	15/22 (68,2)	32/62 (51,6)	69/111 (62,2)
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %) oder Mittelwert \pm Standardabweichung NERD: NSAID's-exacerbated respiratory disease; NECD: NSAID's-exacerbated cutaneous disease; NIUA: NSAID's-induced urticaria/angioedema; NIBR: NSAID's-induced blended reaction;					

Eine Intoleranz gegenüber Metamizol ergab sich bei 61 der insgesamt 220 Patienten (27,7 %). Zum Großteil wurde diese anamnestisch festgestellt. Ein positiver oraler Provokationstest trat

bei sechs Patienten (2,7 %) auf. Dabei zeigte sich meist eine Hautreaktion (1,8 %), in nur einem Fall eine Atemwegsreaktion (0,5 %) und in einem Fall eine Anaphylaxie (0,5 %). Bei 195 Patienten (88,6 %) wurde ein Pricktest mit Metamizol durchgeführt. Dieser zeigte bei acht Patienten (3,6 %) ein positives Ergebnis.

In der Gruppe der NERD gab es sechs Patienten (24,0 %) mit Metamizol-Intoleranz. Bei allen diesen Patienten wurde die Intoleranz durch eine positive Anamnese festgestellt. Einmalig (4,0 %) zeigte sich ein positives Ergebnis im Pricktest mit Metamizol.

Vier Patienten (18,2 %) mit Metamizol-Intoleranz gehörten zur Gruppe der NECD. Auch hier wurde die Intoleranz ausschließlich durch eine positive Anamnese festgestellt. Orale Provokationstests mit Metamizol wurden nicht durchgeführt. Die Pricktestergebnisse waren stets negativ.

In der Gruppe der NIUA gab es 15 Patienten (24,2 %) mit einer Intoleranz gegenüber Metamizol. Zum Großteil wurde diese anamnestisch festgestellt. Bei zwei Patienten (3,2 %) trat im oralen Provokationstest eine Hautreaktion auf. Der Pricktest war in einem Fall positiv (1,6 %).

In der Gruppe der NIBR hatten 36 Patienten (32,4 %) eine Metamizol-Intoleranz. Meist wurde diese anamnestisch festgestellt. Bei vier Patienten (3,6 %) ergab der orale Provokationstest eine Intoleranzreaktion. Die Ergebnisse der Pricktestungen waren in dieser Gruppe bei sechs Patienten positiv (5,4 %).

Einen Überblick über die Testergebnisse mit Metamizol gibt Tabelle 5.

Abbildung 5: Testergebnisse Metamizol

	Gesamt	NERD	NECD	NIUA	NIBR
Patientenzahl	220/220 (100,0)	25/220 (11,4)	22/220 (10,0)	62/220 (28,2)	111/220 (50,4)
Metamizol-Intoleranz	61/220 (27,7)	6/25 (24,0)	4/22 (18,2)	15/62 (24,2)	36/111 (32,4)
Anamnestisch	55/220 (25,0)	6/25 (24,0)	4/22 (18,2)	13/62 (21,0)	32/111 (28,8)
Positiver oraler Provokationstest	6/220 (2,7)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	2/62 (3,2)	4/111 (3,6)
Pricktest mit Metamizol					
Positiv	8/220 (3,6)	1/25 (4,0)	0/22 (0,0)	1/62 (1,6)	6/111 (5,4)
Negativ	187/220 (85,0)	24/25 (96,0)	17/22 (77,3)	59/62 (95,2)	87/111 (78,4)
Nicht durchgeführt	25/220 (11,4)	0/25 (0,0)	5/22 (22,7)	2/62 (3,2)	18/111 (16,2)
Oraler Provokationstest mit Metamizol					
Atemwegsreaktion	1/220 (0,5)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	1/111 (0,9)
Hautreaktion	4/220 (1,8)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	2/62 (3,2)	2/111 (1,8)
Atemwegs- und Hautreaktion	0/220 (0,0)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	0/111 (0,0)
Anaphylaxie	1/220 (0,5)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	1/111 (0,9)
Kardiovaskuläre Reaktion	0/220 (0,0)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	0/62 (0,0)	0/111 (0,0)
Negativ	9/220 (4,1)	0/25 (0,0)	0/22 (0,0)	1/62 (1,6)	8/111 (7,2)
Nicht durchgeführt	204/220 (92,7)	25/25 (100,0)	22/22 (100,0)	58/62 (93,6)	99/111 (89,2)
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %) oder Mittelwert ± Standardabweichung NERD: NSAID's-exacerbated respiratory disease; NECD: NSAID's-exacerbated cutaneous disease; NIUA: NSAID's-induced urticaria/angioedema; NIBR: NSAID's-induced blended reaction;					

3.2 Patienten mit Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol

3.2.1 Fallbeschreibung der Patienten mit Paracetamol-Intoleranz

Insgesamt wurden 195 Patienten mit NSAR-Intoleranz auf das Bestehen einer Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol getestet. Der orale Provokationstest mit Paracetamol zeigte dabei bei acht Patienten (4,1 %) eine positive Reaktion.

Alle diese acht Patienten waren Frauen. Ihr durchschnittliches Alter lag bei etwa 45 Jahren. Fünf dieser Patientinnen hatten eine Vorerkrankung im Bereich der Atemwege und/oder der Haut, darunter am Häufigsten eine chronische Urtikaria (37,5 %) gefolgt von Rhinosinusitis (25,0 %), Asthma (12,5 %) und Polyposis nasi (12,5 %). Auf das verdächtige NSAR reagierten die Meisten mit Symptomen an der Haut in Form einer Urtikaria (50,5 %) oder eines Quinckeödems (25,0 %). Eine Patientin (12,5 %) zeigte zusätzlich Symptome von Asthma und Rhinitis. Nur eine dieser acht Patientinnen (12,5 %) reagierte ausschließlich mit einer Atemwegsreaktion ohne Hautbeteiligung auf das verdächtige NSAR. Eine Intoleranzreaktion zeigte sich dabei meist gegenüber mehr als einem NSAR.

Eine Aufstellung dieser Parameter zeigt Tabelle 7.

Bei sieben dieser acht Patientinnen wurde Paracetamol als Ausweichpräparat in der oralen Provokation getestet. Eine Patientin hatte bereits anamnestisch eine Unverträglichkeit gegenüber Paracetamol angegeben, sodass Paracetamol hier als verdächtiges Analgetikum oral provoziert wurde. In der oralen Provokation mit Paracetamol zeigten alle Patientinnen (100,0 %) eine Intoleranz in Form einer Hautreaktion, bei einer Patientin (12,5 %) traten zusätzlich zu den Hautsymptomen noch asthmatische Beschwerden auf.

Auch Etoricoxib wurde als Ausweichpräparat getestet. In der oralen Provokationstestung wurde es dabei bis zu einer Einzeldosis von 60 mg Etoricoxib (Kumulativedosis von 96 mg Etoricoxib) von allen acht Patientinnen reaktionslos vertragen.

Alle Testungen erfolgten placebokontrolliert. Dabei wurde die Kontrolle mit Mannitol von sechs der acht Patientinnen (75,0 %) reaktionslos vertragen. Bei einer Patientin kam es nach der Placeboeinnahme zur Ausbildung eines Erythems im Gesicht begleitet von einem Engegefühl in der Brust. Eine zweite Patientin entwickelte nach der Placebogabe ein juckendes Erythem in Gesicht und Hals.

Pricktestungen wurden hier stets mit Metamizol sowie dem verdächtigen NSAR durchgeführt, in der Regel jedoch nicht mit dem Ausweichpräparat. Dementsprechend erfolgten keine Pricktestungen mit Etoricoxib und nur in Einzelfällen mit Paracetamol.

Einen Überblick über die Ergebnisse der Pricktestung und der oralen Provokationstests mit Paracetamol gibt Tabelle 6.

Eine Intoleranz gegenüber anderen Medikamenten bestand anamnestisch bei keiner Patientin. Soweit vorhanden wurden die Laborwerte von Mastzelltryptase und Gesamt-IgE erhoben. Bei fünf dieser Patientinnen waren die Werte für die Mastzelltryptase vorhanden und lagen innerhalb des Referenzbereichs von < 11,4 µg/l. Werte für das Gesamt-IgE waren bei keiner Patientin vorhanden. Der Referenzbereich liegt hier bei < 100 kU/l.

Abbildung 6: Testergebnisse der Patienten mit Paracetamol-Intoleranz

Paracetamol-Intoleranz	8/195 (4,1)
Pricktest mit Paracetamol	
Positiv	0/8 (0,0)
Negativ	3/8 (37,5)
Nicht durchgeführt	5/8 (62,5)
Oraler Provokationstest mit Paracetamol	
Atemwegsreaktion	0/8 (0,0)
Hautreaktion	7/8 (87,5)
Atemwegs- und Hautreaktion	1/8 (12,5)
Anaphylaxie	0/8 (0,0)
Kardiovaskuläre Reaktion	0/8 (0,0)
negativ	0/8 (0,0)
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %)	

Im Folgenden werden die einzelnen Patienten mit Paracetamol-Intoleranz genauer beschrieben.

Patient 1:

Eine 28-jährige Patientin mit vorbestehender Polyposis nasi berichtete in der Anamnese über Dyspnoe, Rhinitis und periorbitales Angioödem nach der Einnahme von ASS, Ibuprofen oder Diclofenac. Pricktests mit diesen NSAR waren negativ. Orale Provokationstests mit ASS, Ibuprofen und Diclofenac wurden nicht durchgeführt. Bei der oralen Provokationstestung mit Metamizol zeigte sich eine positive Reaktion in Form einer Rhinitis. Der Pricktest mit Metamizol war negativ.

Eine Reaktion bei der Kontrolle mit Placebo trat nicht auf.

Paracetamol war hier als Ausweichpräparat zum Verträglichkeitsbeweis oral provoziert worden, dabei zeigte sich jedoch eine Paracetamol-Intoleranz. Bei einer Einzeldosis von 1000 mg Paracetamol (Kumulativedosis von 1800 mg Paracetamol) kam es nach drei Stunden zur Ausbildung von Urtikaria mit periorbitalem Angioödem und Pruritus.

Werte für das Gesamt-IgE und die Mastzelltryptase waren nicht vorhanden.

Patient 2:

Eine 45-jährige Patientin mit vorbekannter allergischer Rhinokonjunktivitis und chronischer Urtikaria, die anamnestisch Flushsymptomatik, Übelkeit und Stuhldrang nach der Einnahme von ASS angab. Ein Pricktest mit ASS wurde nicht durchgeführt. Der orale Provokationstest mit ASS ergab keine Reaktion. Mit Ibuprofen, Diclofenac und Metamizol wurden keine Pricktests oder oralen Provokationstests durchgeführt.

Nach der Placeboeinnahme kam es zu keiner Reaktion.

Bei der oralen Provokationstestung mit Paracetamol reagierte die Patientin 30 Minuten nach der Gabe von 1000 mg Paracetamol (Kumulativedosis von 1800 mg Paracetamol) mit der Ausbildung eines juckenden Erythems an Oberkörper und Armen, Schwindel, sowie Taubheitsgefühl im Mund.

Laborwerte von Gesamt-IgE und Mastzelltryptase waren nicht bestimmt worden.

Patient 3:

Eine 30-jährige Patientin mit chronischer Urtikaria berichtete nach der Einnahme von ASS, Ibuprofen, Diclofenac, Metamizol und Paracetamol über urtikarielle Schübe. Die Pricktests mit diesen NSAR waren negativ. Da Paracetamol hier zu den verdächtigen Analgetika gehörte, wurde auch ein Pricktest mit Paracetamol durchgeführt. Dieser zeigte ein negatives Ergebnis. Bei der oralen Provokationstestung mit Ibuprofen zeigte sich eine Urtikaria. Die orale Provokation mit Diclofenac führte zu einem juckenden Erythem im Brustbereich. Orale Provokationstests mit ASS und Metamizol wurden nicht durchgeführt.

Die Kontrolle mit Placebo wurde reaktionslos vertragen.

Die Paracetamol-Intoleranz zeigte sich bei der oralen Provokationstestung in Form einer periorbitalen Urtikaria und eines Erythems am Hals bei einer Dosis von 1000 mg Paracetamol (Kumulativedosis von 1800 mg Paracetamol).

