

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München



**Verlässlichkeit von negativen Hauttests bei Patienten mit Anamnese einer
kutanen Arzneimittelreaktion auf Beta-Laktam-Antibiotika**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Elisabeth Andrea Glocker

aus

Kempton im Allgäu

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Berichterstatter: Frau Prof. Dr. Franziska Ruëff

Mitberichterstatter: PD Dr. Udo Walther

Prof. Dr. Matthias GRIESE

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. Eva Opper

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2023

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Inhaltsverzeichnis..... | 2 |
| Tabellenverzeichnis..... | 5 |
| Abbildungsverzeichnis..... | 6 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 7 |
| 1 Einleitung..... | 8 |
| 1.1 Definition einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)..... | 8 |
| 1.2 Abgrenzung der Begriffe Arzneimittelunverträglichkeit, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Pseudo-Allergie und Allergie..... | 8 |
| 1.3 Einteilung allergischer Reaktionen nach Coombs und Gell..... | 10 |
| 1.4 Arzneimittelallergien gegen Beta-Laktam-Antibiotika und Beta-Laktamase-Inhibitoren..... | 13 |
| 1.4.1 Chemische Struktur der Beta-Laktam-Antibiotika und Beta-Laktamase-Inhibitoren ... | 13 |
| 1.4.2 Bedeutung der Beta-Laktam-Allergie in der Allgemeinbevölkerung..... | 15 |
| 1.5 Diagnostik..... | 16 |
| 1.5.1 Anamnese..... | 17 |
| 1.5.2 Labortests..... | 18 |
| 1.5.3 Hauttestungen..... | 19 |
| 1.5.4 Orale Provokationstestung..... | 20 |
| 2 Ziel der Arbeit..... | 22 |
| 3 Patienten und Methoden..... | 23 |
| 3.1 Methoden..... | 23 |
| 3.1.1 Patienten, Datenerhebung..... | 23 |
| 3.1.2 Anamnese..... | 24 |
| 3.1.3 Hauttests..... | 25 |
| 3.1.4 In-vitro-Diagnostik..... | 27 |
| 3.1.5 Provokationstests..... | 27 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.2 | Statistische Auswertung..... | 29 |
| 4 | Ergebnisse..... | 30 |
| 4.1 | Stichprobenanalyse allgemein | 30 |
| 4.2 | Kontext der UAW..... | 31 |
| 4.2.1 | Verdächtige Auslöser kutaner Arzneimittelreaktion..... | 31 |
| 4.2.2 | Indikationen für die Verabreichung des Beta-Laktam-Antibiotikums..... | 32 |
| 4.2.3 | Dauer der Medikamentenexposition | 33 |
| 4.2.4 | Darreichungsform..... | 33 |
| 4.2.5 | Art der anamnestisch angegebenen Reaktion und deren zeitlicher Ablauf | 33 |
| 4.2.6 | Art der medizinischen Versorgung bei Auftreten der unerwünschten Arzneireaktion | 35 |
| 4.3 | Alternative Auslöser | 36 |
| 4.3.1 | Alternative Auslöser einer Arzneimittelreaktion..... | 36 |
| 4.3.2 | Kontaktsensibilisierungen | 37 |
| 4.3.3 | Atopieprick | 39 |
| 4.4 | Diagnostik mit Beta-Laktam-Antibiotika | 39 |
| 4.4.1 | In-vitro-Diagnostik..... | 39 |
| 4.4.2 | Hauttestergebnisse | 41 |
| 4.4.3 | Orale Provokationstestung..... | 44 |
| 4.4.4 | Prädiktiver Wert eines negativen Pricktests | 45 |
| 4.4.5 | Gruppenvergleiche | 46 |
| 4.5 | Abschließende Diagnose | 51 |
| 5 | Diskussion..... | 52 |
| 5.1 | Patienten | 52 |
| 5.2 | Alternative Auslöser | 55 |
| 5.3 | Diagnostik..... | 57 |
| 5.3.1 | In-vitro-Diagnostik..... | 57 |
| 5.3.2 | Hauttestungen..... | 58 |
| 5.3.3 | Prädiktiver Wert negativer Pricktests | 62 |

| | | |
|-----|---|----|
| 5.4 | Zeitintervalle im Gruppenvergleich..... | 63 |
| 5.5 | Abschließend Diagnose | 63 |
| 6 | Zusammenfassung..... | 65 |
| | Literaturverzeichnis..... | 68 |
| | Anhang | 82 |
| | Affidavit | 83 |
| | Danksagung | 84 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1 Klassifikation der immunologisch vermittelten Allergie nach Pathomechanismus, sowie klinischem und zeitlichem Verlauf, angelehnt an Amboss 2020 (9, 11, 12), Moellman et al 2019 (9, 11, 12) und Altmeyer 2020 (9, 11, 12) | 11 |
| Tabelle 2 Schweregradeinteilung anaphylaktischer Reaktionen, nach Ring et al. (18). Die aufgezählten Symptome müssen nicht alle auftreten. Das jeweils schwerste Symptom bedingt die Zuordnung zu einem Schweregrad..... | 12 |
| Tabelle 3 Klassifizierung der spezifischen IgE-Konzentration | 27 |
| Tabelle 4 Auslösende Beta-Laktam-Antibiotika..... | 32 |
| Tabelle 5 Grund der Anwendung des Beta-Laktam-Antibiotikums..... | 33 |
| Tabelle 6 Dauer der Anwendung des Beta-Laktam-Antibiotikums..... | 33 |
| Tabelle 7 Aus der Anamnese abgeleitete Verdachtsdiagnose zur Art der Reaktion..... | 34 |
| Tabelle 8 Zeitliches Intervall zwischen Exposition mit dem verdächtigen Beta-Laktam-Antibiotikum und aufgetretenen Symptomen | 34 |
| Tabelle 9 Anamnestische Schweregrade der die Diagnostik veranlassenden Soforttypreaktion..... | 35 |
| Tabelle 10 Notfallversorgung der die Diagnostik veranlassenden Arzneireaktion | 36 |
| Tabelle 11 Übersicht aller Patienten mit bestätigter Kontaktsensibilisierung..... | 38 |
| Tabelle 12 Übersicht der Testreaktionen mit und ohne bestätigter Atopie | 39 |
| Tabelle 13 Ergebnisse der Beta-Laktam-spezifischen IgE-Antikörper in Zusammenschau mit positiven Soforttypreaktionen beim Pricktest bei 20 Patienten..... | 40 |
| Tabelle 14 Ergebnisse der Provokationstestung mit Angabe der Werte des spezifischen IgE | 40 |
| Tabelle 15 Beta-Laktam-Antibiotika-spezifische IgE-Antikörper..... | 41 |
| Tabelle 16 Übersicht der Reaktionskonzentrationen auf weitere Beta-Laktame (n=57)..... | 42 |
| Tabelle 17 Hauttestergebnisse nach Reaktionstyp und -dosis..... | 43 |
| Tabelle 18 Übersicht aller Patienten mit positiver Reaktion bei oraler Provokationstestung..... | 44 |
| Tabelle 19 Geschlecht im Gruppenvergleich..... | 47 |
| Tabelle 20 Alter bei aufgetretener UAW..... | 47 |
| Tabelle 21 Zeitintervall zwischen UAW und Hauttest bei den verschiedenen Gruppen | 48 |
| Tabelle 22 Anamnestische Soforttypreaktion in Zusammenhang mit Testergebnissen und zeitlichem Abstand zur aufgetretenen UAW | 50 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1 Klassifikation von Arzneimittelunverträglichkeiten, angelehnt an Brockow et al, 2015 (4) | 9 |
| Abbildung 2 Unterschiedliche Struktur der Beta-Laktam-Antibiotika nach Wöhrl 2020 (25). | 14 |
| Abbildung 3 Chemische Struktur der Clavulansäure nach Macy et al 2014 (25) | 15 |
| Abbildung 4 Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Arzneimittelüberempfindlichkeit nach Brockow, Przybilla et al (4) | 16 |
| Abbildung 5 Übersicht getesteter alternativer Auslöser | 37 |
| Abbildung 6 Hauttestergebnisse auf Penicillin Standardreihe im Überblick | 42 |
| Abbildung 7 Ergebnisse der Testungen | 46 |
| Abbildung 8 Mehrfachsensibilisierung in der Gruppe der Beta-Laktam-Antibiotika | 59 |
| Abbildung 9 Annahmen zur Wahrscheinlichkeit allergologischer Kreuzreaktionen zwischen den Beta-Laktam-Antibiotika(105)..... | 60 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--|
| UAW | unerwünschte Arzneimittelwirkung |
| EBV | Eppstein-Barr-Virus |
| MRSA | Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus |
| VRE | Vancomycin-resistente Enterokokken |
| SJS | Stevens-Johnson-Syndrom |
| TEN | toxische epidermale Nekrolyse |
| AGEP | akute generalisierte exanthematische Pustulose |
| SG | Schweregrad |
| Pat. Nr. | Patientennummer |
| slgE | spezifisches IgE |
| I.E. | Internationale Einheit |
| d | day (Tag) |
| n.d. | nicht durchgeführt |
| n.b. | nicht bekannt |
| k.R. | keine Reaktion |
| i.c. | intrakutan |

1 Einleitung

Ein Arzneimittel wird im Arzneimittelgesetz definiert als ein Stoff „mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher (..) Krankheiten oder krankhafter Beschwerden“ (1). Jedoch stellen sich vielfach neben den erwünschten Effekten eines Medikamentes auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen ein. Dass unerwünschte mit den erwünschten Wirkungen eines Arzneimittels verbunden sind, hat den deutschen Pharmakologen Gustav Kuschinsky (1904-1992) zu der häufig zitierten Aussage stimuliert: „Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkung zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat“ (2).

1.1 Definition einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)

Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW, auf Englisch: adverse drug reaction) wird definiert als schädliche und unbeabsichtigte Reaktion des Körpers auf ein Medikament. Dabei tritt diese bei Dosen auf, die normalerweise dem bestimmungsgemäßen Gebrauch bei einem Patienten entsprechen (3).

1.2 Abgrenzung der Begriffe Arzneimittelunverträglichkeit, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Pseudo-Allergie und Allergie

Arzneimittelunverträglichkeit ist der Überbegriff für alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) (4). Die UAWs lassen sich ebenfalls durch die Klassifikation von Rawlins und Thompson in zwei Gruppen untergliedern: Typ A und Typ B (5). Eine grafische Darstellung findet sich in Abbildung 1.

Mehr als 80% aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind sogenannte Typ A-Reaktionen (6). Das „A“ steht hierbei für „augmented reactions“. Dies kann sinngemäß mit „überschießende Reaktionen“ übersetzt werden. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen beruhen auf der pharmakologischen Wirkung und sind grundsätzlich dosisabhängig, wobei individuelle Faktoren das Auftreten solcher dosisabhängig obligater Nebenwirkungen beeinflussen können. Die Effekte sind weitgehend bekannt und treten unterschiedlich häufig auf (4, 6, 7). Daher wird über diese Nebenwirkungen bereits in der Packungsbeilage der auf dem Markt erhältlichen Fertigarzneimitteln informiert.

Dagegen fassen die sogenannten Typ B-Reaktionen mit etwa 13 Prozent (6) unerwünschte Arzneimittelwirkungen zusammen, welche nicht vorhersehbar und dosisunabhängig sind. Sie sind nicht durch eine pharmakologische Wirkung erklärbar (4). Deshalb steht das „B“ hierbei auch für das englische Wort „bizarre“ (übersetzt: merkwürdig, ungewöhnlich). Für Typ B-Reaktionen kann das Synonym „Arzneimittelhypersensitivität“ verwendet werden (6). Unterteilt werden die Typ-B-

Reaktionen nach ihrem pathophysiologischen Mechanismus, der immunologisch oder nicht-immunologisch vermittelt abläuft. Zugehörig zur Gruppe der nicht-immunologischen

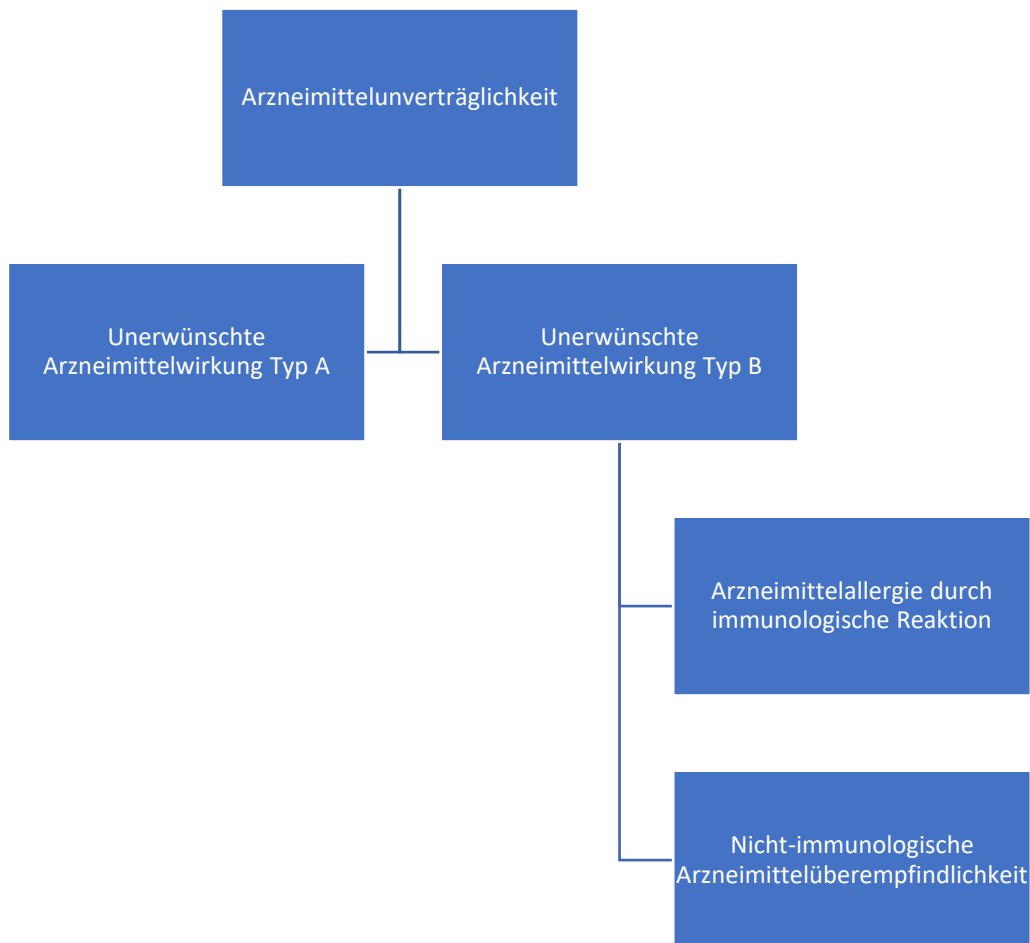


Abbildung 1 Klassifikation von Arzneimittelunverträglichkeiten, angelehnt an Brockow et al, 2015 (4)

Arzneimittelüberempfindlichkeit ist auch die sogenannte Pseudo-Allergie. Hierbei entwickeln sich allergieartige Symptome ähnlich einer Soforttyp-Reaktion, wobei jedoch kein immunologischer Mechanismus nachweisbar ist und eine vorher stattgefunden Sensibilisierung nicht erfolgt ist (8). Bekannt ist, dass es bei einer Pseudo-Allergie IgE-unabhängig von einer immunologischen Sensibilisierung zu einer Mastzelldegranulation kommt. Die genauen Pathomechanismen sind bisher noch nicht bekannt. Vermutlich sind unterschiedliche Auslösewege beteiligt.

Im Gegensatz dazu werden diejenigen allergische Reaktionen gegen Arzneimittel als Typ-B-Reaktionen klassifiziert, die immunologisch vermittelt sind (4). Im Prinzip basieren allergische Reaktionen auf Mechanismen, die bei erwünschten immunologischen Abwehrreaktionen ablaufen. Entsprechend der zugrunde liegenden physiologischen Reaktionsformen werden allergische Reaktionen in verschiedene Unterformen nach Coombs und Gell eingeteilt. Bei einer allergischen Reaktion kommt es jedoch im Unterschied zu einer erwünschten physiologischen Abwehrreaktion zu einer krankmachenden

Reaktion. In Tabelle 1 sind die verschiedenen Reaktionsformen allergischer Reaktionen und ihre zugrunde liegenden Mechanismen aufgeführt.

Bei allergischen Reaktionen unterscheidet man zwischen einer Sensibilisierungs- und einer Effektorphase. Nach einem Erstkontakt mit dem Allergen, zum Beispiel einem Beta-Laktam-Antibiotikum, entwickelt sich eine Sensibilisierung. Dabei wird im Falle einer allergischen Soforttyp-Reaktion das Allergen an einen B-Zell-Rezeptor gebunden und von diesem aufgenommen. Allergene (Antigene) werden daraufhin an MHC-Moleküle übertragen und an der B-Zell-Oberfläche präsentiert. Die Abkürzung MHC steht dabei für „Major Histocompatibility Complex“. Wenn sich dann eine T-Helferzelle mit diesem Komplex verbindet, wird diese aktiviert und nach Ausschüttung von Zytokinen und anderen Botenstoffen werden im Weiteren auch B-Zellen aktiviert. Diese reifen zu B-Gedächtniszellen oder Plasmazellen, woraufhin Allergen-spezifische IgE-Antikörper produziert werden. Diese setzen sich an Oberflächenrezeptoren von Mastzellen fest. Bei fortgesetztem oder erneutem Kontakt mit dem Allergen kommt es in der Effektorphase zu einer allergischen Reaktion mit für den Reaktionstyp charakteristischen Symptomen (9).

Dies bedeutet, dass eine allergische Reaktion auch bei erstmaliger Anwendung eines Arzneistoffes eintreten kann, die Entstehung einer Sensibilisierung allerdings einige Tage in Anspruch nimmt und dann die allergische Reaktion nicht sofort, sondern erst im Verlauf der Anwendung des Arzneimittels auftritt. Besteht bereits eine Sensibilisierung, so kann die allergische Reaktion dann kurz nach neuerlichem Allergenkontakt eintreten.

1.3 Einteilung allergischer Reaktionen nach Coombs und Gell

1963 wurden immunologisch bedingte Allergien von Coombs und Gell in vier Typen eingeteilt, die sich je nach Pathomechanismus, klinischem Erscheinungsbild und zeitlichem Verlauf unterscheiden (10).

Eine Übersicht ist in nachfolgender Tabelle dargestellt.

| Klassifikation | Pathomechanismus | Klinische Manifestation | Reaktionsintervall |
|---|--|---|---|
| Typ I Soforttyp | IgE-vermittelt | Urtikaria, Juckreiz, Quincke-Ödem, Anaphylaxie mit Herz- Kreislaufversagen | Wenige Sekunden bis zu sechs Stunden |
| Typ II Zytotoxischer Typ | IgG- und IgM- vermittelt, Komplement-aktiviert | Neutropenie, Thrombozytopenie | Variabel, i.d.R. wenige Minuten nach Exposition |
| Typ III Serumkrankheit | Immunkomplexreaktion | Allergische Alveolitis, Immunkomplexvaskulitis | Ein bis drei Wochen nach Exposition |
| Typ IV Spättyp | T-Lymphozyten, Makrophagen | Kontaktdermatitis, Arzneimittellekzem | 48-72 Stunden |

Tabelle 1 Klassifikation der immunologisch vermittelten Allergie nach Pathomechanismus, sowie klinischem und zeitlichem Verlauf, angelehnt an Amboss 2020 (9, 11, 12), Moellman et al 2019 (9, 11, 12) und Altmeyer 2020 (9, 11, 12)

Gemeinsam ist allen allergischen Reaktionsformen, dass die allergische Reaktion im Körper durch einen sonst meist zumindest in der auslösenden Dosis ungefährlichen Stoff ausgelöst wird und die gegen die Substanz (als Allergen bezeichnet) gerichtete Abwehrreaktion dem Organismus nicht nutzt, sondern ihm schadet (9, 11).

Für die Auslösung einer immunologischen Reaktion sind auch bestimmte strukturelle Voraussetzungen erforderlich. Beta-Laktam-Antibiotika sind als solche keine vollwertigen Antigene, sondern Haptene (12). Sie lösen erst dann eine Immunantwort aus, wenn sie an Proteine, wie das humane Serum-Albumin (HSA), gebunden sind. Ursprünglich wurde angenommen, dass der Beta-Laktam-Ring die alleinige allergene Struktur darstellt. Mittlerweile wurden jedoch verschiedene weitere Allergie-relevante Zielstrukturen identifiziert. So kann insbesondere eine Kreuzreaktivität zwischen verschiedenen Beta-Laktam-Antibiotika auch durch Ähnlichkeiten bei den Seitenketten verursacht werden (10, 13).

Seltenere immunologisch vermittelte Arzneimittelallergien sind zytotoxisch bedingt (Typ II) oder Immunkomplex-vermittelt (Typ III) (14). Überwiegend verlaufen Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Beta-Laktam-Antibiotika über den Pathomechanismus einer Typ I (Soforttypreaktion)- oder Typ IV (Spättypreaktion)-Reaktion (14).

Die Typ I – bzw. Soforttyp-Reaktion läuft bei bestehender Sensibilisierung innerhalb weniger Sekunden bis innerhalb von wenigen Stunden nach neuerlichem Allergenkontakt ab. Bei Kontakt mit dem Allergen wird durch die Bindung an präformierte spezifische IgE-Antikörper und die danach erfolgende Auslösung einer Signalkaskade u.a. Histamin aus den Mastzellen freigesetzt. Diese freigesetzten bzw.

neu gebildeten Mediatoren vermitteln dann die Symptome, die unterschiedlich schwer verlaufen können. Die allergische Soforttyp-Reaktion (15) lässt sich in vier Schweregrade klassifizieren (s.Tab.2).

| Grad | Haut- und subjektive Allgemeinsymptome | Abdomen | Respirations-trakt | Herz-Kreislauf |
|------|--|----------------------------|-------------------------------------|---|
| I | Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem | – | – | – |
| II | Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem | Nausea, Krämpfe, Erbrechen | Rhinorrhö, Heiserkeit, Dyspnoe | Tachykardie (Anstieg > 20/min) Hypotension (Abfall > 20 mmHg systolisch) Arrhythmie |
| III | Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem | Erbrechen, Defäkation | Larynxödem, Bronchospasmus, Zyanose | Schock |
| IV | Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem | Erbrechen, Defäkation | Atemstillstand | Kreislaufstillstand |

Tabelle 2 Schweregradeinteilung anaphylaktischer Reaktionen, nach Ring et al. (18). Die aufgezählten Symptome müssen nicht alle auftreten. Das jeweils schwerste Symptom bedingt die Zuordnung zu einem Schweregrad

Die klinischen Symptome einer allergischen Soforttyp-Reaktion manifestieren sich einerseits als Haut- und subjektive Allgemeinsymptomatik, können aber auch das Herz-Kreislauf-System, den Respirationstrakt und den Gastrointestinaltrakt betreffen. So treten bei einer Sofortreaktion vom Schweregrad I Pruritus, Urtikaria und Angioödeme auf. Bei Schweregrad IV kommt es zu schwerster Atemnot bis hin zum Atemstillstand oder Herz-/Kreislaufsymptomen bis hin zum Herz-/Kreislaufstillstand.