Der Wert der Mastzelltryptase lag mit 3,9 µg/l im Referenzbereich. Der Gesamt-IgE-Wert wurde nicht bestimmt.

Patient 4:

Eine 42-jährige Patientin ohne Atopie oder andere zugrundeliegende Erkrankungen berichtete in der Anamnese über die Entwicklung einer generalisierten Urtikaria nach der Einnahme von Diclofenac. Sowohl der Pricktest als auch der Intrakutantest mit Diclofenac war negativ. Bei der oralen Provokationstestung mit Diclofenac traten eine Urtikaria an den Armen und ein pelziges Gefühl im Mund auf. Orale Provokationstests mit ASS und Ibuprofen führten zu

keiner Reaktion. Der Pricktest mit Metamizol war negativ. Ein oraler Provokationstest mit Metamizol wurde nicht durchgeführt.

Nach der Einnahme der Placebokontrolle mit Mannitol kam es zur Ausbildung eines Erythems im Gesicht begleitet von einem Engegefühl in der Brust.

Die Paracetamol-Intoleranz zeigte sich im oralen Provokationstest durch das Auftreten eines periorbitalen Angioödems nach der Gabe von 500 mg Paracetamol (Kumulativedosis von 800 mg Paracetamol).

Der Wert der Mastzelltryptase lag mit 1,0 µg/l im Referenzbereich. Der Wert für das Gesamt-IgE wurde nicht bestimmt.

Patient 5:

Eine 43-jährige Patientin mit Asthma und allergischer Rhinokonjunktivitis gab anamnestisch eine Intoleranz gegenüber ASS, Ibuprofen und Diclofenac an. Diese zeigten sich durch das Auftreten von asthmatischen Beschwerden und Rhinitis nach der Einnahme der NSAR. Die Pricktests mit ASS, Ibuprofen, Diclofenac und Metamizol waren negativ. Ein oraler Provokationstest mit Ibuprofen wurde durchgeführt. Hier kam es zu einem Angioödem.

Die Einnahme der Placebokontrolle führte zu keiner Reaktion.

Die Paracetamol-Intoleranz äußerte sich bei der oralen Provokationstestung durch eine vermehrte Speichelsekretion und Zungenkribbeln bei einer Dosis von 1000 mg Paracetamol (Kumulativedosis von 1800 mg Paracetamol). Der Pricktest mit Paracetamol war negativ.

Der Wert der Mastzelltryptase lag mit 5,1 µg/l im Referenzbereich. Der Wert des Gesamt-IgE wurde nicht bestimmt.

Patient 6:

Eine 46-jährige Patientin mit bekannter chronischer Urtikaria berichtete über das Auftreten eines Angioödems an Augen, Lippen und Füßen nach der Einnahme von Ibuprofen oder Diclofenac. Pricktests mit Ibuprofen, Diclofenac und Metamizol waren negativ. Orale Provokationstests mit diesen NSAR wurden nicht durchgeführt.

Die Gabe von Placebo wurde reaktionslos vertragen.

Bei der oralen Provokationstestung mit Paracetamol als Ausweichpräparat zeigte sich eine Intoleranzreaktion. Nach der Gabe von 500 mg Paracetamol (Kumulativedosis von 800 mg Paracetamol) kam es zu einem Angioödem der Lippen.

Laborwerte von Gesamt-IgE und Mastzelltryptase waren nicht vorhanden.

Patient 7:

Eine 68-jährige Patientin ohne vorbestehende Erkrankungen berichtete über das Auftreten eines Erythems im Gesicht begleitet von Schwindel nach der Einnahme von Diclofenac und Metamizol. Die Pricktests mit Diclofenac und Metamizol waren negativ. Auf orale Provokationstests mit Diclofenac und Metamizol wurde verzichtet. Beim oralen Provokationstest mit Ibuprofen trat ein juckendes Erythem periorbital und palmar in Kombination mit asthmatischen Beschwerden auf. Ein oraler Provokationstest mit ASS wurde reaktionslos vertragen.

Auch bei der Placebokontrolle zeigte sich keine Reaktion.

In der Ausweichtestung mit Paracetamol kam es beim oralen Provokationstest bei einer Dosis von 500 mg Paracetamol (Kumulativedosis von 800 mg Paracetamol) zu einem juckenden Erythem palmar und asthmatischen Beschwerden. Der Pricktest mit Paracetamol war negativ. Der Wert der Mastzelltryptase lag mit 2,3 µg/l im Referenzbereich. Der Gesamt-IgE-Wert wurde nicht bestimmt.

Patient 8:

Eine 60-jährige Patientin ohne zugrundeliegende Erkrankungen, die in der Anamnese das Auftreten von Urtikaria und Angioödem im Gesicht nach der Einnahme von ASS, Ibuprofen, Diclofenac und Metamizol angab. Pricktest mit diesen NSAR waren negativ. Bei der oralen Provokationstestung mit Ibuprofen kam es ebenso wie bei der oralen Provokationstestung mit Metamizol zur Entwicklung einer Urtikaria im Gesicht. Orale Provokationstests mit ASS und Diclofenac wurden nicht durchgeführt.

Nach der Placebogabe entwickelte diese Patientin ein juckendes Erythem im Bereich des Gesichts und des Halses.

Die Paracetamol-Intoleranz zeigte sich bei der oralen Provokationstestung in Form einer Urtikaria im Gesicht nach der Gabe von 1000 mg Paracetamol (Kumulativedosis von 1800 mg Paracetamol).

Der Wert der Mastzelltryptase lag mit 6,7 µg/l im Referenzbereich. Das Gesamt-IgE wurde nicht bestimmt.

3.2.2 Vergleich der Patienten mit und ohne Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol

Der Vergleich der Patienten mit und ohne Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich Alter und Geschlecht. Betrachtet man das Auftreten von Vorerkrankungen in beiden Gruppen, so ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Vorhandenseins von Atopie, Asthma, allergischer Rhinokonjunktivitis, chronischer Rhinosinusitis, atopischer Dermatitis, Polyposis nasi, Nahrungsmittelallergie, einer vorangegangenen Anaphylaxie oder einer Intoleranz gegenüber anderen Medikamenten. Eine chronische Urtikaria wiesen drei der acht Patienten mit Paracetamol-Intoleranz auf (37,5 %). In der Gruppe der Patienten, die Paracetamol vertragen, hatten 25 von 187 Patienten (13,4 %) eine chronische Urtikaria als Vorerkrankung. Mit einem p-Wert von 0,092 kann dies als Trend gewertet werden, dass bei Patienten mit chronischer Urtikaria in der Vorgeschichte häufiger eine Intoleranz gegenüber Paracetamol auftritt als bei Patienten ohne vorbeschriebene chronische Urtikaria. Auch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Art der Initialreaktion auf ein verdächtiges NSAR. So reagierten beide Patientengruppen ähnlich häufig mit Asthma, Rhinitis, Urtikaria, Angioödem, kardiovaskulärer Reaktion oder sonstiger Hautreaktion auf das verdächtige NSAR. Ebenso unterschied sich der Typ der NSAR-Intoleranz mit Zuteilung zu den Gruppen NERD, NECD, NIUA und NIBR nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne Paracetamol-Intoleranz. Die Werte für die Mastzelltryptase zeigten keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich der beiden Gruppen. Werte für das Gesamt-IgE waren bei den Patienten mit Paracetamol-Intoleranz nicht vorhanden und konnten deshalb nicht verglichen werden. Auch hinsichtlich einer gleichzeitig bestehenden Intoleranz gegenüber Etoricoxib ergab sich kein signifikanter Unterschied bei Patienten mit und ohne Paracetamol-Intoleranz (Tabelle 7).

Abbildung 7: Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne Paracetamol-Intoleranz

	Paracetamol-Intoleranz	Paracetamol-Toleranz	p-Wert
Patientenzahl	8/195 (4,1)	187/195 (95,9)	
Alter in Jahren	45,3 ± 13,5	49,7 ± 15,0	0,413
Geschlecht			
Männer	0/8 (0,0)	52/187 (27,8)	0,112
Frauen	8/8 (100,0)	135/187 (72,2)	0,112
Vorerkrankungen			
Atopie	2/8 (25,0)	39/187 (20,9)	0,675
Asthma	1/8 (12,5)	18/187 (9,6)	0,588
Allergische Rhinokonjunktivitis	2/8 (25,0)	26/187 (13,9)	0,322
Chronische Rhinosinusitis	2/8 (25,0)	27/187 (14,4)	0,342
Atopische Dermatitis	0/8 (0,0)	2/187 (1,1)	1
Polyposis nasi	1/8 (12,5)	5/187 (2,7)	0,226
Chronische Urtikaria	3/8 (37,5)	25/187 (13,4)	0,092
Anaphylaxie	0/8 (0,0)	0/187 (0,0)	1
Nahrungsmittelallergie	0/8 (0,0)	6/187 (3,2)	1
Arzneimittelintoleranz	0/8 (0,0)	20/187 (10,7)	1
Initialreaktion auf NSAR			
Asthma	2/8 (25,0)	70/187 (37,4)	0,713
Rhinitis	2/8 (25,0)	12/187 (6,4)	0,105
Urtikaria	4/8 (50,0)	83/187 (44,4)	1
Angioödem	2/8 (25,0)	103/187 (55,1)	0,147
Anaphylaxie	0/8 (0,0)	0/187 (0,0)	/
Kardiovaskuläre Reaktion	1/8 (12,5)	36/187 (19,3)	1
Sonstige Hautreaktion	2/8 (25,0)	37/187 (19,8)	0,661
Gruppeneinteilung			
NERD	1/8 (12,5)	21/187 (11,2)	1
NECD	2/8 (25,0)	17/187 (9,1)	0,177
NIUA	2/8 (25,0)	55/187 (29,4)	1
NIBR	3/8 (37,5)	94/187 (50,3)	0,721
Laborwerte			
Gesamt-IgE in kU/l	/	149,2 ± 235,5	
log (Gesamt-IgE)	/	4,1 ± 1,7	/
Patienten mit Wert für Gesamt-IgE	0/8 (0,0)	69/187 (36,9)	
Mastzelltryptase in µg/l	3,8 ± 2,2	6,5 ± 10,1	
log (Mastzelltryptase)	1,1 ± 0,7	1,6 ± 0,6	0,123
Patienten mit Wert für Mastzelltryptase	5/8 (62,5)	112/187 (59,9)	
Etoricoxib-Intoleranz	0/8 (0,0)	3/187 (1,6)	1
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %) oder Mittelwert ± Standardabweichung p-Wert < 0,05: signifikant, p-Wert < 0,1: Trend, p-Wert > 0,1: nicht signifikant			

Eine Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne Paracetamol-Intoleranz bezüglich der Ergebnisse der Hauttests und der oralen Provokationstests mit verschiedenen NSAR findet sich in den Tabellen 8-11.

Auf statistisch signifikante Unterschiede wurden die beiden Gruppen dabei hinsichtlich des Bestehens einer Intoleranz gegenüber ASS, Ibuprofen, Diclofenac und Metamizol, sowie der Art der Reaktion in den oralen Provokationstests mit diesen NSAR untersucht.

Patienten mit Paracetamol-Intoleranz zeigten dabei nicht signifikant häufiger eine Intoleranz gegenüber ASS als Patienten ohne Paracetamol-Intoleranz (62,5 % versus 51,3 %, p-Wert: 0,722). Auch die Reaktionen in der oralen Provokationstestung mit ASS in Form von Atemwegs- oder Hautreaktionen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tabelle 8).