Typ IV- bzw. Spät-Reaktionen dagegen zeigen sich bei bestehender Sensibilisierung nach mehr als 60 Minuten bis einige Tage, maximal bis etwa zwei Wochen, nach neuerlicher Zufuhr des auslösenden Allergens. Der Pathomechanismus ist zellvermittelt. T-Lymphozyten setzen Mediatoren frei, infolgedessen Leukozyten zur Stelle des Allergenkontakts gelockt werden und dort eine entzündliche Reaktion verursachen. Exantheme sind hierfür kennzeichnend (15). Diese treten im Falle einer Allergie gegen Beta-Laktam-Antibiotika typischerweise in einem Zeitintervall von 4-14 Tagen nach neuerlicher Exposition auf, bei Erwerb der Sensibilisierung während einer Antibiotika-Anwendung gar nicht selten sogar erst nach dem Absetzen (4).

Eine Sonderform von Spättyp-Reaktionen stellen schwere Arzneimittelreaktionen dar, wie beispielsweise das DRESS-Syndrom. Der Begriff steht für „Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms“ (16). Zwei bis sechs Wochen nach Beginn der Einnahme entwickeln sich am gesamten Integument Symptome, wie u.a. Schwellungen und Rötungen. Begleitet wird diese systemische Reaktion zu über 80% von hohem Fieber und zu über 70% der Fälle von einer Hepatopathie (16). Eine weitere schwerwiegende Form der Arzneimittelallergie mit Spättyp-Mechanismus ist die akute

generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) (17). Diese geht mit Reduktion des Allgemeinzustandes, Fieber (über 38° Celsius) sowie vorwiegend in den großen Beugen lokalisierten pustulösen Exanthenen einher (18). Bei der früher als medikamentöses Lyell-Syndrom, nach heutiger Nomenklatur als toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) bezeichneten schweren Arzneireaktion, handelt es sich ebenfalls um eine klinisch schwere Maximalform einer Arzneimittelhypersensitivität, deren Pathomechanismus bisher aber nur teilweise geklärt ist (19). Die Letalität beträgt je nach Alter und der Beteiligung der Körperoberfläche über 30 % (19). Bei der TEN zeigt sich eine Blasenbildung mit sich anschließender Epidermolyse.

1.4 Arzneimittelallergien gegen Beta-Laktam-Antibiotika und Beta-Laktamase-Inhibitoren

Die zwei folgenden Unterkapitel befassen sich mit dem chemischen Aufbau der Beta-Laktam-Antibiotika sowie der Allergie gegen diese in der Allgemeinbevölkerung.

1.4.1 Chemische Struktur der Beta-Laktam-Antibiotika und Beta-Laktamase-Inhibitoren

Beta-Laktam-Antibiotika lösen unter sämtlichen Medikamenten am häufigsten Arzneimittelallergien aus (20). Dies liegt zum einen an der häufigen Anwendung dieser Arzneistoffe, zum anderen an dem Umstand, dass Beta-Laktam-Antibiotika stark immunogen sind, das heißt, dass sie das Immunsystem leichter zu einer Reaktion stimulieren als andere Substanzen. Beta-Laktam-Antibiotika bilden eine Gruppe von Antibiotika, denen ein Beta-Laktam-Ring (siehe Abbildung 2 und 3) als chemisches Merkmal gemeinsam ist (21). Untergliedert werden die Beta-Laktam-Antibiotika in fünf verschiedene Klassen (10).

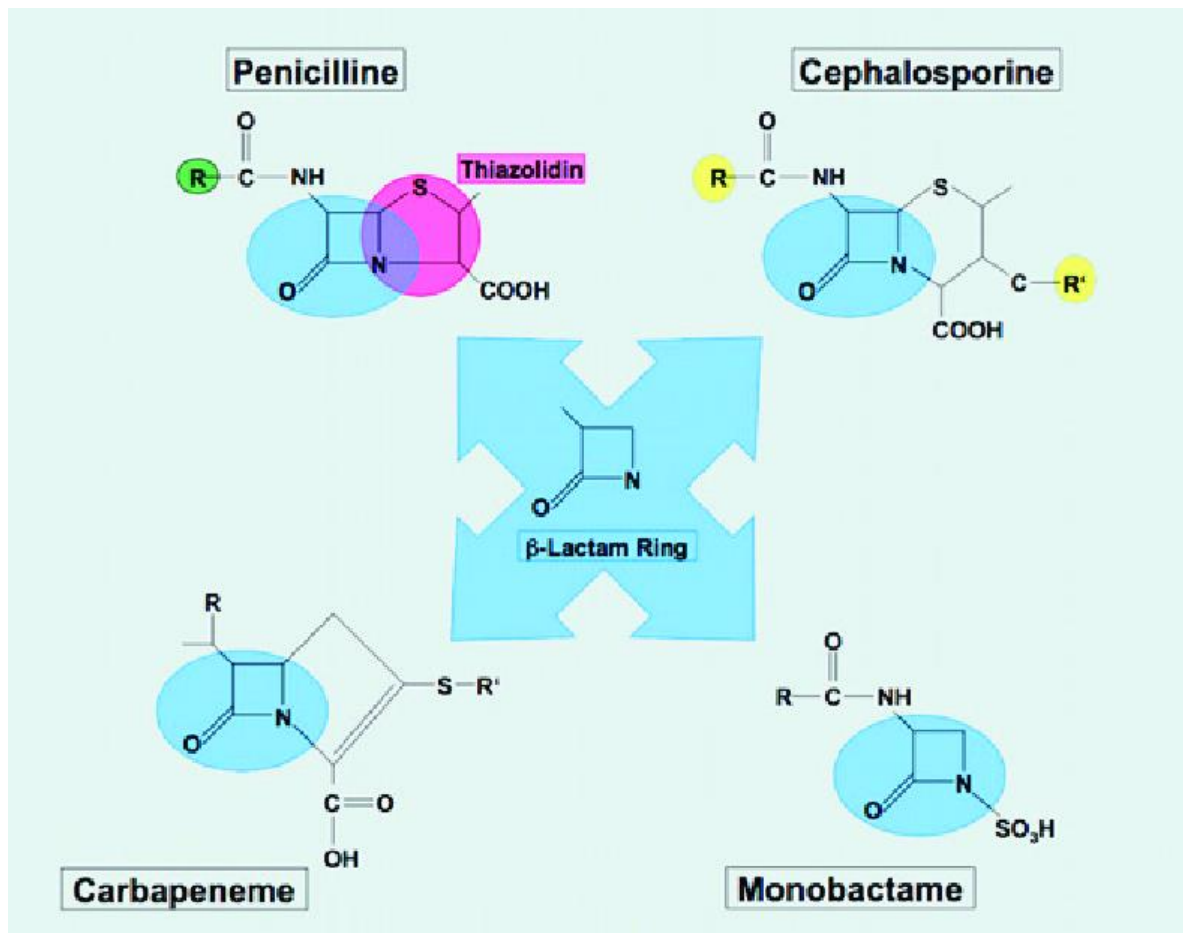


Abbildung 2 Unterschiedliche Struktur der Beta-Laktam-Antibiotika nach Wöhrl 2020 (25).

Die erste Gruppe ist die der Penicilline. Sie zeichnen sich durch einen fünfgliedrigen Thiazolidinring aus, sowie durch eine Seitenkette in R1-Position (10). Als Beispiele hierfür sind zu nennen: Penicillin V, Benzylpenicillin, sowie die Aminopenicilline Amoxicillin und Ampicillin.

Die zweite Gruppe der Beta-Laktam-Antibiotika sind die Cephalosporine. Bei diesen ist ein sechsgliedriger Dihydrothiazinring an den Beta-Lactam-Ring gebunden; darüber hinaus finden sich zwei Seitenketten in R1- und R2-Position (10). Hierzu zählen beispielsweise Cefuroxim, Cefaclor und Cefpodoxim.

Carbapeneme und Monobactame bilden jeweils weitere Gruppen. Dabei besitzt bei den Carbapenemen der Thiazolidinring statt eines Schwefelatoms ein Kohlenstoffatom sowie eine Seitenkette an R1 und R2 (10). Monobactame weisen keine weitere Struktur als den Beta-Lactam-Ring auf (10).

Als letztes sind die Beta-Laktamase-Inhibitoren, wie beispielsweise Clavulansäure (Strukturformel siehe Abbildung 3), zu nennen. Diese sind alleine nur schwach antibiotisch wirksam (10). Jedoch ist in Kombination beispielsweise mit Amoxicillin durch ihre effektive Beta-Laktamase-Hemmung die

Behandlung von Infektionen möglich, die durch Bakterien mit einer Resistenz gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika ausgelöst werden.

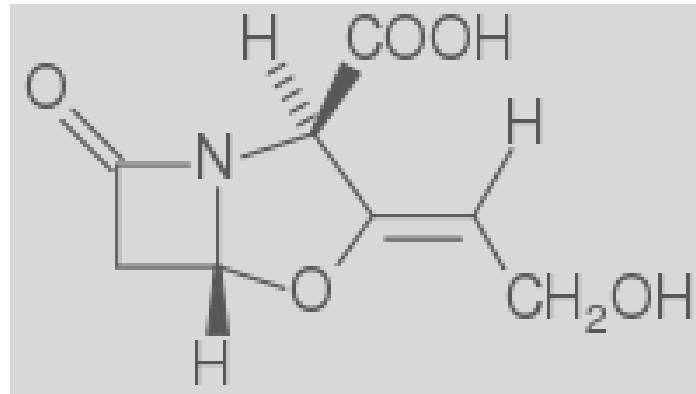


Abbildung 3 Chemische Struktur der Clavulansäure nach Macy et al 2014 (25)

1.4.2 Bedeutung der Beta-Laktam-Allergie in der Allgemeinbevölkerung

Studien belegen, dass Patienten mit Penicillinallergie mehr Zeit in Krankenhäusern verbringen (22, 23), da bei dieser Patientengruppe mehr Komplikationen wie beispielsweise unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Rehospitalisierungen auftreten (23, 24). Zudem benötigen sie Ausweichantibiotika, die in der Regel mit höheren Kosten verbunden sind (23, 25–28). Diese Antibiotika zweiter Wahl erhöhen dabei das Risiko der Resistenzbildung (29, 30) und der Besiedelung durch unerwünschte Keime (31–34), wie beispielsweise Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und *Clostridium difficile* (10).

Die Frage ist allerdings immer, ob bei einem zeitlich in Zusammenhang mit einer Anwendung von Antibiotika auftretenden Exanthem dieses der Grunderkrankung zuzuschreiben ist und es sich somit um ein Infekt-assoziiertes Exanthem handelt (35), wie zum Beispiel beim Scharlach, oder es sich um eine Überempfindlichkeitsreaktion im Rahmen einer allergischen Reaktion handelt. Vor allem bei Kindern ist die Abgrenzung erfahrungsgemäß schwierig (10). Virusinfekte können sowohl Infekt-assoziierte Exantheme hervorrufen als auch das Risiko für Arzneiexantheme erhöhen. So entwickeln sich bei Einnahme von Aminopenicillinen im Rahmen einer Epstein-Barr-Virus-Erkrankung (EBV, syn. infektiöse Mononukleose) gehäuft Exantheme (36). Hierbei entsteht jedoch keine dauerhafte Sensibilisierung (37). Nach Abklingen der EBV-Infektion ist eine Behandlung mit Aminopenicillinen wieder möglich (24, 38), ohne dass ein Exanthem auftritt.

Bei Kindern zeigen sich bei verschiedenen Infekten sogenannte „benign rashes“. Bei diesen tritt unter Einnahme von Beta-Laktam-Antibiotika Juckreiz auf. Auch diese „benign rashes“ bilden sich nach wenigen Tagen wieder zurück (10). Jedoch wird vom behandelnden Arzt häufig ohne diagnostische

Sicherung eine Penicillinallergie festgestellt, welche dann häufig fälschlich über Jahre in der Krankenakte fortgeschrieben wird (39, 40). Dies ist mit die Ursache, weswegen große Unterschiede (10, 10, 23, 41, 41, 42) zwischen den publizierten Häufigkeiten von angegebenen und diagnostisch bestätigten Penicillinallergien bestehen (43): „So geben bis zu 10 % der Bevölkerung anamnestisch eine Penicillin-Allergie an, aber nur bei circa 2 % kann sie mit Haut- und Provokationstests gesichert werden“ (12, 15).

1.5 Diagnostik

Da eine unnötige Meidung einer ganzen Gruppe an Antibiotika schädlich für den Betroffenen ist, kommt einer Diagnostik eine wichtige Bedeutung zu. Die Diagnostik besteht aus einer In-vitro-Untersuchung, Hauttests und gegebenenfalls Provokationstestungen (44).

Den Erläuterungen der einzelnen diagnostischen Möglichkeiten ist eine Übersicht vorangestellt, die das Vorgehen bei Verdacht auf eine Arzneimittelüberempfindlichkeit strukturiert (siehe Abbildung 4).

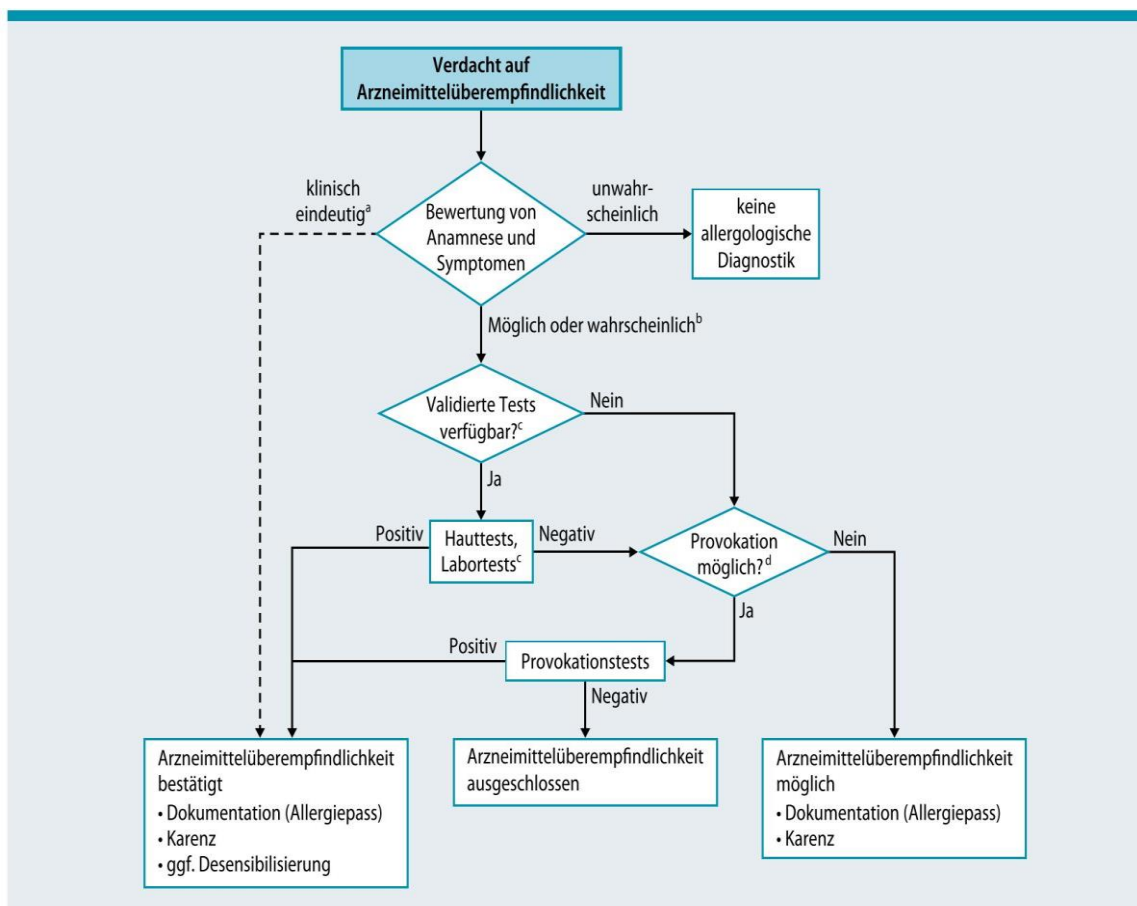


Abbildung 4 Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Arzneimittelüberempfindlichkeit nach Brockow, Przybilla et al (4)

Die allergologischen Testungen sollen es ermöglichen, der vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung nachzugehen und entweder den Auslöser zu belegen und die Verträglichkeit

anderer im zeitlichen Zusammenhang angewendeter Arzneistoffe zu sichern oder eine Überempfindlichkeit auszuschließen und eine Reaktion mit Wahrscheinlichkeit als Infekt-assoziiert zuzuordnen. Hierbei wird durch In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen festgestellt, ob tatsächlich eine Sensibilisierung auf Beta-Laktam-Antibiotika vorliegt und welche Antibiotika dieser Gruppe zukünftig gemieden werden müssen. So soll nicht nur einer unnötigen Therapieeinschränkung entgegengewirkt, sondern auch eine wiederkehrende allergische Reaktion vermieden werden(4, 4, 10).

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass das Zeitintervall zwischen aufgetretener unerwünschter Arzneimittelwirkung und den vorzunehmenden Testungen klein gehalten wird (10, 41, 45). Wenn möglich sollte die allergologische Diagnostik möglichst rasch nach Abheilen der allergischen Symptome und spätestens innerhalb von 12 Monaten erfolgen (10), da der Nachweis einer Überempfindlichkeit mit zunehmender Zeitspanne nach der Reaktion kaum noch gelingt (4).

Wenn die Diagnostik dennoch erst mit längerer Latenz möglich ist, so muss beachtet werden, dass „negative“ Testergebnisse dann nicht mehr sicher verlässlich sind. Wenn aber auch mit einer längeren Latenzzeit nach der ursprünglichen Reaktion eine Sensibilisierung nachweisbar ist, so kann ein solcher Befund für eine Diagnosesicherung herangezogen werden.

1.5.1 Anamnese

Da die Vorstellung beim Allergologen oft erst im Nachgang zu einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion gegen ein Arzneimittel zur diagnostischen Abklärung erfolgt, kommen der Anamnese und der Wertung verfügbarer Befunddokumentationen eine besondere Bedeutung zu. Die aufgrund von Anamnese und klinischem Bild/Verlauf erstellte Verdachtsdiagnose bildet die Grundlage für das weitere Vorgehen (10). Jedoch ist dabei zu beachten, dass die angegebenen Informationen auch unvollständig oder falsch sein können (4). Diese mögliche Fehlerquelle ist allerdings jeder anamnestischen Angabe inhärent.

Im Anhang findet sich der Anamnesebogen der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Bei der Erstvorstellung wird dort eine sorgfältige Anamnese erhoben, die vorzugsweise Fragebogen-gestützt erfolgt. Dabei wird nach vermutetem Auslöser, Dosis, Dauer und Zeitpunkt der Anwendung sowie der Indikation der Behandlung gefragt. Weiter wird nach Begleitmedikation, konkurrierenden Auslösern, früheren derartigen Ereignissen und bekannten Allergien sowie einigen weiteren relevanten Informationen gefragt.

Sofern keine hinreichende klinische Dokumentation der Arzneireaktion erfolgt ist, bietet auch der Zeitraum bis zur Abheilung einen wichtigen Schlüssel für die Klassifizierung in eine Soforttyp- oder

Spättyp-Reaktion, denn Soforttyp-Reaktion klingen im Gegensatz zu Spättyp-Reaktion auch wieder rasch ab. Mithilfe der erhobenen Daten wird versucht, die UAW zu klassifizieren (4). So sind neben verfügbaren Arztbriefen oder Laborbefunden im Verlauf auch häufig noch Nachfragen bei den vorbehandelnden Ärzten zur Feststellung der Abläufe erforderlich, um das klinische Bild retrospektiv einordnen zu können.

1.5.2 Labortests

Die In-vitro-Diagnostik besitzt große Bedeutung, da dadurch beispielsweise Auslöser einer Arzneimittelallergie identifiziert werden (14, 46) oder Patienten untersucht werden können, bei denen Haut- und/oder Provokationstestung nicht durchführbar sind (10). Eine valide Standardisierung der Tests ist allerdings nur für wenige Auslöser verfügbar (47–49). Ein sicherer Nachweis oder Ausschluss einer Arzneimittelüberempfindlichkeit allein auf Basis von In-vitro-Tests ist nicht möglich. Die Interpretation der Ergebnisse von In-vitro-Tests ist nur im Zusammenhang mit Anamnese/klinischer Manifestation und ggf. In-vivo-Tests möglich (4). Dennoch liefert die Blutuntersuchung wichtige zusätzliche Erkenntnisse, die es ermöglichen, das allergische Geschehen besser einzuordnen (50–52).

Gesamt-IgE-Spiegel und spezifische IgE-Antikörper

Bei Penicillinen ist aktuell eine Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Penicilloyl G und V, Ampicilloyl, Amoxicilloyl und Cefaclor (10) mittels automatisierter Nachweisverfahren möglich. Empfohlen wird, diese Untersuchung zwischen 2 Wochen bis maximal 6 Monaten nach Auftreten der UAW vorzunehmen (10), da die Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper gegen Penicilline ohne erneuten Kontakt mit dem Allergen im Verlauf der Zeit abfällt, jedoch in individuell unterschiedlichem Maße und unabhängig von der anfänglichen Konzentration sowie von der Art und Schwere der stattgehabten Reaktion (10). Dies bedeutet aber nicht, dass die Sensibilisierung auf Dauer abgeklungen ist und der Patient von seiner Allergie geheilt ist (10). Die Ergebnisse müssen auch hier wieder im Gesamtbild aller Testungen betrachtet werden (47).

Personen mit atopischer Veranlagung bilden häufig spezifische IgE-Antikörper in hohen Titern und dies teilweise ohne klinische Relevanz. Ein hoher Gesamt-IgE-Spiegel weist auf diese Konstellation hin. Bei manchen Patienten wird daher zeitgleich mit dem Allergen-spezifischen IgE der Wert des Gesamt-IgE-Spiegels bestimmt. Dies soll dazu beitragen, die Konzentration des spezifischen IgE-Antikörper im Gesamtkontext der individuellen Reaktivität in Hinblick auf die in Verdacht stehende allergische Reaktion besser einschätzen zu können. (47)

Mastzelltryptase

Bei einer immunologisch vermittelten Reaktion vom Soforttyp wird als Indikator einer Mastzellaktivierung (53) Mastzelltryptase freigesetzt (54). Da sich die Tryptase-Konzentration nach 12 bis 14 Stunden wieder auf den Basalwert verringert (54), sollte möglichst zeitnah zur allergischen Reaktion die Blutuntersuchung durchgeführt werden (47). Eine passager erhöhte Konzentration der Tryptase im Blut kann als Beweis für eine kürzlich stattgefundenen Anaphylaxie herangezogen werden (47, 54).