Abbildung 8: Testergebnisse mit ASS bei Patienten mit und ohne Paracetamol-Intoleranz

	Paracetamol-Intoleranz	Paracetamol-Toleranz	p-Wert
Patientenzahl	8/195 (4,1)	187/195 (95,9)	
ASS-Intoleranz	5/8 (62,5)	96/187 (51,3)	0,722
Anamnestisch	5/8 (62,5)	84/187 (44,9)	
Positiver oraler Provokationstest	0/8 (0,0)	12/187 (6,4)	
Pricktest mit ASS			
Positiv	0/8 (0,0)	2/187 (1,1)	
Negativ	4/8 (50,0)	93/187 (49,7)	
Nicht durchgeführt	4/8 (50,0)	92/187 (49,2)	
Oraler Provokationstest mit ASS			
Atemwegsreaktion	0/8 (0,0)	3/187 (1,6)	1
Hautreaktion	0/8 (0,0)	7/187 (3,7)	1
Atemwegs- und Hautreaktion	0/8 (0,0)	2/187 (1,1)	1
Anaphylaxie	0/8 (0,0)	0/187 (0,0)	
Kardiovaskuläre Reaktion	0/8 (0,0)	1/187 (0,5)	
Negativ	3/8 (37,5)	66/187 (35,3)	
Nicht durchgeführt	5/8 (62,5)	106/187 (56,7)	
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %) p-Wert < 0,05: signifikant, p-Wert < 0,1: Trend, p-Wert > 0,1: nicht signifikant			

Eine Intoleranz gegenüber Ibuprofen zeigte sich bei 75,0 % der Patienten mit Paracetamol-Intoleranz sowie bei 57,2 % der Patienten ohne Paracetamol-Intoleranz. Mit einem p-Wert von 0,472 ist dies kein signifikanter Unterschied. Im oralen Provokationstest mit Ibuprofen traten in beiden Gruppen ähnlich häufig Reaktionen der Atemwege auf. Hautreaktionen bei der oralen Provokationstestung mit Ibuprofen fanden sich dagegen signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit Paracetamol-Intoleranz als bei Patienten ohne Paracetamol-Intoleranz (37,5 % versus 7,0 %, p-Wert: 0,02). Eine Kombination aus Atemwegs- und Hautreaktion in der oralen Provokation mit Ibuprofen trat in beiden Gruppen ähnlich oft auf. (Tabelle 9).

Abbildung 9: Testergebnisse mit Ibuprofen bei Patienten mit und ohne Paracetamol-Intoleranz

	Paracetamol-Intoleranz	Paracetamol-Toleranz	p-Wert
Patientenzahl	8/195 (4,1)	187/195 (95,9)	
Ibuprofen-Intoleranz	6/8 (75,0)	107/187 (57,2)	0,472
Anamnestisch	2/8 (25,0)	84/187 (44,9)	
Positiver oraler Provokationstest	4/8 (50,0)	23/187 (12,3)	
Pricktest mit Ibuprofen			
Positiv	0/8 (0,0)	1/187 (0,5)	
Negativ	5/8 (62,5)	102/187 (54,5)	
Nicht durchgeführt	3/8 (37,5)	84/187 (44,9)	
Orale Provokationstest mit Ibuprofen			
Atemwegsreaktion	0/8 (0,0)	5/187 (2,7)	1
Hautreaktion	3/8 (37,5)	13/187 (7,0)	0,02
Atemwegs- und Hautreaktion	1/8 (12,5)	4/187 (2,1)	0,191
Anaphylaxie	0/8 (0,0)	1/187 (0,5)	
Kardiovaskuläre Reaktion	0/8 (0,0)	0/187 (0,0)	
Negativ	2/8 (25,0)	87/187 (46,5)	
Nicht durchgeführt	2/8 (25,0)	76/187 (40,6)	
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %) p-Wert < 0,05: signifikant, p-Wert < 0,1: Trend, p-Wert > 0,1: nicht signifikant			

Patienten mit Paracetamol-Intoleranz wiesen signifikant häufiger eine Intoleranz gegenüber Diclofenac auf als Patienten ohne Paracetamol-Intoleranz (87,5 % versus 39,6 %, p-Wert: 0,01). Betrachtet man die Art der Reaktion bei der oralen Provokationstestung mit Diclofenac, so zeigt sich ein Trend, dass es bei Patienten mit Paracetamol-Intoleranz häufiger zu Hautreaktionen kommt, als bei Patienten ohne Paracetamol-Intoleranz (25,0 % versus 5,9 %, p-Wert 0,092). Atemwegsreaktionen alleine oder in Kombination mit Hautreaktionen traten bei der oralen Provokation mit Diclofenac in beiden Gruppen ähnlich häufig auf. (Tabelle 10).

Abbildung 10: Testergebnisse mit Diclofenac bei Patienten mit und ohne Paracetamol-Intoleranz

	Paracetamol-Intoleranz	Paracetamol-Toleranz	p-Wert
Patientenzahl	8/195 (4,1)	187/195 (95,9)	
Diclofenac-Intoleranz	7/8 (87,5)	74/187 (39,6)	0,01
Anamnestisch	5/8 (62,5)	58/187 (31,0)	
Positiver oraler Provokationstest	2/8 (25,0)	16/187 (8,6)	
Pricktest mit Diclofenac			
Positiv	0/8 (0,0)	1/187 (0,5)	
Negativ	7/8 (87,5)	73/187 (39,0)	
Nicht durchgeführt	1/8 (12,5)	113/187 (60,4)	
Intrakutantest mit Diclofenac			
Positiv	0/8 (0,0)	4/187 (2,1)	
Negativ	1/8 (12,5)	4/187 (2,1)	
Nicht durchgeführt	7/8 (87,5)	179/187 (95,7)	
Oraler Provokationstest mit Diclofenac			
Atemwegsreaktion	0/8 (0,0)	3/187 (1,6)	1
Hautreaktion	2/8 (25,0)	11/187 (5,9)	0,092
Atemwegs- und Hautreaktion	0/8 (0,0)	2/187 (1,1)	1
Anaphylaxie	0/8 (0,0)	0/187 (0,0)	
Kardiovaskuläre Reaktion	0/8 (0,0)	0/187 (0,0)	
Negativ	0/8 (0,0)	57/187 (30,5)	
Nicht durchgeführt	6/8 (75,0)	114/187 (61,0)	
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %) p-Wert < 0,05: signifikant, p-Wert < 0,1: Trend, p-Wert > 0,1: nicht signifikant			

Patienten mit Paracetamol-Intoleranz zeigten in 50,0 % der Fälle eine Intoleranz gegenüber Metamizol. Unter den Patienten ohne Paracetamol-Intoleranz waren es 24,1 %. Mit einem p-Wert von 0,111 ist dies kein signifikanter Unterschied. In der oralen Provokationstestung mit Metamizol traten bei Patienten mit einer Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol signifikant häufiger Atemwegsreaktionen auf als bei Patienten ohne Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol (12,5 % versus 0,0 % %, p-Wert 0,041). Beim Auftreten von Hautreaktionen in der oralen Provokationstestung mit Metamizol ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (12,5 % versus 1,6 %, p-Wert: 0,155) (Tabelle 11).

Abbildung 11: Testergebnisse mit Metamizol bei Patienten mit und ohne Paracetamol-Intoleranz

	Paracetamol-Intoleranz	Paracetamol-Toleranz	p-Wert
Patientenzahl	8/195 (4,1)	187/195 (95,9)	
Metamizol-Intoleranz	4/8 (50,0)	45/187 (24,1)	0,111
Anamnestisch	2/8 (25,0)	41/187 (21,9)	
Positiver oraler Provokationstest	2/8 (25,0)	4/187 (2,1)	
Pricktest mit Metamizol			
Positiv	0/8 (0,0)	8/187 (4,3)	
Negativ	7/8 (87,5)	159/187 (85,0)	
Nicht durchgeführt	1/8 (12,5)	20/187 (10,7)	
Orale Provokationstest mit Metamizol			
Atemwegsreaktion	1/8 (12,5)	0/187 (0,0)	0,041
Hautreaktion	1/8 (12,5)	3/187 (1,6)	0,155
Atemwegs- und Hautreaktion	0/8 (0,0)	0/187 (0,0)	/
Anaphylaxie	0/8 (0,0)	1/187 (0,5)	
Kardiovaskuläre Reaktion	0/8 (0,0)	0/187 (0,0)	
Negativ	0/8 (0,0)	7/187 (3,7)	
Nicht durchgeführt	6/8 (75,0)	175/187 (93,6)	
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %) p-Wert < 0,05: signifikant, p-Wert < 0,1: Trend, p-Wert > 0,1: nicht signifikant			

3.3 Patienten mit Kreuzreaktion gegenüber Etoricoxib

3.3.1 Fallbeschreibung der Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz

Auf das Bestehen einer Kreuzreaktion gegenüber Etoricoxib wurden 203 Patienten mit NSAR-Intoleranz getestet. Bei vier davon (2,0 %) kam es im oralen Provokationstest mit Etoricoxib zu einer positiven Reaktion.

Unter diesen Patienten waren zwei Frauen und zwei Männer. Das durchschnittliche Alter lag bei etwa 47 Jahren. Ein Patient hatte eine vorbestehende chronische Urtikaria (25,0 %), ein anderer eine vorbekannte Mastozytose (25,0 %). Die anderen Patienten hatten keine Vorerkrankungen. Die Reaktion auf das verdächtige NSAR äußerte sich bei allen vier Patienten in Form einer Hautreaktion (100,0 %), zwei zeigten zusätzlich asthmatische Beschwerden (50,0 %).

Etoricoxib wurde bei allen vier Patienten als Ausweichpräparat in der oralen Provokation getestet. Die Intoleranz zeigte sich bei allen durch das Auftreten einer Hautreaktion ohne Beteiligung der Atemwege (100,0 %).

Paracetamol wurde bei drei dieser vier Patienten als Ausweichpräparat getestet und dabei bis zu einer Einzeldosis von 1000 mg Paracetamol (Kumulativedosis von 1800 mg Paracetamol) reaktionslos vertragen.

Eine Aufstellung hierzu bietet Tabelle 13.

Auch hier erfolgten alle Testungen placebokontrolliert. Dabei kam es bei einem Patienten (25,0 %) nach der Einnahme von Mannitol zur Ausbildung einer Urtikaria. Die übrigen Patienten (75,0 %) zeigten keine Reaktion nach der Placebogabe.

Pricktestungen wurden hier stets mit Metamizol sowie dem verdächtigen NSAR durchgeführt, in der Regel jedoch nicht mit dem Ausweichpräparat. Dementsprechend erfolgten keine Pricktestungen mit Paracetamol und Etoricoxib.

Einen Überblick über die Ergebnisse der Pricktests und der oralen Provokationstests mit Etoricoxib gibt Tabelle 12.

Bei keinem dieser Patienten bestand anamnestisch eine Intoleranz gegenüber anderen Medikamenten. Soweit vorhanden wurden die Laborwerte von Mastzelltryptase und Gesamt-IgE erhoben. Bei zwei Patienten waren die Werte für die Mastzelltryptase vorhanden. Bei einem Patienten lag dieser innerhalb des Referenzbereiches von $< 11,4 \mu\text{g/l}$, bei einem anderen Patienten war der Wert der Mastzelltryptase bei vorbekannter Mastozytose auf $106 \mu\text{g/l}$ erhöht. Der Wert für das Gesamt-IgE war bei einem Patienten vorhanden und mit $20,1 \text{ kU/l}$ innerhalb des Referenzbereiches von $< 100 \text{ kU/l}$.

Abbildung 12: Testergebnisse der Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz

Etoricoxib-Intoleranz	4/203 (2,0)
Pricktest mit Etoricoxib	
Positiv	0/4 (0,0)
Negativ	0/4 (0,0)
Nicht durchgeführt	4/4 (100,0)
Oraler Provokationstest mit Etoricoxib	
Atemwegsreaktion	0/4 (0,0)
Hautreaktion	4/4 (100,0)
Atemwegs- und Hautreaktion	0/4 (0,0)
Anaphylaxie	0/4 (0,0)
Kardiovaskuläre Reaktion	0/4 (0,0)
Negativ	0/4 (0,0)
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %)	

Im Folgenden werden die einzelnen Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz genauer beschrieben.

Patient 1:

Ein 43-jähriger Patient mit chronischer Urtikaria berichtete über eine Verschlechterung der Urtikaria nach der Einnahme von ASS, Ibuprofen, Diclofenac und Metamizol. Die Pricktests mit diesen NSAR waren negativ. Auf orale Provokationstests mit diesen NSAR sowie mit Paracetamol wurde verzichtet.

Nach der Gabe der Placebokontrolle mit Mannitol kam es zur Ausbildung einer Urtikaria im Gesicht und am Rücken des Patienten.

Eine Etoricoxib-Intoleranz zeigte sich im oralen Provokationstest durch das Auftreten einer Urtikaria nach der Gabe von 60 mg Etoricoxib (Kumulativedosis von 96 mg Etoricoxib).