Somit kann ein im Vergleich zum basalen Ausgangswert deutlich erhöhter Tryptase-Spiegel entweder im Rahmen der ursprünglichen Arzneireaktion oder auch im Rahmen einer Reexpositionstestung die stattgefundenen Mastzellaktivierung im Rahmen einer allergischen Soforttyp-Reaktion belegen. Besteht eine dauerhaft erhöhte basale Serum-Tryptase, so ist dies ein Indikator für eine vermehrte Mastzellzahl im Organismus, entweder im Rahmen von myeloproliferativen Erkrankungen wie einer Mastozytose, eines Mastzellaktivierungssyndroms oder auch bei funktionellen Mastzellerkrankungen. Bei über 30 % der Fälle mit einer schweren anaphylaktischen Reaktion lässt sich ein erhöhter Tryptase-Spiegel nachweisen (54). Zudem ist bekannt, dass bei Menschen mit allgemein höherem Tryptase-Spiegel ein erhöhtes Risiko in Bezug auf allergische Soforttyp-Reaktionen besteht (54, 55).

1.5.3 Hauttestungen

Es ist zu beachten, dass wegen der schlechten bzw. mangelnden Verfügbarkeit von Substanzen für den Hauttest meist nach adäquater Verdünnung diejenigen Substanzen verwendet werden, die auch zur therapeutischen Anwendung am Menschen gedacht sind. Da es sich nicht um standardisierte Testsubstanzen handelt, stellt sich immer die Frage nach möglichen unspezifischen Testreaktionen. Daher werden nur solche Testkonzentrationen verwendet, bei denen aus der Literatur bekannt ist, dass sie keine unspezifischen irritativen Reaktionen hervorrufen und damit eine Sensibilisierung belegen können.

Um die Ergebnisse der Hauttestungen nicht zu verfälschen, besteht die Empfehlung, eine Refraktärperiode vor deren Durchführung einzuhalten (56). Das bedeutet, dass nicht unmittelbar nach Abheilung der Symptome des allergischen Geschehens getestet wird, sondern erst nachdem eine oder wenige Wochen vergangen sind (44). Die Testungen werden am Unterarm oder am Rücken ausgeführt (44).

Während für die Soforttyp-Reaktion als Vorgehen zuerst die Pricktestung mit sich anschließender Intrakutantestung gewählt wird, empfiehlt sich für die Spättyp-Reaktion eine Epikutantestung (57)

sowie eine Intrakutantestung mit Spätablesung (10). Da sich die Intrakutantestung in Studien als sensitiver sowohl gegenüber der Prick- (10) als auch der Epikutan-Testung (58) erwiesen hat, wird angeraten, sie nach einem unauffälligen Prick- oder Epikutan-Testresultat durchzuführen.

Die Ablesung der Testreaktion bei Prick- bzw. Intradermaltest erfolgt typischerweise nach 15 bis 20 Minuten, beim Epikutantest nach 24 bzw. 48 und 72 Stunden. Bei Exanthenen sollte auch bei Prick- und Intradermaltest eine Spätablesung nach 24 und 48 (oder 48 und 72) Stunden erfolgen. (4, 59)

Wenn eine eindeutig positive Testreaktion an der Haut sichtbar bzw. eine eindeutige In-vitro-Sensibilisierung nachweisbar ist, so gilt üblicherweise die Testung damit als abgeschlossen und der Patient erhält einen Allergiepass (59). Umgekehrt ist allerdings ein negatives Testergebnis nicht zuverlässig im Hinblick auf die spätere Verträglichkeit des anamnestisch verdächtigen Arzneistoffes.

1.5.4 Orale Provokationstestung

Die Sensitivität von Hauttests ist eingeschränkt. Auch wenn eine Penicillinallergie besteht, können die Hauttestungen unauffällig ausfallen (44). Nur 70% der Beta-Laktam-Allergien werden dadurch entdeckt (60). Verlässlicher ist demgegenüber eine Provokationstestung: Der negative prädiktive Wert der oralen Provokationstestung wurde in einer Arbeit mit 94 % angegeben (61).

Ist das Testergebnis also im Gesamtbild mit der Anamnese und der In-vitro-Untersuchung zweifelhaft, besteht die Möglichkeit zur oralen oder intravenösen Provokationstestung (4). Diese sollte jedoch erst nach Ausschöpfung aller anderen möglichen diagnostischen Untersuchungen erfolgen (7).

Der Patient wird für die Dauer der Provokationstestung stationär aufgenommen, damit im Falle einer notwendigen Notfallversorgung geschultes Personal sofort bereitsteht. Bei der Testung wird einerseits das verdächtige Medikament verabreicht, als Kontrolle erhält der Patient auch ein Placebo. Dem Patienten soll nicht bekannt werden, zu welchem Zeitpunkt er dieses oder das Verum erhält (einfach-blinde Testung). Weiß auch der verabreichende Arzt nicht, was genau wann verabreicht wird, spricht man von einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten Provokationstestung. Die doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Testung gilt als Goldstandard in der Allergologie. Auch der Provokationstest hat methodische Probleme. Wenn eine allergische Reaktion nur in Verbindung mit Ko-Faktoren auftritt, beispielsweise wenn der Patient gleichzeitig auch an einer Infektionskrankheit leidet und dies im Rahmen einer Provokationstestung nicht der Fall ist, so kann sich eine falsch-negative Testreaktion einstellen. Auch andere variable Ko-Faktoren, die zum Auftreten einer allergischen Arzneireaktion beitragen können (zum Beispiel andere Arzneistoffe, Stress, körperliche Anstrengung, Alkohol) liegen unter Umständen dann nicht vor, wenn die Provokationstests durchgeführt werden (62). Wenngleich bei der Provokationstestung bei unauffälligen Testresultaten eine Arzneimittelallergie nicht mit

absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden kann, liegt doch bei einem negativen Ergebnis der negative prädiktive Wert bei über 95 % (4).

2 Ziel der Arbeit

In dieser Arbeit sollen zunächst die Ergebnisse der allergologischen Tests (Hauttests, In-vitro-Tests) von Patienten mit der Anamnese einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Beta-Laktam-Antibiotika analysiert werden.

Besonderes Augenmerk liegt auf der Frage der Verlässlichkeit von negativen Hauttestergebnissen bei Patienten mit einer kutanen Arzneimittelreaktion auf ein Beta-Laktam-Antibiotikum in der Anamnese. Dazu werden die Ergebnisse einer diagnostischen Reexposition im Rahmen eines Placebo-kontrollierten einfach-blinden Provokationstests herangezogen.

Daraus wird der prädiktive Wert einer negativen Hauttestung bestimmt. Es wird konkret der Frage nachgegangen, wie viele Patienten eine positive Reaktion auf die Provokationstestung entwickelten, obwohl die Prick- und Intradermaltestungen unauffällig waren.

Die dabei gewonnenen Informationen sollen es künftig erleichtern, die Risikoeinschätzung zu verbessern und diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen trotz negativem Hauttestergebnis bei erneuter Exposition ein Risiko für eine Arzneiüberempfindlichkeitsreaktion besteht. Auch sollen dabei Risikofaktoren bestimmt werden, die als Prädiktor dienen, um das Ergebnis der oralen Provokationstestung besser vorhersagbar zu machen.

Zuletzt soll noch die Zeitachse genauer beleuchtet werden, die zwischen aufgetretener UAW und dem Zeitpunkt der Testungen liegt und welche Assoziationen zu den positiven bzw. negativen Testergebnissen bestehen. Damit soll untersucht werden, ob der Zeitfaktor entscheidend ist im Hinblick auf die Anzahl positiver oder negativer Reaktionen im Hauttest einerseits und der oralen Provokationstestung andererseits.

3 Patienten und Methoden

Dieses Kapitel befasst sich mit der Methodik dieser Doktorarbeit im Hinblick auf Datenerhebung und statistische Auswertung.

3.1 Methoden

Im Folgenden wird die Datenerhebung dieser Doktorarbeit in Bezug auf Patientenauswahl und Vorgehensweise bei den diagnostischen Testungen beschrieben.

3.1.1 Patienten, Datenerhebung

Der vorliegenden Arbeit liegt eine retrospektive Datenauswertung von konsekutiven Patienten zugrunde. Es wurden diejenigen Informationen aus Anamnese und Testbefunden herangezogen, die routinemäßig im Rahmen der klinischen Patientenversorgung erhoben wurden. Das Projekt einer retrospektiven Datenauswertung wurde bei der zuständigen Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität eingereicht und zustimmend bewertet. Einbezogen in diese Auswertung wurden alle Patienten, die sich zwischen 2015 bis 2019 in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München mit dem Verdacht auf Arzneimittelunverträglichkeit gegen Beta-Laktam-Antibiotika vorgestellt hatten. Dabei wurden bevorzugt diejenigen Fälle ausgewählt, bei denen zwischen dem Auftreten der unerwünschten Arzneimittelunverträglichkeitsreaktion und der Vorstellung in der Klinik maximal 12 Monate vergangen waren. Der optimale Zeitpunkt der diagnostischen Abklärung durch weiterführende Tests lag bei vier Wochen bis sechs Monaten nach der Reaktion. Der Zeitraum von einem Jahr nach stattgefundener Überempfindlichkeitsreaktion entspricht dem Zeitraum, in dem hausintern üblicherweise noch das komplette Arsenal an allergologischen Testungen einschließlich Provokationstests angeboten wird. Patienten, die keine Informationen über das verdächtige Medikament und nur diffuse Angaben zu ihren Symptomen beibringen konnten, wurden entsprechend publizierter Empfehlungen keiner weiteren Diagnostik unterzogen (63). Ausgeschlossen wurden diejenigen Patienten, bei denen aufgrund der erhaltenen Informationen kein schlüssiges Indiz für eine mögliche Arzneimittelallergie bestand und/oder die aufgetretene Symptomatik zu lange zurücklag. Eingeschlossen wurden auch alle Patienten, welche zeitgleich mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum ein anderes Medikament, beispielsweise ein nicht-steroidales Antiphlogistikum zur Therapie eines Infektes eingenommen hatten, das als möglicher Auslöser in Betracht kam und daher in die diagnostischen Untersuchungen hinsichtlich einer Arzneimittelallergie miteinbezogen wurde. Es sollten positive bzw. negative Testergebnisse in Beziehung zur Art der Überempfindlichkeitsreaktion und zur Latenzzeit zwischen Reaktion und dem Zeitpunkt der Diagnostik gesetzt werden. Für die

Analyse der Ergebnisse von Hauttests/In-vitro-Tests wurde die Toleranzgrenze des Patienteneinschlusses über die 12 Monate hinaus erweitert.

Die Daten wurden aus den Patientenakten des Archivs der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie entnommen. Die Patientenakten enthielten dabei einen für die Anamnese von Arzneimittelunverträglichkeitsreaktionen erstellten Fragebogen, mit dem eine ärztliche Anamnese routinemäßig erhoben und dokumentiert wurde. Zur Einordnung der klinischen Symptomatik bei der ursprünglichen Unverträglichkeitsreaktion wurden ggf. verfügbare Arztbriefe oder andere Dokumente aus anderen Kliniken oder Arztpraxen herangezogen, zusätzlich die Ergebnisse von durchgeführten Hauttests und Expositionstestungen. Weiter wurden Ergebnisse der Labordiagnostik (für spezifische IgE-Antikörper-Untersuchung gegen Beta-Laktam-Antibiotika der CAP-FEIA von Thermo Fisher) miteinbezogen. Für die abschließende Bewertung der Diagnostik wurde der Allergiepass und gegebenenfalls der Arztbrief herangezogen, in dem die Befunde in Zusammenschau mit der Anamnese abschließend bewertet worden waren.

Eingetragen wurden die anonymisierten Daten in den Dateneditor des Programms „IBM SPSS Statistics (Version 25)“ und verarbeitet.

3.1.2 Anamnese

Daten wurden dabei nach einem hausinternen Diagnosealgorithmus erhoben:

Bei der routinemäßig erhobenen Anamnese wurden Daten erfragt wie Geschlecht und Alter des Patienten sowie Informationen über Vorerkrankungen, Dauermedikation und bekannte Allergien oder Unverträglichkeiten.

In der speziellen Medikamentenanamnese wurde danach gefragt, welches Medikament als Auslöser in Frage kam (Medikamentengruppe, Wirkstoff, Handelspräparat und Hersteller). Zudem wurden der Behandlungszeitpunkt (Monat/Jahr), die Art der Anwendung (oral, intravenös, subkutan etc.), die Dauer der Medikamentenanwendung, der Zeitpunkt des Absetzens sowie das Intervall bis zum Auftreten von Symptomen erfragt. Weiter wurden erfasst die Art der Symptome und mögliche Unterscheidungskriterien zwischen Soforttyp- und Spättyp-Reaktion, Grund der Einnahme/Anwendung (beispielsweise infektassoziiert, perioperativ) und in welchem Kontext die Behandlung erfolgte (ambulant und/oder stationär, im Rahmen eines Notfalls). Weiter gefragt wurde nach der Häufigkeit des aufgetretenen Ereignisses und ob die Symptome auch medikamentenunabhängig aufgetreten waren.

Es wurde versucht, anhand von Anamnese und Ergebnissen der Diagnostik die ursprünglich aufgetretene klinische Überempfindlichkeitsreaktion einem allergischen Pathomechanismus

zuzuordnen, wie in Tabelle 1 dargestellt. Die ggf. dokumentierten objektivierbaren Zeichen der unerwünschten Arzneimittelwirkung galten dabei als Wegmarken für die Einordnung in eine Soforttyp- oder Spättypreaktion. Des Weiteren erfolgte eine Einteilung der Soforttypreaktion nach Schweregraden in Tabelle 2. Diese Informationen wurden auch dafür herangezogen, die von den Patienten oder in Arztbriefen beschriebenen Symptome einem Reaktionstyp zuzuordnen.

Sofern der Patient sich während der akuten Phase der Reaktion in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie vorgestellt hatte, wurden die dabei erhobenen Befunde für die Diagnosestellung herangezogen.

Wies der Patient ein vorbestehendes Asthma bronchiale auf, wurde dieser zur Klärung der Testfähigkeit zu einem Pulmologen überwiesen und am Tag der stationären Aufnahme die Lungenfunktion erneut kontrolliert. Bei Einnahme von Betablockern und ACE-Inhibitoren wurde in Falle des Verdachts auf eine Soforttyp-Reaktion nach Möglichkeit auf andere Wirkstoffgruppen umgestellt. Zudem wurden (relative) Kontraindikationen abgeklärt, wie Schwangerschaft und Stillzeit, stattgefunden schwere Arzneimittelreaktionen (SJS, TEN, AGEP), Patienten mit schlecht eingestellten kardiovaskulären oder respiratorischen Vorerkrankungen sowie unzureichende Compliance.

3.1.3 Hauttests

Prick- und Intradermaltests

Zeitgleich mit den Hauttestungen erfolgte immer ein sogenanntes Atopie-Screening. Dieses Atopie-Screening beinhaltete einen Pricktest mit einer Gräserpollenmischung, Birkenpollen, Dermatophagoides pteronyssinus (Milbe) und Katzenepithelien. Teilweise wurden bei vorliegender klinischer Fragestellung diese Tests durch erweiterte Prick- und Intrakutantests auf weitere Pollen, Milben und Tierepithelien sowie Schimmelpilze ergänzt. Als Atopie bezeichnet wird die Veranlagung zu allergischer Rhinokonjunktivitis (Heuschnupfen), allergischem Asthma bronchiale oder atopischer Dermatitis (Neurodermitis) (64). Typischerweise liegen atopischen Erkrankungen IgE-vermittelte allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf ansonsten harmlose Stoffe zugrunde.

Die Hauttestungen mit Beta-Laktam-Antibiotika wurden üblicherweise ambulant durchgeführt. Nur falls die stattgefunden Arzneiüberempfindlichkeitsreaktion des Patienten als vom Schweregrad III oder höher eingestuft worden war, wurden die Hauttests stationär vorgenommen. Die Pricktests wurden mit den vermuteten aufbereiteten Handelspräparaten durchgeführt, falls vorhanden mit Standardreihen. War das Medikament als sterile Infusionslösung verfügbar, wurden gegebenenfalls Intrakutantestungen durchgeführt. Für die Hauttestungen wurden zunächst Pricktests mit dem verdächtigen auslösenden Medikament vorgenommen. Zu beachten war hierbei ein ausreichendes

Zeitintervall zwischen der aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkung sowie der Einnahme von Antiallergika zur Testung. Auch die Einnahme von Immunsuppressiva musste vor der Testung abgeklärt werden, da diese die Untersuchungen verfälschen können. Getestet wurden immer Ampicillin, Amoxicillin und Benzylpenicillin. Zusätzlich konnten, je nach Anamnese und Indikation, auch weitere Beta-Laktam-Antibiotika untersucht werden. Da diese jedoch eine große Bandbreite aufweisen, wurden diese zusätzlich untersuchten Betalaktame als „sonstige Betalaktame“ für die Untersuchung dieser Doktorarbeit zusammengefasst. Für die Beta-Laktam-Antibiotika wurde eine vorgegebene Verdünnungsreihe verwendet von je 1mg/ml, 10mg/ml und 100mg/ml des zu testenden Antibiotikums. Bei Intrakutantests wurde die Verdünnung 1mg/ml verwendet. Es schloss sich an jede Sofortablesung mit Penicillinen nach zwei Tagen eine Spätablesung an. Nicht verwertbar waren die Testungen, wenn eine Urticaria factitia bestand. Dabei handelt es sich um eine physikalisch induzierbare Urtikaria (Nesselfieber). Diese ist durch das Auftreten von Quaddeln durch mechanische Reizungen, wie beispielsweise Spateldruck definiert und führt auch beim Pricktest zu einer örtlichen Quaddelbildung (57).

Epikutantests

Bei Spättyp-Reaktion wurde gegebenenfalls noch ein Epikutantest vorgenommen, möglichst zeitnah zum Reaktionsgeschehen. In der Regel wurde ein Epikutantest aber nur im Rahmen der Untersuchung einer möglichen Kontaktsensibilisierung auf andere Auslöser durchgeführt.

Sofern ein Epikutantest bei Verdacht auf das Vorliegen einer Kontaktsensibilisierung vorgenommen worden war, wurden auch dessen Ergebnisse herangezogen. Die ggf. bestätigte Diagnose wurde ebenfalls berücksichtigt. Der Epikutantest dient als Nachweis einer bestehenden allergischen Kontaktdermatitis. Dabei werden die verdächtigen Allergene für 48 Stunden auf den Rücken aufgebracht. Die allergologische Beurteilung erfolgt dabei erstmals 30 Minuten nach dem Abnehmen des Pflasters und dann erneut 72 Stunden später (65, 66).

3.1.4 In-vitro-Diagnostik

Bei Soforttyp-Reaktionen, sofern diese im Rahmen von operativen Eingriffen aufgetreten waren, wurden neben den spezifischen IgE-Antikörpern (ImmunoCAP, ThermoFisher) gegen Beta-Laktam-Antibiotika auch die gegen Naturlatex, Chlorhexidin und Ethylenoxid bestimmt. Die quantitative Erfassung der Konzentrationen der spezifischen IgE-Antikörper erfolgte durch Einordnung der gemessenen Konzentration in kU/l in verschiedene CAP-Klassen. In der nachfolgenden Tabelle 3 wird die Einteilung dargestellt.

| CAP-Klasse | Spezifisches IgE (kU/l) | Beurteilung |
|------------|-------------------------|---------------------|
| 0 | <0,35 | Negativ |
| 1 | 0,35-0,7 | Grenzwertig positiv |
| 2 | 0,7-3,5 | Schwach positiv |
| 3 | 3,5-17,5 | Positiv |
| 4 | 17,5-50 | Stark positiv |
| 5 | 50-100 | Sehr stark positiv |
| 6 | >100 | Sehr stark positiv |

Tabelle 3 Klassifizierung der spezifischen IgE-Konzentration

Beim Gesamt-IgE-Spiegel (ImmunoCAP, ThermoFisher) wird ein Wert von über 100 kU/l als erhöht (67) bewertet. Bei unter 100 kU/l befindet sich der Gesamt-IgE-Spiegel im Normbereich.

Die Beurteilung der gemessenen Tryptase-Werte (ImmunoCAP, ThermoFisher) erfolgte unter folgenden Prämissen: Die Median bei gesunden Patienten liegt bei 5 µg/l, wobei Schwankungen vorkommen (68). Bei 99 Prozent aller gesunden Menschen liegt der Tryptase-Spiegel bei ≤15 µg/l (68). Bei einem deutlich erhöhten Tryptase-Wert (>20 µg/l) liegt ein diagnostisches Nebenkriterium einer Mastozytose vor. Für diese Auswertung galten Werte größer als 11,4 µg/l bis 20 µg/l als erhöht, aber noch nicht als ein Nebenkriterium für eine Mastozytose. Bei 11,4 µg/l liegt die 95. Perzentile, d. h. 95 Prozent der Werte von gesunden Personen sollten sich unterhalb dieses Schwellenwertes befinden.

3.1.5 Provokationstests

Die Indikation zum Provokationstest wurde dann gestellt, wenn die Anamnese auf eine stattgefundene Reaktion hindeutete und die Tests mit Beta-Laktam-Antibiotika unauffällig verliefen. D.h., dass keine Provokationstestung bei positivem Ergebnis einer Hauttestung mit Beta-Laktam-Antibiotika vorgenommen wurde. Die Provokationstestung wurde umgekehrt nicht bei Patienten durchgeführt, bei denen sich im Gesamtbild der Anamnese und der eventuell vorgenommenen In-vitro-Untersuchung annehmen ließ, dass mit überwiegender Wahrscheinlichkeit keine Arzneimittelallergie

vorlag. Darüber hinaus wurden auch Patienten ausgeschlossen, deren aufgetretene Überempfindlichkeitsreaktion schon mehr als ein Jahr zurücklag. Hier spielte die plausible Differentialdiagnose eine wichtige Rolle.

Alle Patienten bzw. deren Sorgeberechtigte wurden vor den Provokationstest mündlich aufgeklärt und eine schriftliche Einverständniserklärung erbeten. Bei Minderjährigen musste für die Provokationstestung eine schriftliche Einverständniserklärung beider Sorgeberechtigter vorliegen. Die Provokationstestung sollte möglichst in der gleichen Darreichungsform (also z.B. Tablette oder Infusion) wie bei der ursprünglichen allergischen Reaktion gewählt werden. Falls dies nicht möglich war, wurde auf eine orale Provokation ausgewichen. Zudem erfolgte die Durchführung Placebo-kontrolliert und einfach verblindet, d.h. der Patient wurde darüber im Unklaren gelassen, was er wann erhielt.

Traten objektive Symptome auf, wurde die Provokationstestung beendet. Bei rein subjektiven Symptomen wurde individuell vorgegangen. Wenn beispielsweise Placebo vertragen wurde und der Patient im Verlauf der Testung mit Verum Juckreiz in einem stimmigen Zeitraum nach der Zufuhr beschrieb, wurde daraufhin die Testung beendet. Obwohl lediglich subjektive Symptome aufgetreten waren, wurde dem Patienten abschließend eine Allergie auf ein Beta-Laktam-Antibiotikum attestiert.