Laborwerte von Gesamt-IgE und Mastzelltryptase wurden nicht bestimmt.

Patient 2:

Eine 67-jährige Patientin ohne vorbestehende Erkrankungen gab in der Anamnese die Entwicklung eines Angioödems im Gesicht nach der Einnahme von ASS und Ibuprofen an. Pricktests und orale Provokationstests mit ASS und Ibuprofen führten zu keiner Reaktion. Die orale Provokationstestung mit Diclofenac war negativ. Der Pricktest mit Metamizol war negativ, ein oraler Provokationstest wurde nicht durchgeführt.

Die Placebokontrolle mit Mannitol wurde reaktionslos vertragen.

Die Etoricoxib-Intoleranz zeigte sich im oralen Provokationstest durch das Auftreten eines Angioödems der Augenlider und eines pelzigen Gefühls an Zungenspitze und Gaumen nach der Gabe von 6 mg Etoricoxib (Kumulativedosis von 6 mg Etoricoxib).

Der Wert für das Gesamt-IgE lag mit 20,1 kU/l im Referenzbereich. Der Wert der Mastzelltryptase lag mit 7,2 µg/l ebenfalls innerhalb des Referenzbereichs.

Patient 3:

Ein 38-jähriger Patient mit vorbekannter Mastozytose berichtete in der Anamnese über asthmatische Beschwerden und die Entwicklung einer Urtikaria nach der Einnahme von ASS. Pricktests und orale Provokationstests mit ASS, Ibuprofen, Diclofenac und Metamizol wurden nicht durchgeführt.

Nach der Placebogabe zeigte sich keine Reaktion.

Bei der oralen Provokationstestung mit Etoricoxib kam es zu einer Intoleranzreaktion. Nach der Gabe von 30 mg Etoricoxib (Kumulativedosis von 36 mg Etoricoxib) trat am rechten Oberarm und Nacken eine Urtikaria auf.

Der Wert der Mastzelltryptase lag zum Zeitpunkt der Testung bei 106,0 µg/l. Bei bestehender Mastozytose waren die Werte für die Mastzelltryptase auch vor und nach der Testung immer wieder erhöht gewesen. Der Gesamt-IgE-Wert wurde nicht bestimmt.

Patient 4:

Eine 38-jährige Patientin ohne zugrundeliegende Erkrankungen gab nach der Einnahme von Diclofenac asthmatische Beschwerden und die Entwicklung eines Exanthems an. Der Pricktest mit Diclofenac war negativ. Beim oralen Provokationstest mit Diclofenac trat eine Urtikaria auf. Mit ASS und Ibuprofen wurden keine Pricktests durchgeführt, die oralen Provokationstests waren negativ. Der Pricktest mit Metamizol war negativ, auf einen oralen Provokationstest wurde verzichtet.

Die Einnahme der Placebokontrolle wurde ohne Reaktion vertragen.

Eine Etoricoxib-Intoleranz zeigte sich im oralen Provokationstest nach der Gabe von 6 mg Etoricoxib (Kumulativedosis von 6 mg Etoricoxib) in Form einer Urtikaria im Brustbereich.

Die Laborwerte von Gesamt-IgE und Mastzelltryptase wurden nicht bestimmt.

3.3.2 Vergleich der Patienten mit und ohne Kreuzreaktion gegenüber Etoricoxib

Aufgrund der geringen Fallzahl von vier Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz wurde auf vergleichende statistische Tests der Patienten mit und ohne Kreuzreaktion gegenüber Etoricoxib verzichtet. Eine Gegenüberstellung der beiden Gruppen zeigen die Tabellen 13-17.

Die Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz waren zur Hälfte Frauen und zur Hälfte Männer mit einem Durchschnittsalter von 46,5 Jahren. Die Patienten, die Etoricoxib vertragen, wiesen ein durchschnittliches Alter von 50,5 Jahren auf und einen Frauenanteil von 72,4 %. Als Vorerkrankung trat bei den Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz bei einem Patienten eine chronische Urtikaria auf. Bei den Patienten ohne Etoricoxib-Intoleranz war die häufigste vorbestehende Erkrankung eine chronische Rhinosinusitis (15,1 %) gefolgt von der allergischen Rhinokonjunktivitis (14,6 %), der chronischen Urtikaria (13,6 %) und Asthma (11,1 %). Die Initialreaktion auf das verdächtige NSAR trat bei allen Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz als Hautreaktion in Erscheinung, zwei Patienten zeigten zusätzlich asthmatische Beschwerden. Auch in der Gruppe der Patienten ohne Etoricoxib-Intoleranz waren Hautreaktionen in Form von Angioödem (54,8 %) und Urtikaria (42,2 %) die häufigsten Initialreaktionen auf ein verdächtiges NSAR. Der Wert für das gesamt-IgE war bei einem Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz vorhanden und lag mit 20,1 kU/l innerhalb des Referenzbereiches. Bei etwa einem Drittel der Patienten ohne Etoricoxib-Intoleranz wurden Gesamt-IgE-Werte erhoben und zeigten sich mit einem Mittelwert von 169,6 kU/l erhöht. Der Wert für die Mastzelltryptase war bei zwei Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz vorhanden und lag bei 7,2 µg/l und bei bekannter Mastozytose bei 106 µg/l. In der Gruppe der Patienten ohne Etoricoxib-Intoleranz waren die Werte für die Mastzelltryptase von 60,3 % der Patienten bekannt und lagen bei einem Mittelwert von 5,8 µg/l durchschnittlich im Referenzbereich. Keiner der Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz hatte eine Intoleranz gegenüber Paracetamol. Dies war bei acht Patienten ohne Etoricoxib-Intoleranz (4,0 %) der Fall (Tabelle 13).

Abbildung 13: Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne Etoricoxib-Intoleranz

	Etoricoxib-Intoleranz	Etoricoxib-Toleranz
Patientenzahl	4/203 (2,0)	199/203 (98,0)
Alter in Jahren	46,5 ± 13,9	50,5 ± 14,9
Geschlecht		
Männer	2/4 (50,0)	55/199 (27,6)
Frauen	2/4 (50,0)	144/199 (72,4)
Vorerkrankungen		
Atopie	0/4 (0,0)	44/199 (22,1)
Asthma	0/4 (0,0)	22/199 (11,1)
Allergische Rhinokonjunktivitis	0/4 (0,0)	29/199 (14,6)
Chronische Rhinosinusitis	0/4 (0,0)	30/199 (15,1)
Atopische Dermatitis	0/4 (0,0)	2/199 (1,0)
Polyposis nasi	0/4 (0,0)	7/199 (3,5)
Chronische Urtikaria	1/4 (25,0)	27/199 (13,6)
Anaphylaxie	0/4 (0,0)	0/199 (0,0)
Nahrungsmittelallergie	0/4 (0,0)	8/199 (4,0)
Arzneimittelintoleranz	0/4 (0,0)	23/199 (11,6)
Initialreaktion auf NSAR		
Asthma	2/4 (50,0)	70/199 (35,2)
Rhinitis	0/4 (0,0)	15/199 (7,5)
Urtikaria	2/4 (50,0)	84/199 (42,2)
Angioödem	1/4 (25,0)	109/199 (54,8)
Anaphylaxie	0/4 (0,0)	0/199 (0,0)
Kardiovaskuläre Reaktion	0/4 (0,0)	33/199 (16,6)
Sonstige Hautreaktion	1/4 (25,0)	41/199 (20,6)
Gruppeneinteilung		
NERD	0/4 (0,0)	24/199 (12,1)
NECD	1/4 (25,0)	19/199 (9,5)
NIUA	1/4 (25,0)	57/199 (28,6)
NIBR	2/4 (50,0)	99/199 (49,7)
Laborwerte		
Gesamt-IgE in kU/l	20,1	169,6 ± 253,5
Patienten mit Wert für Gesamt-IgE	1/4 (25,0)	68/199 (34,2)
Mastzelltryptase in µg/l	56,6 ± 69,9	5,8 ± 4,0
Patienten mit Wert für Mastzelltryptase	2/4 (50,0)	120/199 (60,3)
Paracetamol-Intoleranz	0/4 (0,0)	8/199 (4,0)
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %) oder Mittelwert ± Standardabweichung		

Eine Intoleranz gegenüber ASS zeigte sich bei drei der vier Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz und etwa der Hälfte der Patienten ohne Etoricoxib-Intoleranz (48,7 %). In der oralen Provokation mit ASS zeigten sich in der Gruppe ohne Etoricoxib-Intoleranz überwiegend Hautreaktionen während die ASS-Intoleranz bei den Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz durch die positive Anamnese festgestellt wurde.

Abbildung 14: Testergebnisse mit ASS bei Patienten mit und ohne Etoricoxib-Intoleranz

	Etoricoxib-Intoleranz	Etoricoxib-Toleranz
Patientenzahl	4/203 (2,0)	199/203 (98,0)
ASS-Intoleranz	3/4 (75,0)	97/199 (48,7)
Anamnestisch	3/4 (75,0)	86/199 (43,2)
Positiver oraler Provokationstest	0/4 (0,0)	11/199 (5,5)
Pricktest mit ASS		
Positiv	0/4 (0,0)	1/199 (0,5)
Negativ	2/4 (50,0)	98/199 (49,2)
Nicht durchgeführt	2/4 (50,0)	100/199 (50,3)
Oraler Provokationstest mit ASS		
Atemwegsreaktion	0/4 (0,0)	3/199 (1,5)
Hautreaktion	0/4 (0,0)	9/199 (4,5)
Atemwegs- und Hautreaktion	0/4 (0,0)	1/199 (0,5)
Anaphylaxie	0/4 (0,0)	0/199 (0,0)
Kardiovaskuläre Reaktion	0/4 (0,0)	0/199 (0,0)
Negativ	2/4 (50,0)	67/199 (33,7)
Nicht durchgeführt	2/4 (50,0)	119/199 (59,8)
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %)		

Eine Intoleranz gegenüber Ibuprofen zeige sich bei 50,0 % der Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz und wurde hier durch eine positive Anamnese festgestellt. Bei den Patienten ohne Etoricoxib-Intoleranz hatten 58,8 % eine Intoleranz gegenüber Ibuprofen. Hier war im oralen Provokationstest in den meisten Fällen eine Hautreaktion zu beobachten (Tabelle 15).

Abbildung 15: Testergebnisse mit Ibuprofen bei Patienten mit und ohne Etoricoxib-Intoleranz

	Etoricoxib-Intoleranz	Etoricoxib-Toleranz
Patientenzahl	4/203 (2,0)	199/203 (98,0)
Ibuprofen-Intoleranz	2/4 (50,0)	117/199 (58,8)
Anamnestisch	2/4 (50,0)	88/199 (44,2)
Positiver oraler Provokationstest	0/4 (0,0)	29/199 (14,6)
Pricktest mit Ibuprofen		
Positiv	0/4 (0,0)	1/199 (0,5)
Negativ	2/4 (50,0)	111/199 (55,8)
Nicht durchgeführt	2/4 (50,0)	87/199 (43,7)
Oraler Provokationstest mit Ibuprofen		
Atemwegsreaktion	0/4 (0,0)	7/199 (3,5)
Hautreaktion	0/4 (0,0)	19/199 (9,5)
Atemwegs- und Hautreaktion	0/4 (0,0)	5/199 (2,5)
Anaphylaxie	0/4 (0,0)	1/199 (0,5)
Kardiovaskuläre Reaktion	0/4 (0,0)	0/199 (0,0)
Negativ	2/4 (50,0)	90/199 (45,2)
Nicht durchgeführt	2/4 (50,0)	77/199 (38,7)
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %)		

Von den Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz trat bei 50 % eine Intoleranz gegenüber Diclofenac auf. Diese wurde in einem Fall anamnestisch festgestellt und im zweiten Fall durch eine Hautreaktion in der oralen Provokationstestung mit Diclofenac erhoben. Unter den Patienten ohne Etoricoxib-Intoleranz waren 41,2 % mit einer Intoleranz gegenüber Diclofenac. Hier wurde der überwiegende Teil anamnestisch erhoben. In der oralen Provokation mit Diclofenac zeigten sich vorrangig Hautreaktionen (Tabelle 16).

Abbildung 16: Testergebnisse mit Diclofenac bei Patienten mit und ohne Etoricoxib-Intoleranz

	Etoricoxib-Intoleranz	Etoricoxib-Toleranz
Patientenzahl	4/203 (2,0)	199/203 (98,0)
Diclofenac-Intoleranz	2/4 (50,0)	82/199 (41,2)
Anamnestisch	1/4 (25,0)	67/199 (33,7)
Positiver oraler Provokationstest	1/4 (25,0)	15/199 (7,5)
Pricktest mit Diclofenac		
Positiv	0/4 (0,0)	0/199 (0,0)
Negativ	2/4 (50,0)	80/199 (40,2)
Nicht durchgeführt	2/4 (50,0)	119/199 (59,8)
Intrakutantest mit Diclofenac		
Positiv	0/4 (0,0)	3/199 (1,5)
Negativ	0/4 (0,0)	5/199 (2,5)
Nicht durchgeführt	4/4 (100,0)	191/199 (96,0)
Orale Provokationstest mit Diclofenac		
Atemwegsreaktion	0/4 (0,0)	2/199 (1,0)
Hautreaktion	1/4 (25,0)	12/199 (6,0)
Atemwegs- und Hautreaktion	0/4 (0,0)	2/199 (1,0)
Anaphylaxie	0/4 (0,0)	0/199 (0,0)
Kardiovaskuläre Reaktion	0/4 (0,0)	0/199 (0,0)
Negativ	1/4 (25,0)	55/199 (27,5)
Nicht durchgeführt	2/4 (50,0)	128/199 (64,3)
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %)		

Eine Intoleranz gegenüber Metamizol zeigte sich bei einem Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz durch eine positive Anamnese. Die Patienten ohne Etoricoxib-Intoleranz wiesen in 29,6 % der Fälle eine Intoleranz gegenüber Metamizol auf. Wurde diese im oralen Provokationstest festgestellt, dann meist durch das Auftreten einer Hautreaktion (Tabelle 17).

Abbildung 17: Testergebnisse mit Metamizol bei Patienten mit und ohne Etoricoxib-Intoleranz

	Etoricoxib-Intoleranz	Etoricoxib-Toleranz
Patientenzahl	4/203 (2,0)	199/203 (98,0)
Metamizol-Intoleranz	1/4 (25,0)	59/199 (29,6)
Anamnestisch	1/4 (25,0)	53/199 (26,6)
Positiver oraler Provokationstest	0/4 (0,0)	6/199 (3,0)
Pricktest mit Metamizol		
Positiv	0/4 (0,0)	8/199 (4,0)
Negativ	3/4 (75,0)	169/199 (84,9)
Nicht durchgeführt	1/4 (25,0)	22/199 (11,1)
Oraler Provokationstest mit Metamizol		
Atemwegsreaktion	0/4 (0,0)	1/199 (0,5)
Hautreaktion	0/4 (0,0)	5/199 (2,5)
Atemwegs- und Hautreaktion	0/4 (0,0)	0/199 (0,0)
Anaphylaxie	0/4 (0,0)	1/199 (0,5)
Kardiovaskuläre Reaktion	0/4 (0,0)	0/199 (0,0)
Negativ	0/4 (0,0)	8/199 (4,0)
Nicht durchgeführt	4/4 (100,0)	184/199 (92,4)
Daten werden angegeben in: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %)		

4 Diskussion

Bei der NSAR-Intoleranz handelt es sich um ein Krankheitsbild, bei dem es durch die Einnahme von Analgetika aus der Gruppe der NSAR zu einer Veränderung des Arachidonsäurestoffwechsels kommt [22-24, 26]. Durch diesen nicht-immunologisch vermittelten Mechanismus entsteht eine Intoleranzreaktion, die sich klinisch in der Ausbildung von Symptomen der oberen und unteren Atemwege oder Hautveränderungen wie Urtikaria oder Angioödem äußert [1, 2, 14]. Als Konsequenz müssen betroffene Patienten die entsprechenden NSAR meiden und auf alternative Analgetika ausweichen. Gängige Ausweichpräparate stellen Paracetamol und Etoricoxib dar. Diese werden von Patienten mit NSAR-Intoleranz oft gut vertragen [1, 40]. Auch werden Paracetamol und Etoricoxib an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München im Rahmen der Ausweichtestung bei Patienten mit NSAR-Intoleranz häufig als verträgliche Alternative identifiziert. Es gibt jedoch auch Untersuchungen, die bei Patienten mit NSAR-Intoleranz vergleichsweise hohe Kreuzreaktionsraten beschreiben [3]. Dies war der Anlass für eine aktuelle Untersuchung der Kreuzreaktionsraten gegenüber Paracetamol und Etoricoxib bei Patienten mit NSAR-Intoleranz an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München.

Hierfür wurde eine retrospektive Datenanalyse von 220 Patienten mit NSAR-Intoleranz durchgeführt und untersucht, wie viele dieser Patienten neben einer Intoleranz gegenüber einem oder mehreren NSAR gleichzeitig eine Intoleranz gegenüber Paracetamol oder Etoricoxib aufwiesen. Dazu wurde zunächst das Vorhandensein einer Intoleranz gegenüber den NSAR ASS, Ibuprofen, Diclofenac und/oder Metamizol geprüft. Hierbei zählte nicht nur ein positives Ergebnis im oralen Provokationstest, sondern auch eine anamnestische Angabe einer Intoleranz durch die Patienten. Alle Patienten hatten zusätzlich einen oralen Provokationstest mit Paracetamol oder Etoricoxib oder beiden Präparaten durchlaufen.

Von den insgesamt 220 Patienten mit NSAR-Intoleranz war bei 195 ein oraler Provokationstest mit Paracetamol durchgeführt worden. Von diesen 195 Patienten mit NSAR-Intoleranz zeigten acht Patienten (4,1 %) auch eine Intoleranz gegenüber Paracetamol.

Bei 203 von insgesamt 220 Patienten mit NSAR-Intoleranz war ein oraler Provokationstest mit Etoricoxib durchgeführt worden. Dieser zeigte bei vier von 203 Patienten (2,0 %) eine positive Reaktion und damit eine Etoricoxib-Intoleranz.

Diese niedrigen Kreuzreaktionsraten weisen auf eine gute Verträglichkeit von Paracetamol und Etorcoxib in unserem Patientenkollektiv hin.

In der Literatur variieren die Angaben zu den Kreuzreaktionsraten gegenüber Paracetamol und Etorcoxib bei Patienten mit NSAR-Intoleranz allerdings stark.

So gibt es hinsichtlich der Kreuzreaktionsraten gegenüber Paracetamol bei Patienten mit NSAR-Intoleranz Studien, die weitaus höhere Kreuzreaktionsraten beschreiben als unsere Untersuchung. Beispielsweise schilderten Kim et al. in einer Untersuchung von 180 Patienten mit NSAR-Intoleranz eine Intoleranz gegenüber Paracetamol bei 24,8 % der Patienten [3]. Auch bei Betrachtung der Kreuzreaktionsraten gegenüber Paracetamol bei Kindern werden teilweise hohe Zahlen angegeben. Liew et al. beschrieben bei Kindern mit NSAR-Intoleranz eine zugleich bestehende Intoleranz gegenüber Paracetamol bei 36,8 % der Fälle [80]. Kidon et al. fanden bei einer Untersuchung von 24 Kindern mit NSAR-Intoleranz bei 46 % eine anamnestisch angegebene Intoleranz gegenüber Paracetamol und bei 25 % eine im oralen Provokationstest bestätigte Paracetamol-Intoleranz [81]. In einer Studie mit 18 Kindern mit NSAR-Intoleranz im Alter unter sechs Jahren berichteten Kidon et al. später sogar eine Kreuzreaktionsrate von 83 % [82].

Zahlreiche andere Studien dagegen zeigen niedrigere Kreuzreaktionsraten. Jenkins et al. beschrieben in einer Literaturübersicht bei 268 Erwachsenen und Kindern mit Intoleranz gegenüber ASS eine Kreuzreaktionsrate gegenüber Paracetamol von im Mittel 7 % mit einer Spanne von 0 % bis 16 % [9]. Asero et al. untersuchten 256 Patienten mit NSAR-Intoleranz und fanden bei 26 Patienten (10 %) eine Intoleranzreaktion im oralen Provokationstest mit Paracetamol [57]. Bei einer weiteren Untersuchung von Patienten mit NSAR-Intoleranz kam es bei 15 von 166 (9 %) oralen Provokationstests zu einer positiven Reaktion bei Paracetamol [83]. 9,6 % der Patienten mit NSAR-Intoleranz zeigten in einer Studie von Nettis et al. eine Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol [65]. In einer Untersuchung von 164 Kindern mit NSAR-Intoleranz wiesen Hassani et al. bei 10,6 % der Patienten eine zugleich bestehende Intoleranz gegenüber Paracetamol nach [84]. Eine Kreuzreaktionsrate gegenüber Paracetamol von 7,4 % beschrieben Pastorello et al. bei 148 Patienten mit NSAR-Intoleranz [85].

Darüber hinaus zeigen verschiedene Studien sogar das Fehlen einer Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol bei Patienten mit NSAR-Intoleranz. So berichteten Corzo et al. bei der Untersuchung von 41 Kindern mit NSAR-Intoleranz in keinem der Fälle eine positive Reaktion im oralen Provokationstest mit Paracetamol [86]. Auch in einer Studie von Zambonino et al. traten keinerlei Kreuzreaktionen gegenüber Paracetamol bei den untersuchten Patienten mit NSAR-Intoleranz auf [87]. Ebenso beschrieben Asero et al. bei 18

Patienten mit Intoleranz gegenüber ASS und Ketoprofen in keinem der Fälle eine zugleich bestehende Intoleranz gegenüber Paracetamol [88].

All diese Studien können natürlich nicht uneingeschränkt miteinander verglichen werden. Die Größe der untersuchten Patientenkollektive unterscheidet sich teilweise erheblich. Die verschiedenen Kreuzreaktionsraten gegenüber Paracetamol könnten darüber hinaus auf einer unterschiedlichen ethnischen Zugehörigkeit der untersuchten Patienten gründen und deshalb zwischen europäischen und asiatischen Studien variieren. Auch die untersuchten Patientenkollektive der verschiedenen Studien sind sehr heterogen: teilweise wurden nur Erwachsene, teilweise nur Kinder und manchmal auch Patienten aller Altersgruppen untersucht. Darüber hinaus unterscheidet sich nicht nur die Zusammensetzung der Patientenkollektive, sondern auch die Art der Feststellung einer NSAR- oder Paracetamol-Intoleranz. So werden die Intoleranzen entweder nur durch die Angaben in der Anamnese festgehalten oder aber auch durch orale Provokationstests bestätigt oder ausgeschlossen. Einheitliche Ein- und Ausschlusskriterien existieren für die Vielzahl der unterschiedlichen Studien aber nicht. Ebenso unterscheiden sich die Protokolle für die oralen Provokationstests, sodass beispielsweise unterschiedliche Dosierungen für Paracetamol verwendet werden, was ebenfalls zu den unterschiedlichen Kreuzreaktionsraten beitragen könnte.

Teilweise scheint es dabei auch eine Dosisabhängigkeit zu geben, wonach die Reaktionswahrscheinlichkeit mit der Erhöhung der Dosis ansteigt. Nach Kowalski et al. wurde Paracetamol bei Patienten mit NSAR-Intoleranz in einer Dosis bis 500 mg mit einer Kreuzreaktionsrate zwischen 0 % und 8,4 % als sicheres Ausweichpräparat beschrieben. Dagegen ließen höhere Dosierungen von 1000 mg Paracetamol die Kreuzreaktionsrate auf bis zu 30 % ansteigen [2]. Settupane et al. berichteten bei der Testung mit 1000 mg bis 1500 mg Paracetamol unter Patienten mit NSAR-Intoleranz sogar eine Kreuzreaktionsrate von 34 % [64]. Ebenso wurde bei Patienten mit NSAR-Intoleranz eine gute Verträglichkeit von Paracetamol in einer Dosis von 500 mg mit einer Kreuzreaktionsrate von 28 % bei einer Testdosis von 1000 mg Paracetamol und ein Anstieg um weitere 6 % bei einer Dosis von 1500 mg Paracetamol beschrieben [26].