Die Provokationstestung erfolgte folgendermaßen:

- Tag 1: Das Medikament wurde verabreicht mit zunächst 10 Prozent, dann 50 Prozent und abschließend 100 Prozent der üblichen Einzeldosis, falls damit die maximale Tagesdosis nicht überschritten war. Falls die Einmaldosis auch der Tagesdosis entsprach, wurden 10 Prozent, 30 Prozent und 60 Prozent verabreicht. Die Zeitabstände zwischen den einzelnen Verabreichungen betragen ca. 120 Minuten.
- Tag 2: 100 Prozent der zulässigen Tagesdosis.
- Tag 3: Entlassung.

- Bestand dagegen der Verdacht einer stattgefundenen Spättyp-Reaktion, erfolgte folgende Durchführung der Provokationstestung:
 - Tag 1: Analog zum Tag 1 der Soforttyp-Testung wurden 10%-50%-100% bzw. 10%-30%-60% einer Einmaldosis im Abstand von 4 Stunden verabreicht.
 - Tag 2: 100 Prozent der üblichen Einmaldosis.
 - Tag 3: Zulässige Tagesdosis

3.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung von „IBM SPSS Statistics (Version 28)“ und Excel. Zur Stichprobenbeschreibung wurden der arithmetische Mittelwert sowie die Berechnung von Medianen herangezogen.

Ein Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit wurde bei nominalen Variablen durchgeführt. Wurden Zellohäufigkeiten kleiner als 5 festgestellt, wurde auf den exakten Test nach Fisher zurückgegriffen.

Für metrische Variablen wurde eine einfaktorische ANOVA durchgeführt, um zu untersuchen, ob es Unterschiede in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit gab. Insgesamt wurden vier Gruppen miteinander verglichen.

- Gruppe 1: positive Soforttypreaktion bei Pricktest;
- Gruppe 2: positive Spättypreaktion bei Pricktest;
- Gruppe 3: negative Reaktion bei Pricktest, Provokationstest ohne Reaktion vertragen;
- Gruppe 4: negative Reaktion bei Pricktest, positive Reaktion bei Provokationstestung.

Zeigte der Levene-Test Varianzheterogenität auf, wurde auf die Welch-ANOVA zurückgegriffen, welche robust gegenüber der Verletzung der Varianzhomogenität ist. Für die Post-hoc-Untersuchung wurden bei Varianzhomogenität die Daten der quantitativen Unterschiede der Bonferonni-Tabelle entnommen, bei Varianzheterogenität der Games Howell-Tabelle.

Eine statistische Signifikanz wurde bei p kleiner als 0,05 angenommen, ein statistischer Trend bei p kleiner als 0,1.

4 Ergebnisse

Es folgt die Darstellung der Ergebnisse der Datenerhebung.

4.1 Stichprobenanalyse allgemein

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 109 Patienten aus den Jahren 2015 bis 2019 in die Auswertung eingeschlossen. Bei allen 109 Patienten waren Hauttests und bei 46 Patienten Provokationstests durchgeführt worden. Von den 109 untersuchten Patienten waren 77 weiblichen (70,6%), 32 Patienten männlichen (29,4%) Geschlechts. Das Alter der Patienten reichte von zwei bis zu 80 Jahren (Median und Mittelwert +/- Standardabweichung).

Folgende drei Patienten mussten aus der Auswertung ausgeschlossen werden:

- Nr. 69 Ergebnis der oralen Provokationstestung nicht bekannt
- Nr. 75 chronische Urticaria, keine der Testungen verwertbar
- Nr. 89 Ergebnisse orale Provokationstestung nicht bekannt

27 Patienten zeigten eine Soforttypreaktion, 15 Patienten eine Spättypreaktion bei der Pricktestung. Insgesamt reagierten also 42 Patienten bei der Hauttestung positiv.

Bei 46 von 63 Hauttest-negativen Patienten wurde eine orale Provokationstestung mit dem anamnestisch angegebenen Auslöser durchgeführt. Hierbei entwickelten 12 Patienten Symptome bei dieser Testung, was als positive Reaktion gewertet wurde. 31 Patienten entwickelten keine Symptome. Bei 2 Patienten war das Ergebnis der oralen Provokationstestung nicht bekannt (Nr. 69 und Nr. 89). Bei Patient Nr. 75 lag eine induzierbare Urticaria vor, weshalb das Hauttestergebnis der Beta-Laktam-Antibiotika nicht verwertbar war; auch die Provokationstestung und die Untersuchung der alternativen Auslöser war nicht weiterführend.

Eine In-vitro-Testung erfolgte bei insgesamt 70 Patienten. Dabei wurde bei 64 Patienten die Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper (kU/l) gegen ein oder mehrere Beta-Laktam-Antibiotika erfasst, bei 24 Patienten wurde die Konzentration des Gesamt-IgE-Spiegels (kU/l) ermittelt und bei 16 Patienten die Konzentration der basalen Serumtryptase ($\mu\text{g/l}$).

Zählt man alle oben genannten Patienten zusammen, verbleiben insgesamt 17 Patienten, bei denen der Pricktest negativ war, allerdings keine weiteren Untersuchungen durchgeführt wurden. Bei einem Teil der Patienten war aufgrund des zu großen zeitlichen Abstands zur ursprünglich aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkung eine Provokationstestung nicht mehr indiziert; andere Patienten willigten in die Provokationstestung nicht ein.

Dauermedikation

Über die Hälfte der Patienten (56 %, 61 Patienten) wandten zeitgleich während der aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkung noch weitere Medikamente an. 43 Patienten (39,4 Prozent) hatten zum Zeitpunkt des allergischen Geschehens keine Dauermedikation angewendet. 5 Patienten machten bezüglich Dauermedikation keine Angaben.

Im Speziellen wurde auch überprüft, ob zeitgleich zum allergischen Geschehen Betablocker eingenommen worden waren. Von der Gesamtstichprobe von 109 Patienten gaben 12 Patienten (11 Prozent) an, regelmäßig Betablocker einzunehmen, auch zum Zeitpunkt der allergischen Reaktion. 90 Patienten (89%) verneinten die Einnahme von Betablockern.

5 dieser 12 Patienten mit regelmäßiger Betablocker-Einnahme hatten eine Soforttyp-Reaktion bei der stattgefundenen unerwünschten Arzneimittelwirkung. Da der Schweregrad dieser Reaktion auf anamnestischen Angaben des Patienten selbst und/oder auf Arztbriefen beruht, konnte bei zwei Patienten der Schweregrad der Soforttyp-Reaktion nicht ermittelt werden. Die drei verbleibenden Patienten erlitten eine Soforttyp-Reaktion des Schweregrades I, II und III.

Es wurde der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Betablockern und dem Schweregrad bei Soforttyp-Reaktionen bei der ursprünglich aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelreaktion untersucht. Die Einnahme von Betablockern hatte keinen Einfluss auf den Schweregrad der Soforttyp-Reaktion ($p=0,443$).

4.2 Kontext der UAW

Dieses Kapitel beleuchtet den Hintergrund der stattgefundenen UAW. So werden beispielsweise die Darreichungsform oder die Expositionszeit des eingenommenen Beta-Laktam-Antibiotikums untersucht.

4.2.1 Verdächtige Auslöser kutaner Arzneimittelreaktion

In Tabelle 4 sind die anamnestisch als Auslöser angegebenen Beta-Laktam-Antibiotika aufgeführt.

| | | Häufigkeit | Prozent |
|--------|---|------------|---------|
| Gültig | Penicillin G | 2 | 1,8 |
| | Amoxicillin | 35 | 32,1 |
| | Amoxicillin und Clavulansäure | 18 | 16,5 |
| | Ampicillin | 2 | 1,8 |
| | Benzylpenicillin | 1 | 0,9 |
| | andere Penicilline | 1 | 0,9 |
| | Cefuroxim | 35 | 32,1 |
| | andere Cephalosporine | 7 | 6,4 |
| | anderes Beta-Laktam-Antibiotikum (z.B. Cabapenemen) | 2 | 1,8 |
| | Ampicillin und Sulbactam | 4 | 3,7 |
| | Penicillin V | 2 | 1,8 |
| | Gesamt | 109 | 100,0 |

Tabelle 4 Auslößende Beta-Laktam-Antibiotika

Die am häufigsten als verdächtige Auslöser angegebenen Beta-Laktam-Antibiotika waren Cefuroxim und Amoxicillin mit jeweils 32,1 Prozent. In Kombination mit Clavulansäure wurde Amoxicillin von 16,5% der Patienten als möglicher Auslöser berichtet. Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem verabreichten Beta-Laktam-Antibiotikum und positiven oder negativen Testergebnissen bei Haut- und Provokationstestung ermittelt ($p=0,598$).

4.2.2 Indikationen für die Verabreichung des Beta-Laktam-Antibiotikums

Bei Befragung der Patienten aufgrund welcher Indikationen das Beta-Laktam-Antibiotikum verabreicht worden war, zeigte sich, dass dies zu 23 % überwiegend aufgrund einer Infektion der oberen und tieferen Atemwege der Fall gewesen war. 16,5% hatten das Antibiotikum im Sinne einer perioperativen Prophylaxe bekommen, beispielsweise als Abschirmung bei Zahnextraktion. Sehr häufig (36,7%) konnten die Patienten allerdings nicht angeben, aufgrund welcher Erkrankung sie ein Antibiotikum erhalten hatten. Tabelle 5 zeigt die Indikationen für die Verabreichung nochmals in einer Übersicht.

| | | Häufigkeit | Prozent |
|--------|--|------------|---------|
| Gültig | Infekt der oberen Atemwege (Nasennebenhöhlen- Kehlkopf) | 10 | 9,2 |
| | Infekt der unteren Atemwege (Luftröhre- Alveolen) | 11 | 10,1 |
| | Tonsillitis (Mandelentzündung) | 4 | 3,7 |
| | Perioperative Prophylaxe | 18 | 16,5 |
| | Andere | 16 | 14,7 |
| | Infekt ohne genauere Angabe | 10 | 9,2 |
| | nicht bekannt | 40 | 36,7 |
| | Gesamt | 109 | 100,0 |

Tabelle 5 Grund der Anwendung des Beta-Laktam-Antibiotikums

4.2.3 Dauer der Medikamentenexposition

33 % der Patienten erhielten das Beta-Laktam-Antibiotikum für einen Tag. 13 Patienten (11,9%) waren bis zu drei Tage exponiert, am häufigsten wurde eine Behandlungsdauer von bis zu 7 Tagen angegeben. 15 Patienten (13,8%) waren noch länger - bis zu zwei Wochen – mit dem Beta-Laktam-Antibiotikum behandelt worden. Einzelheiten zeigt Tabelle 6.

| | | Häufigkeit | Prozent |
|--------|-----------------|------------|---------|
| Gültig | 1 Tag | 36 | 33,0 |
| | bis zu 3 Tage | 13 | 11,9 |
| | bis zu 7 Tage | 41 | 37,6 |
| | bis zu 2 Wochen | 15 | 13,8 |
| | nicht bekannt | 4 | 3,7 |
| | Gesamt | 109 | 100,0 |

Tabelle 6 Dauer der Anwendung des Beta-Laktam-Antibiotikums

4.2.4 Darreichungsform

88 Patienten (80,7%) erhielten das Beta-Laktam-Antibiotikum oral. Intravenös wurde in 18 Fällen (16,5%) das Medikament verabreicht, intramuskulär bei einem Patienten (0,9%). Bei zwei Patienten (1,8%) war die Darreichungsform nicht bekannt.