Auch in unserer Untersuchung traten häufiger Intoleranzreaktionen gegenüber Paracetamol bei höheren Dosierungen auf. In unserer Untersuchung wurde bei dem oralen Provokationstest mit Paracetamol eine aufsteigende Dosierung mit einer Einzeldosis von zu Beginn 50 mg, gefolgt von 250 mg, 500 mg und zuletzt 1000 mg Paracetamol im Intervall von eineinhalb bis zwei Stunden verabreicht. Dabei zeigten drei der acht Patienten mit Paracetamol-Intoleranz eine Reaktion bei einer Einzeldosis von 500 mg Paracetamol und die

übrigen fünf Patienten bei einer Einzeldosis von 1000 mg Paracetamol. Bei niedriger Dosierung von 50 mg und 250 mg kam es also zu keiner Reaktion. Ab der Gabe einer Einzeldosis von 500 mg, was einer Kumulativdosis von 800 mg entsprach, traten die ersten Reaktionen auf. Die Mehrzahl der Reaktionen kam erst ab einer Einzeldosis von 1000 mg (Kumulativdosis von 1800 mg) zu Stande. Um eine definitive Dosisabhängigkeit festzustellen, könnten Studien mit einem größeren Patientenkollektiv und einer größeren Zahl an Patienten mit Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol sinnvoll sein.

In der Gruppe der Patienten mit Paracetamol-Intoleranz hatten drei der acht Patienten (37,5 %) als Vorerkrankung eine vorbestehende chronische Urtikaria. Im Vergleich dazu war dies bei 25 von 187 Patienten (13,5 %) mit NSAR-Intoleranz, die Paracetamol vertragen hatten, der Fall. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen stellte sich zwar nicht als statistisch signifikant heraus, kann bei einem p-Wert von 0,092 jedoch als Trend insofern gewertet werden, dass Patienten mit NSAR-Intoleranz und chronischer Urtikaria möglicherweise häufiger eine Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol zeigen als Patienten mit NSAR-Intoleranz ohne chronische Urtikaria.

Auch Kim et al. kamen in einer Untersuchung von 180 Patienten mit NSAR-Intoleranz zu dem Ergebnis, dass Patienten mit gleichzeitig bestehender Intoleranz gegenüber Paracetamol häufiger an chronischer Urtikaria erkrankt waren, als Patienten ohne Paracetamol-Intoleranz (54,1 % versus 25,0 %) [3]. Nettis et al. beschrieben in einer Untersuchung von 114 Patienten mit NSAR-Intoleranz bei Patienten mit chronischer Urtikaria ein höheres Risiko, eine Intoleranzreaktion auf Paracetamol und/ oder Nimesulid zu entwickeln, als bei Patienten ohne chronische Urtikaria (18,28 % versus 6,38 %). Bei Betrachtung der Häufigkeit einer Intoleranzreaktion gegenüber Nimesulid alleine war dieser Unterschied ebenfalls statistisch signifikant, nicht jedoch bei der Betrachtung der Häufigkeit einer Reaktion gegenüber Paracetamol alleine [65]. Dagegen beschrieben Asero et al. diesen Zusammenhang in ihrer Untersuchung nicht. Hier zeigten Patienten mit NSAR-Intoleranz und chronischer Urtikaria in der Vorgeschichte etwa genauso häufig eine Intoleranzreaktion gegenüber Paracetamol oder Nimesulid (23 %) wie Patienten mit NSAR-Intoleranz ohne chronische Urtikaria (19 %) [57]. Auch in einer weiteren Studie kamen Asero et al. zu dem Schluss, dass bei Patienten mit NSAR-Intoleranz mit und ohne chronische Urtikaria kein Unterschied hinsichtlich des Vorkommens einer Intoleranz gegenüber Paracetamol oder auch gegenüber Etoricoxib besteht [89].

Ob das Vorhandensein einer chronischen Urtikaria also einen Risikofaktor für das Auftreten von Kreuzreaktionen gegenüber Paracetamol bei Patienten mit NSAR-Intoleranz darstellt,

kann nicht eindeutig beantwortet werden. Die aufgeführten Studien unterscheiden sich untereinander und auch im Vergleich zu unserer Untersuchung natürlich hinsichtlich der Zusammensetzung der Patientenkollektive, wodurch die unterschiedlichen Ergebnisse zu Stande kommen können. Darüber hinaus ist das Vorhandensein einer chronischen Urtikaria ein Parameter, der meist anamnestisch erhoben wird, wodurch es durch fehlerhafte Angaben oder Dokumentation zu falsch hohen oder falsch niedrigen Zahlen von Patienten mit chronischer Urtikaria kommen kann. Speziell in unserer Untersuchung wiesen drei der acht Patienten mit Paracetamol-Intoleranz eine chronische Urtikaria in der Vorgeschichte auf. Sie alle zeigten im oralen Provokationstest mit Paracetamol ein positives Ergebnis in Form einer Hautreaktion. Sowohl Etoricoxib als auch die Placebokontrolle wurde von allen reaktionslos vertragen. Jedoch zeigte insbesondere einer der Patienten eine Verschlechterung der chronischen Urtikaria auch nach verschiedenen anderen NSAR. Eine chronische Urtikaria als Risikofaktor für eine Paracetamol-Intoleranz bei Patienten mit NSAR-Intoleranz bezieht sich also möglicherweise auch nicht spezifisch auf Paracetamol. Bezüglich der chronischen Urtikaria als Risikofaktor für eine Intoleranz gegenüber Paracetamol bei Patienten mit NSAR-Intoleranz sind weitere Studien in der Zukunft sicher hilfreich.

Bei vier von 203 Patienten mit NSAR-Intoleranz (2,0 %) zeigte sich im oralen Provokationstest eine Intoleranz gegenüber Etoricoxib. Diese geringe Kreuzreaktionsrate ist Hinweis auf eine gute Verträglichkeit von Etoricoxib in unserem Patientenkollektiv.

Auch zahlreiche andere Studien kommen zu dem Ergebnis einer guten Verträglichkeit von Etoricoxib bei Patienten mit NSAR-Intoleranz. So ergab eine Untersuchung von Quercia et al. bei zwei von 65 Patienten mit NSAR-Intoleranz (3,0 %) eine gleichzeitig bestehende Intoleranz gegenüber Etoricoxib [90]. Eine Studie mit 104 Patienten mit NSAR-Intoleranz fand bei drei Patienten (2,9 %) eine Intoleranzreaktion gegenüber Etoricoxib [91]. Eine Kreuzreaktionsrate von 1,4 % beschrieb eine Studie mit 141 Patienten mit NSAR-Intoleranz, die auf Verträglichkeit von Etoricoxib getestet wurden [92].

Darüber hinaus ergab sich in einigen Studien das Fehlen einer Kreuzreaktion gegenüber Etoricoxib bei Patienten mit NSAR-Intoleranz. Viola et al. untersuchten 31 Patienten mit NSAR-Intoleranz und kein Patient zeigte eine Reaktion im oralen Provokationstest mit Etoricoxib [93]. Eine von Corzo et al. durchgeführte Untersuchung von 41 Kindern mit NSAR-Intoleranz im Alter zwischen neun und 14 Jahren zeigte eine Verträglichkeit von Etoricoxib in allen Fällen [86]. Eine fehlende Reaktion gegenüber Etoricoxib im oralen Provokationstest zeigte sich auch bei einer Untersuchung von 17 Patienten mit NSAR-Intoleranz durch Asero et al. [94]. Ebenfalls ergab sich kein Hinweis auf eine Etoricoxib-

Intoleranz bei 16 Patienten mit NSAR-Intoleranz in einer Studie von Nahar et al. [95]. In einer Studie mit 173 Patienten mit NSAR-Intoleranz zeigte sich in den Tests mit Etoricoxib bei keinem Patienten eine Intoleranzreaktion. Während einem Nachbeobachtungszeitraum hatten 82 der 173 untersuchten Patienten Etoricoxib eingenommen. Eine Patientin davon (1,2 %) mit Intoleranz gegenüber ASS entwickelte ein Angioödem im Gesicht nach der Einnahme von Etoricoxib. Alle übrigen Patienten blieben auch im Verlauf nach Einnahme von Etoricoxib ohne Anzeichen für eine Intoleranz [96].

Seltener werden auch mal höhere Kreuzreaktionsraten von bis zu 10 % beschrieben. So ergab eine Studie mit 97 Patienten mit NSAR-Intoleranz eine Kreuzreaktionsrate gegenüber Etoricoxib von 10 % [89]. Eine Kreuzreaktion gegenüber Etoricoxib bei 8 % der Fälle wurde in einer Untersuchung von 37 Patienten mit NSAR-Intoleranz beschrieben [97]. Eine Studie von Llanora et al. zeigte eine Verträglichkeit von Etoricoxib bei 95 % von 74 untersuchten Patienten mit NSAR-Intoleranz [98]. Eine Kreuzreaktionsrate von 4,2 % ergab eine Untersuchung von 24 Kindern mit NSAR-Intoleranz im Alter zwischen acht und 18 Jahren [99].

Noch höhere Kreuzreaktionsraten gegenüber Etoricoxib beschrieb eine Studie von Dona et al., in der ein Vergleich zweier Patientengruppen durchgeführt wurde: Es wurden zum einen 47 Patienten mit einer Intoleranz sowohl gegenüber NSAR als auch gegenüber Paracetamol untersucht, und zum anderen 50 Patienten mit einer NSAR-Intoleranz, die Paracetamol vertragen hatten. Bei der ersten Gruppe zeigte sich bei 25 % der Patienten eine Intoleranz gegenüber Etoricoxib, wohingegen bei der zweiten Gruppe nur 6 % der Patienten eine Etoricoxib-Intoleranz aufwiesen [32]. Auch Matucci et al. berichteten beim gleichzeitigen Vorliegen einer Intoleranz gegenüber NSAR und Paracetamol eine ähnlich hohe Kreuzreaktionsrate von 28,7 % gegenüber Rofecoxib, einem mit Etoricoxib verwandten Analgetikum aus der Gruppe der Coxibe [100]. Dass Patienten mit NSAR-Intoleranz, die auch auf Paracetamol reagieren, häufiger eine Etoricoxibintoleranz aufweisen, als Patienten, die Paracetamol vertragen, kann in unserer Untersuchung nicht bestätigt werden. Von den vier Patienten mit Etoricoxibintoleranz hatten zwei eine NSAR-Intoleranz gegenüber nur einem NSAR und zwei eine NSAR-Intoleranz gegenüber mehreren NSAR. Keiner davon aber berichtete anamnestisch über eine Intoleranz gegenüber Paracetamol. Auch wurde bei drei dieser vier Patienten ein oraler Provokationstest mit Paracetamol durchgeführt, der in allen Fällen zu keiner Intoleranzreaktion führte.

Die Mehrzahl der Studien kommt zwar übereinstimmend mit unserer Untersuchung zu dem Ergebnis, dass Etoricoxib von Patienten mit NSAR-Intoleranz in der Regel gut vertragen

wird. Jedoch weichen die Kreuzreaktionsraten teilweise auch deutlich voneinander ab. Dies kann möglicherweise dadurch begründet werden, dass die verschiedenen Studien durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Patientenkollektive hinsichtlich Patientenanzahl und Patientenalter nicht uneingeschränkt miteinander vergleichbar sind. Ebenso werden unterschiedliche Studienprotokolle verwendet, wodurch auch Ein- und Ausschlusskriterien voneinander abweichen.

Darüber hinaus variieren die Dosierungen von Etoricoxib beim oralen Provokationstest in den verschiedenen Studien und so sind die Kreuzreaktionsraten nicht uneingeschränkt vergleichbar. In unserer Studie wurde der orale Provokationstest mit Etoricoxib in aufsteigender Dosierung von zu Beginn 6 mg, dann 30 mg und 60 mg bis zu einer Kumulativdosis von 96 mg durchgeführt. In anderen Studien wurde nur bis zu einer Kumulativdosis von 60 mg oder 90 mg getestet und keine Intoleranz gegenüber Etoricoxib gefunden [86, 94-96]. Andere Studien verwendeten eine Kumulativdosis von 120 mg Etoricoxib und fanden ebenso keinerlei Intoleranzreaktionen [71, 93]. Wieder andere beschreiben bei einer verwendeten Kumulativdosis von 120 mg eine Kreuzreaktionsrate von 5 % [98]. Eine Dosisabhängigkeit mit häufigerem Auftreten einer Intoleranzreaktion gegenüber Etoricoxib bei höherer Dosierung scheint dabei nicht zu bestehen. In unserer Studie zeigte sich die Reaktion auf Etoricoxib bei zwei der vier Patienten bereits bei einer Kumulativdosis von 6 mg, bei einem Patienten bei einer Kumulativdosis von 36 mg und bei einem Patienten bei der Höchstdosis von 96 mg kumulativ. Auch in anderen Studien zeigten sich die Intoleranzreaktionen gegenüber Etoricoxib nicht nur bei der Maximaldosis, sondern auch schon bei niedrigerer Dosierung [91, 97, 98]. So kann man zu dem Schluss kommen, dass Etoricoxib zwar als gut verträglich gilt, wenn aber eine Intoleranz besteht, diese wohl wahrscheinlich nicht dosisabhängig ist.

Des Weiteren hatte einer der vier Patienten mit Etoricoxibintoleranz eine vorbestehende chronische Urtikaria. Anamnestisch wurde erhoben, dass nach der Einnahme von ASS, Ibuprofen, Diclofenac oder auch Metamizol eine Verschlechterung der chronischen Urtikaria auftrat. Entsprechende orale Provokationstests hierzu waren aber nicht durchgeführt worden. Im oralen Provokationstest mit Etoricoxib zeigte er eine Intoleranzreaktion in Form einer Urtikaria. Auch bei der Placebokontrolle kam es zur Ausbildung einer Urtikaria. So scheint dieser Patient auf verschiedene Präparate mit urtikariellen Schüben zu reagieren, sodass die aufgetretene Kreuzreaktion möglicherweise nicht spezifisch auf Etoricoxib gerichtet ist.

Weitere Limitationen dieser Arbeit ergeben sich zunächst einmal aus dem retrospektiven Studiendesign. Eine fehlerhafte oder unvollständige Datenerhebung und Dokumentation

können die Ergebnisse verzerren. Um dieser Limitation zu begegnen wurden unvollständige Akten weggelassen und nicht eindeutige Angaben in den Akten vor Aufnahme in die Studie nochmals überprüft. Die Auswahl der Patienten erfolgte zunächst über die Erhebung einer bestehenden NSAR-Intoleranz. Dabei wurden aber nicht nur Patienten mit einem positiven Ergebnis im oralen Provokationstest mit ASS, Ibuprofen, Diclofenac oder Metamizol eingeschlossen, sondern auch und der überwiegende Teil der Patienten durch Angabe einer NSAR-Intoleranz in der Anamnese. Hinzu kommt die geringe Gesamtzahl an Patienten mit einer Intoleranz gegenüber Paracetamol in unserem Kollektiv, wodurch die vergleichenden statistischen Test von Patienten mit und ohne Paracetamol-Intoleranz an Aussagekraft verlieren. Die noch geringere Anzahl an Patienten mit Etoricoxibintoleranz machte sinnvolle vergleichende statistische Tests erst gar nicht möglich.

Dennoch sind die Ergebnisse dieser Untersuchung sehr interessant. So zeigen die gefundenen Kreuzreaktionsraten von 4,1 % gegenüber Paracetamol und 2,0 % gegenüber Etoricoxib bei Patienten mit NSAR-Intoleranz eine gute Verträglichkeit dieser Medikamente in unserem Patientenkollektiv. Insbesondere kann eine Einzelfallbetrachtung sinnvoll und hilfreich sein. Beispielsweise kann eine eventuell bestehende Dosisabhängigkeit bei Paracetamol-Intoleranz im Einzelfall genutzt werden und Paracetamol bei Patienten mit NSAR-Intoleranz in niedriger Dosierung zur Analgesie verwendet werden, auch wenn höhere Dosierungen zu Intoleranzreaktionen führen würden.

Eine Bestätigung der individuellen Verträglichkeit durch eine allergologische Abklärung vor der Verschreibung oder Einnahme ist jedoch in jedem Fall durchzuführen. Darin stimmen unsere Untersuchungsergebnisse mit den Aussagen von Kowalski et al. überein [1]. Die Ergebnisse bestätigen die Allergieabteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München in ihrer aktuellen Patientenberatung und allergologischen Diagnostik im klinischen Alltag ebenso wie die Bedeutung der oralen Provokationstests trotz der niedrigen Kreuzreaktionsraten.

5 Zusammenfassung

Die NSAR-Intoleranz ist eine Erkrankung, bei der es durch die Einnahme von NSAR vermittelt über einen nicht-immunologischen Mechanismus zu Veränderungen im Arachidonsäurestoffwechsel kommt. Dadurch entstehen bei den betroffenen Patienten Intoleranzreaktionen in Form von Hautreaktionen wie Urtikaria oder Angioödem sowie Atemwegsreaktionen wie Asthma oder Rhinitis. Betroffen sind bis zu 2,5 % der Bevölkerung, besonders häufig tritt die NSAR-Intoleranz bei Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen wie chronischer Urtikaria, Polyposis nasi oder Asthma auf. Je nach vorbestehender Erkrankung und Art der Intoleranzreaktion werden die Patienten mit NSAR-Intoleranz den verschiedenen Gruppen NERD, NECD und NIUA zugeteilt. Dabei stellt der orale Provokationstest mit dem verdächtigen NSAR den Goldstandard in der Diagnostik der NSAR-Intoleranz dar. Eine Behandlungsmöglichkeit stellt die adaptive Desaktivierung mit ASS dar, die allerdings nicht für alle Patienten geeignet ist. So bleibt häufig nur der Verzicht auf das auslösende NSAR und das Ausweichen auf alternative Analgetika. Hierbei stellen Paracetamol und Etoricoxib Ausweichpräparate dar, die in der Regel von Patienten mit NSAR-Intoleranz gut vertragen werden und auch in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München nach vorheriger Ausweichtestung mittels oralem Provokationstest bei diesen Patienten angewendet werden. In der Literatur jedoch schwanken die Angaben zu Kreuzreaktionsraten gegenüber Paracetamol und Etoricoxib bei Patienten mit NSAR-Intoleranz teilweise stark. Dies war der Anlass für die aktuelle Untersuchung der Kreuzreaktionsraten bei insgesamt 220 Patienten mit NSAR-Intoleranz, die von 2010 bis 2015 in der Allergieabteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München in Behandlung waren. Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse dieser Patienten, die eine Intoleranz gegenüber einem oder mehreren der NSAR ASS, Ibuprofen, Diclofenac oder Metamizol anamnestisch angaben oder durch einen oralen Provokationstest gesichert hatten. Zusätzlich war bei allen Patienten ein oraler Provokationstest mit Paracetamol, Etoricoxib oder beiden Präparaten durchgeführt worden. Von den insgesamt 220 Patienten mit NSAR-Intoleranz war bei 195 ein oraler Provokationstest mit Paracetamol durchgeführt worden. Von diesen 195 Patienten mit NSAR-Intoleranz zeigten acht Patienten (4,1 %) auch eine Intoleranz gegenüber Paracetamol. Dabei scheint eventuell eine Dosisabhängigkeit zu bestehen, sodass Paracetamol von Patienten mit NSAR-Intoleranz in niedriger Dosierung noch gut vertragen wird und mit höherer Dosierung die Häufigkeit einer Intoleranzreaktion ansteigt. Ebenso zeigt sich in unserer Untersuchung

ein Trend, dass bei Patienten mit NSAR-Intoleranz und chronischer Urtikaria häufiger eine Kreuzreaktion gegenüber Paracetamol auftritt als bei Patienten mit NSAR-Intoleranz ohne chronische Urtikaria. Bei 203 von insgesamt 220 Patienten mit NSAR-Intoleranz war ein oraler Provokationstest mit Etoricoxib durchgeführt worden. Dieser zeigte bei vier von 203 Patienten (2,0 %) eine positive Reaktion und damit eine Etoricoxib-Intoleranz. Diese niedrigen Kreuzreaktionsraten weisen auf eine gute Verträglichkeit von Paracetamol und Etoricoxib in unserem Patientenkollektiv hin und bestätigen das aktuelle diagnostische und therapeutische Vorgehen an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München. Es wird weiteren Studien vorbehalten sein, diese Ergebnisse weiter zu festigen und neue Erkenntnisse hinsichtlich Aspekten wie Risikofaktoren oder einer Dosisabhängigkeit der Kreuzreaktionen gegenüber Paracetamol und Etoricoxib bei Patienten mit NSAR-Intoleranz zu gewinnen.

6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Allgemeine und klinische Charakteristika der Patienten mit NSAR-Intoleranz	24
Abb. 2: Testergebnisse ASS	26
Abb. 3: Testergebnisse Ibuprofen	27
Abb. 4: Testergebnisse Diclofenac.....	28
Abb. 5: Testergebnisse Metamizol	29
Abb. 6: Testergebnisse der Patienten mit Paracetamol-Intoleranz.....	31
Abb. 7: Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne Paracetamol-Intoleranz.....	36
Abb. 8: Testergebnisse mit ASS bei Patienten mit und ohne Paracetamol-Intoleranz.....	37
Abb. 9: Testergebnisse mit Ibuprofen bei Patienten mit und ohne Paracetamol-Intoleranz	38
Abb. 10: Testergebnisse mit Diclofenac bei Patienten mit und ohne Paracetamol-Intoleranz.....	39
Abb. 11: Testergebnisse mit Metamizol bei Patienten mit und ohne Paracetamol-Intoleranz.....	40
Abb. 12: Testergebnisse der Patienten mit Etoricoxib-Intoleranz.....	42
Abb. 13: Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne Etoricoxib-Intoleranz.....	45
Abb. 14: Testergebnisse mit ASS bei Patienten mit und ohne Etoricoxib-Intoleranz.....	46
Abb. 15: Testergebnisse mit Ibuprofen bei Patienten mit und ohne Etoricoxib-Intoleranz	46
Abb. 16: Testergebnisse mit Diclofenac bei Patienten mit und ohne Etoricoxib-Intoleranz	47
Abb. 17: Testergebnisse mit Metamizol bei Patienten mit und ohne Etoricoxib-Intoleranz.....	48

7 Literaturverzeichnis

1. Kowalski, M.L., et al., Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 2013. 68(10): p. 1219-32.
2. Kowalski, M.L., et al., Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy*, 2011. 66(7): p. 818-29.
3. Kim, Y.J., et al., Cross-reactivity to Acetaminophen and Celecoxib According to the Type of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014. 6(2): p. 156-62.
4. Dona, I., et al., Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy*, 2011. 41(1): p. 86-95.
5. Szczeklik, A., E. Nizankowska, and M. Duplaga, Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J*, 2000. 16(3): p. 432-6.
6. Kasper, L., et al., Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy*, 2003. 58(10): p. 1064-6.
7. Hedman, J., et al., Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol*, 1999. 28(4): p. 717-22.
8. Vally, H., M.L. Taylor, and P.J. Thompson, The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. *Thorax*, 2002. 57(7): p. 569-74.
9. Jenkins, C., J. Costello, and L. Hodge, Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *Bmj*, 2004. 328(7437): p. 434.
10. Kim, J.E. and S.E. Kountakis, The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J*, 2007. 86(7): p. 396-9.
11. Moore-Robinson, M. and R.P. Warin, Effect of salicylates in urticaria. *Br Med J*, 1967. 4(5574): p. 262-4.
12. Erbagci, Z., Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed, pronounced and prolonged autoreactivity. *J Dermatol*, 2004. 31(5): p. 376-82.
13. Mastalerz, L., et al., Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2004. 113(4): p. 771-5.
14. Quiralte, J., et al., Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2007. 17(3): p. 182-8.
15. Kowalski, M.L., et al., Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies. *Allergy*, 2011. 66(1): p. 32-8.

16. Yoshimine, F., et al., Contribution of aspirin-intolerant asthma to near fatal asthma based on a questionnaire survey in Niigata Prefecture, Japan. *Respirology*, 2005. 10(4): p. 477-84.
17. Kirsche, H. and L. Klimek, [ASA-intolerance syndrome and persistent rhinosinusitis : Differential diagnosis and treatment]. *Hno*, 2015. 63(5): p. 357-63.
18. Setkowicz, M., et al., Clinical course and urinary eicosanoids in patients with aspirin-induced urticaria followed up for 4 years. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 123(1): p. 174-8.
19. Isik, S.R., et al., Association between asthma, rhinitis and NSAID hypersensitivity in chronic urticaria patients and prevalence rates. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009. 150(3): p. 299-306.
20. Quiralte, J., et al., Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol*, 1996. 98(3): p. 678-85.
21. Asero, R., Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. 111(5): p. 1095-8.
22. Babu, K.S. and S.S. Salvi, Aspirin and asthma. *Chest*, 2000. 118(5): p. 1470-6.
23. Szczeklik, A., et al., Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med*, 2004. 10(1): p. 51-6.
24. Cowburn, A.S., et al., Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest*, 1998. 101(4): p. 834-46.
25. Picado, C., Aspirin intolerance and nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2002. 2(6): p. 488-93.
26. Stevenson, D.D. and A. Szczeklik, Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 118(4): p. 773-86; quiz 787-8.
27. Arm, J.P. and K.F. Austen, Leukotriene receptors and aspirin sensitivity. *N Engl J Med*, 2002. 347(19): p. 1524-6.
28. May, A., et al., Means of increasing sensitivity of an in vitro diagnostic test for aspirin intolerance. *Clin Exp Allergy*, 1999. 29(10): p. 1402-11.
29. Szczeklik, A. and M. Sanak, The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol*, 2006. 533(1-3): p. 145-55.
30. Nizankowska-Mogilnicka, E., et al., EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*, 2007. 62(10): p. 1111-8.
31. Dursun, A.B., et al., Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008. 100(5): p. 420-5.
32. Dona, I., et al., Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 2011. 66(11): p. 1428-33.

33. Makowska, J., A. Lewandowska-Polak, and M.L. Kowalski, Hypersensitivity to Aspirin and other NSAIDs: Diagnostic Approach in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015. 15(8): p. 47.
34. Bavbek, S., et al., Cellular allergen stimulation test with acetylsalicylic acid-lysine is not a useful test to discriminate between asthmatic patients with and without acetylsalicylic acid sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009. 149(1): p. 58-64.
35. M. L. Kowalski¹, A.P., M. Jedrzejczak¹, B. Bienkiewicz¹, M. Cieslak¹, J. Grzegorzczak¹, R. Pawliczak¹, L. DuBuske² Aspirin-triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test (ASPITest)*. 2005.
36. Bavbek, S., et al., Upregulation of CD63 or CD203c alone or in combination is not sensitive in the diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009. 150(3): p. 261-70.
37. De Weck, A.L., et al., Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study. I. Clinical findings and in vitro diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2009. 19(5): p. 355-69.
38. Simon, R.A., Prevention and treatment of reactions to NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2003. 24(2): p. 189-98.
39. Woessner, K.M., Crossreacting drugs and chemicals. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2003. 24(2): p. 149-58.
40. Gyllfors, P., et al., Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. 111(5): p. 1116-21.
41. Williams, A.N. and K.M. Woessner, The clinical effectiveness of aspirin desensitization in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2008. 8(3): p. 245-52.
42. Pleskow, W.W., et al., Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol*, 1982. 69(1 Pt 1): p. 11-9.
43. Stevenson, D.D., Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2009. 9(2): p. 155-63.
44. Rozsasi, A., et al., Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy*, 2008. 63(9): p. 1228-34.
45. Stevenson, D.D., et al., Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin. *J Allergy Clin Immunol*, 1984. 73(4): p. 500-7.
46. Stevenson, D.D., et al., Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol*, 1996. 98(4): p. 751-8.
47. Berges-Gimeno, M.P., R.A. Simon, and D.D. Stevenson, Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003. 90(3): p. 338-41.

48. Berges-Gimeno, M.P., R.A. Simon, and D.D. Stevenson, Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. 111(1): p. 180-6.
49. De Luca, G., et al., Aspirin desensitization in patients undergoing planned or urgent coronary stent implantation. A single-center experience. *Int J Cardiol*, 2013. 167(2): p. 561-3.
50. Slowik, S.M. and R.G. Slavin, Aspirin desensitization in a patient with aspirin sensitivity and chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009. 102(2): p. 171-2.
51. Wong, J.T., et al., Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 2000. 105(5): p. 997-1001.
52. Silberman, S., C. Neukirch-Stoop, and P.G. Steg, Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol*, 2005. 95(4): p. 509-10.
53. Grzelewska-Rzymowska, I., J. Roznlecki, and M. Szmidt, Aspirin "desensitization" in patients with aspirin-induced urticaria and angioedema. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 1988. 16(5): p. 305-8.
54. Rutkowski, K., S.M. Nasser, and P.W. Ewan, Paracetamol hypersensitivity: clinical features, mechanism and role of specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012. 159(1): p. 60-4.
55. Kis, B., J.A. Snipes, and D.W. Busija, Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005. 315(1): p. 1-7.
56. de Paramo, B.J., et al., Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000. 85(6 Pt 1): p. 508-11.
57. Asero, R., Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999. 82(6): p. 554-8.
58. Vidal, C., C. Perez-Carral, and A. Gonzalez-Quintela, Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1997. 79(4): p. 320-1.
59. Hinz, B. and K. Brune, Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis*, 2012. 71(1): p. 20-5.
60. Knowles, S.R., et al., Management options for patients with aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug sensitivity. *Ann Pharmacother*, 2007. 41(7): p. 1191-200.
61. Graham, G.G. and K.F. Scott, Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther*, 2005. 12(1): p. 46-55.
62. Schwab, J.M., H.J. Schluesener, and S. Laufer, COX-3: just another COX or the solitary elusive target of paracetamol? *Lancet*, 2003. 361(9362): p. 981-2.
63. Chandrasekharan, N.V., et al., COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. 99(21): p. 13926-31.

64. Settipane, R.A., et al., Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 1995. 96(4): p. 480-5.
65. Nettis, E., et al., Tolerability of nimesulide and paracetamol in patients with NSAID-induced urticaria/angioedema. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2001. 23(3): p. 343-54.
66. FitzGerald, G.A. and C. Patrono, The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*, 2001. 345(6): p. 433-42.
67. Patrignani, P., M.L. Capone, and S. Tacconelli, Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor. *Expert Opin Pharmacother*, 2003. 4(2): p. 265-84.
68. Sanchez-Borges, M., F. Caballero-Fonseca, and A. Capriles-Hulett, Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005. 95(2): p. 154-8.
69. Zembowicz, A., et al., Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol*, 2003. 139(12): p. 1577-82.
70. Weberschock, T.B., et al., Tolerance to coxibs in patients with intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a systematic structured review of the literature. *Arch Dermatol Res*, 2007. 299(4): p. 169-75.
71. El Miedany, Y., et al., Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006. 97(1): p. 105-9.
72. Woessner, K.M., R.A. Simon, and D.D. Stevenson, The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum*, 2002. 46(8): p. 2201-6.
73. Dahlen, B., A. Szczeklik, and J.J. Murray, Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group. *N Engl J Med*, 2001. 344(2): p. 142.
74. Stevenson, D.D. and R.A. Simon, Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001. 108(1): p. 47-51.
75. Martin-Garcia, C., et al., Safety of a cyclooxygenase-2 inhibitor in patients with aspirin-sensitive asthma. *Chest*, 2002. 121(6): p. 1812-7.
76. Szczeklik, A., et al., Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy*, 2001. 31(2): p. 219-25.
77. Passero, M. and S. Chowdhry, Cyclooxygenase-2 inhibitors in aspirin-sensitive asthma. *Chest*, 2003. 123(6): p. 2155-6; author reply 2156.
78. Baldassarre, S., et al., Asthma attacks induced by low doses of celecoxib, aspirin, and acetaminophen. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 117(1): p. 215-7.
79. Sanchez-Borges, M., A. Capriles-Hulett, and F. Caballero-Fonseca, Adverse reactions to selective cyclooxygenase-2 inhibitors (coxibs). *Am J Ther*, 2004. 11(6): p. 494-500.
80. Liew, W.K., et al., Paediatric anaphylaxis in a Singaporean children cohort: changing food allergy triggers over time. *Asia Pac Allergy*, 2013. 3(1): p. 29-34.

81. Kidon, M.I., et al., Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, Asian, atopic children. *Pediatrics*, 2005. 116(5): p. e675-80.
82. Kidon, M.I., et al., Hypersensitivity to paracetamol in Asian children with early onset of nonsteroidal anti-inflammatory drug allergy. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007. 144(1): p. 51-6.
83. Asero, R., Multiple sensitivity to NSAID. *Allergy*, 2000. 55(9): p. 893-4.
84. Hassani, A., et al., Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol*, 2008. 18(5): p. 561-5.
85. Pastorello, E.A., et al., Atopy and intolerance of antimicrobial drugs increase the risk of reactions to acetaminophen and nimesulide in patients allergic to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 1998. 53(9): p. 880-4.
86. Corzo, J.L., et al., Tolerance to COX-2 inhibitors in children with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Dermatol*, 2014. 170(3): p. 725-9.
87. Zambonino, M.A., et al., Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013. 24(2): p. 151-9.
88. Asero, R., Use of ketoprofen oral challenges to detect cross-reactors among patients with a history of aspirin-induced urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006. 97(2): p. 187-9.
89. Asero, R., Multiple nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced cutaneous disease: what differentiates patients with and without underlying chronic spontaneous urticaria? *Int Arch Allergy Immunol*, 2014. 163(2): p. 114-8.
90. Quercia, O., et al., Safety of etoricoxib in patients with reactions to NSAIDs. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2008. 18(3): p. 163-7.
91. Koschel, D., C.N. Weber, and G. Hoffken, Tolerability to etoricoxib in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2013. 23(4): p. 275-80.
92. Nettis, E., et al., Short-term tolerability of etoricoxib in patients with cutaneous hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005. 95(5): p. 438-42.
93. Viola, M., et al., Etoricoxib tolerability in patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007. 143(2): p. 103-8.
94. Asero, R., Etoricoxib challenge in patients with chronic urticaria with NSAID intolerance. *Clin Exp Dermatol*, 2007. 32(6): p. 661-3.
95. Nahar, I.K., et al., The use of etoricoxib in patients with bronchial asthma associated with aspirin sensitivity. *Saudi Med J*, 2006. 27(1): p. 119-20.
96. Di Leo, E., et al., Long-term tolerability of etoricoxib in patients with previous reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2009. 22(4): p. 1131-4.

97. Muratore, L., et al., Tolerance to etoricoxib in 37 patients with urticaria and angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007. 98(2): p. 168-71.
98. Llanora, G.V., et al., Etoricoxib: a safe alternative for NSAID intolerance in Asian patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2013. 31(4): p. 330-3.
99. Loh, W., et al., Tolerance to etoricoxib in children with nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Asia Pac Allergy*, 2015. 5(1): p. 40-6.
100. Matucci, A., et al., Partial safety of the new COX-2 inhibitor rofecoxib in NSAIDs high sensitive patients. *Allergy*, 2004. 59(10): p. 1133-4.

Danksagung

Allen voran möchte ich meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Sonja Molin für die freundliche Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung danken. Während der ganzen Zeit war sie mir stets eine Unterstützung und Ansprechpartnerin, wie man sie sich nicht besser hätte wünschen können. Ich bin sehr dankbar für die hilfsbereite und konstruktive Betreuung, durch die ich einen sehr interessanten Einblick in das Fachgebiet der Dermatologie und Allergologie erhalten konnte.

Ebenso danke ich allen Mitarbeitern der allergologischen Abteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München für die immer geduldige und freundliche Unterstützung während meiner Arbeit in der Allergieabteilung, dem Labor sowie im Archiv.

Frau Janitza danke ich sehr für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Abschließend möchte ich meinen Eltern für ihre liebevolle Begleitung in all den Jahren meines Studiums und meiner Promotion von Herzen danken. Sie haben mir diesen Weg erst ermöglicht und mich immer großartig unterstützt. Ihnen und meinem Partner Rupert gilt mein großer Dank.

Eidesstattliche Versicherung

Karin Degenhardt

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation zum Thema

Kreuzreaktionsraten gegenüber Paracetamol und Etoricoxib

bei Patienten mit NSAR-Intoleranz

selbstständig angefertigt, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 12.11.2019

Ort, Datum

Karin Degenhardt

Doktorandin/Doktorand