4.2.5 Art der anamnestisch angegebenen Reaktion und deren zeitlicher Ablauf

Auf Grundlage der im Anamnesebogen angegebenen Symptome wurde die aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkung einer Soforttyp- oder einer Spättyp-Reaktion zugeordnet. In

Einzelfällen waren die laut Anamnesebogen angegebenen Symptome nicht eindeutig einer Soforttyp- oder Spättypreaktion zuzuordnen. Die folgende Tabelle 7 zeigt die Häufigkeit einer Soforttyp- oder Spättyp-Reaktion im Vergleich.

| | | Häufigkeit | Prozent |
|--------|--------------------|------------|---------|
| Gültig | Soforttyp-Reaktion | 43 | 39,4 |
| | Spättyp-Reaktion | 66 | 60,6 |
| | Gesamt | 109 | 100,0 |

Tabelle 7 Aus der Anamnese abgeleitete Verdachtsdiagnose zur Art der Reaktion

Es wurden somit 43 Patienten einer Soforttyp-Reaktion und 66 Patienten einer Spättypreaktion zugeordnet.

Es folgt Tabelle 8, in welcher die Patienten dem Intervall zugeteilt werden, das zwischen Exposition mit einem verdächtigen Beta-Laktam-Antibiotikum und dem Beginn der aufgetretenen Symptome vergangen ist.

Intervall zwischen Exposition und Beginn der Symptome

| | | Häufigkeit | Prozent |
|--------|------------------------------|------------|---------|
| Gültig | bis zu 6 Stunden (Soforttyp) | 32 | 29,4 |
| | bis zu 7 d | 45 | 41,3 |
| | 7d - 10d | 9 | 8,3 |
| | nach Absetzen | 17 | 15,6 |
| | nicht bekannt | 6 | 5,5 |
| | Gesamt | 109 | 100,0 |

Tabelle 8 Zeitliches Intervall zwischen Exposition mit dem verdächtigen Beta-Laktam-Antibiotikum und aufgetretenen Symptomen

45 Patienten (41,3%) nahmen das verdächtige Beta-Laktam-Antibiotikum bis zu sieben Tage ein, bis Symptome auftraten. Innerhalb von sechs Stunden nach Behandlungsbeginn zeigten sich bei 32 Patienten (29,4%) Zeichen einer unerwünschten Arzneimittelwirkung. Bei 17 Patienten (15,6%) traten die Symptome erst nach dem Absetzen des verdächtigen Medikaments auf.

Bei 66 der 109 Patienten (60,6%) wurden die in der Anamnese angegebenen Beschwerden vom Arzt als Exanthem bewertet. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Dauer der Exposition wurden diese dann der Gruppe „Spättyp-Reaktion“ zugeteilt. Bei den verbleibenden 43 Patienten (39,4%) wurden aufgrund des klinischen Spektrums Soforttyp-Reaktionen diagnostiziert. Die Symptome der Soforttyp-

Reaktion wurden dabei anhand Tabelle 2 in Kapitel 1.3. in verschiedene Schweregrade eingeteilt. Diese Ausführung bezieht sich nur auf diejenigen Patienten, bei denen keine Exantheme aufgetreten und welche deshalb der Soforttyp-Reaktion zugeordnet wurden. Bei diesen Patienten wurde nochmals eine Untergliederung vorgenommen, wie schwer die Soforttyp-Reaktion aufgetreten war.

| | | Häufigkeit | Prozent |
|--------|--------------------------|------------|---------|
| Gültig | Keine Soforttyp-Reaktion | 65 | 59,6 |
| | SG I | 21 | 19,3 |
| | SG II | 4 | 3,7 |
| | SG III | 16 | 14,7 |
| | SG IV | 2 | 1,8 |
| | nicht bekannt | 1 | ,9 |
| | Gesamt | 109 | 100,0 |

Tabelle 9 Anamnestische Schweregrade der die Diagnostik veranlassenden Soforttypreaktion

Dabei reagierten 19,3 Prozent aller Patienten mit Symptomen des Schweregrades I, dagegen nur 2 Patienten (1,8%) mit Schweregrad IV. Für diese zwei Patienten gilt anzumerken, dass die Gabe des Beta-Laktam-Antibiotikums intravenös erfolgte.

Bei der Diagnose der Spättypreaktionen konnte rückwirkend eine 100-prozentige Übereinstimmung zu den Angaben hinsichtlich der Symptome in der Anamnese festgestellt werden. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass bei allen Patienten, die anhand ihrer Anamnese mit angegebenem Exanthem und/oder einer Zeitdauer der Symptomentwicklung stimmig zu Spättyp-Reaktionen vorstellig wurden, eine Beta-Laktam-Allergie vom Spättyp diagnostiziert wurde. Bei den Soforttypreaktion gab es eine 66,7-prozentige Übereinstimmung zwischen der Anamnese und der Diagnose einer Beta-Laktam-Allergie des Soforttyps.

4.2.6 Art der medizinischen Versorgung bei Auftreten der unerwünschten Arzneireaktion

Bei 46 Patienten (42,2 Prozent) reichte eine ambulante Behandlung der UAW beispielsweise mittels Gabe von Antihistaminika aus. Dagegen ergab sich bei fast einem Drittel der Patienten (29,4 Prozent) aufgrund der aufgetretenen allergischen Reaktion die Notwendigkeit einer stationären Behandlung. Tabelle 10 zeigt, wie die Patienten bei Auftreten einer UAW medizinisch versorgt wurden. Diese Behandlung erfolgte zum stattgefundenen Zeitpunkt unabhängig vom Reaktionstyp, der zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt war.

| Gesamtstichprobe n=109 | |
|-----------------------------------|----------------------|
| Art der Versorgung | |
| Keine | 14,7 % (n=16) |
| Ambulant | 42,2 % (n=46) |
| Notarzt | 0,9 % (n=1) |
| Stationäre Behandlung | 29,4 % (n=32) |
| Notarzt und stationäre Behandlung | 1,8 % (n=2) |
| Nicht bekannt | 11,0 % (n=12) |

Tabelle 10 Notfallversorgung der die Diagnostik veranlassenden Arzneireaktion

4.3 Alternative Auslöser

20 Patienten zeigten keine Reaktion auf die Hauttests mit Beta-Laktam-Antibiotika; bei diesen wurde auch keine Provokationstestung durchgeführt. Auch 31 Patienten mit negativen Hauttests und anschließender Provokationstestung auf Beta-Laktam-Antibiotika zeigten keine Symptome einer unerwünschten Arzneimittelreaktion. Zu dieser Patientengruppe werden nachfolgend alternative Ursachen dieser UAW beleuchtet. Alle Patienten wurden anamnestisch auf mögliche alternative Auslöser überprüft. Ergab sich ein Verdacht auf einen alternativen Auslöser, wurde dieser zusätzlich durch Haut- und/oder Provokationstestung untersucht.

4.3.1 Alternative Auslöser einer Arzneimittelreaktion

Im Anamnesebogen gaben 50,5% der Patienten an, zeitgleich mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum ein anderes Medikament, beispielsweise ein nicht-steroidales Antiphlogistikum wie Ibuprofen zur Therapie eines Infektes eingenommen zu haben.

Von 109 Patienten wurden bei 32 zusätzliche Hauttestungen auf weitere verdächtige Auslöser durchgeführt, bei 13 erfolgte anschließend auch eine orale Provokationstestung damit.

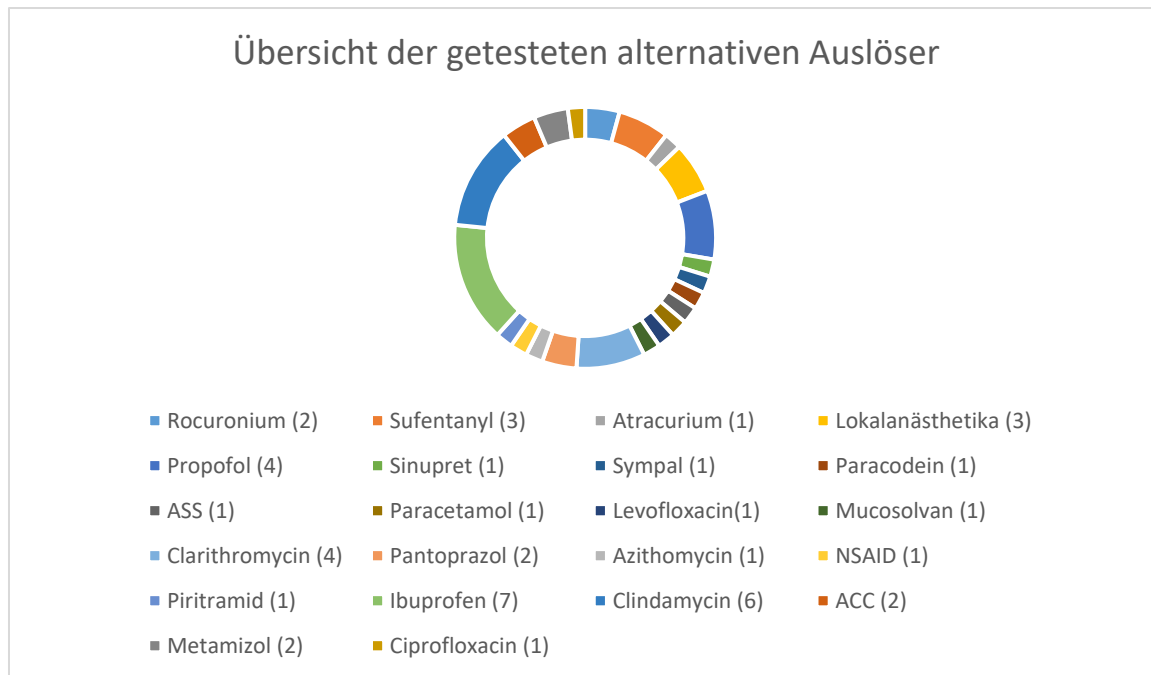


Abbildung 5 Übersicht getesteter alternativer Auslöser

Die Hauttestungen zeigten bei 4 Patienten positive Reaktionen. 2 Patienten reagierten hierbei mit einer Soforttyp-Reaktion. Die Auslöser waren Clindamycin und Metamizol. Die Spättyp-Reaktionen der verbleibenden zwei Patienten bei der Hauttestung wurde durch Atracurium und Clarithromycin verursacht. Bei der oralen Provokationstestung der alternativen Auslöser zeigten sich bei drei Patienten ausschließlich Spättyp-Reaktionen. Diese wurden durch Clarithromycin, Clindamycin sowie Metamizol ausgelöst.

4.3.2 Kontaktsensibilisierungen

In ausgewählten Fällen wurden die Patienten in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München mittels Epikutantests auf das Vorliegen einer Kontaktsensibilisierung getestet. In diesen Fällen konnte anschließend eine bestätigte Diagnose in die Datenmaske eingegeben werden (15,6%). Beim Großteil der Anamnesebögen hingegen waren hinsichtlich Kontaktsensibilisierung entweder keine Angaben gemacht oder „nicht bekannt“ (79,8%) notiert worden.

Für den Patientenpool mit bestätigter bestehender Kontaktsensibilisierung wurde eine Übersichtstabelle in Bezug auf die durchgeführten Untersuchungen erstellt:

| Pat.Nr. | Bezeichnung des Kontaktallergens | Ergebnisse der Diagnostik zur Abklärung einer Beta-Laktam-Allergie | | |
|---------|---|--|------|-------------------|
| | | Pricktest | slgE | Provokations-test |
| 1 | Kobalt, Nickel, p.tert. Butylphenol-Formaldehydharz, Duftstoff-Mix, Thiomersal, Phenylquecksilberacetat, Gallussäureester, (1-(3-Chlorallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantanchlorid 1%, DMDM Hydantoin | ∅ | ∅ | ∅ |
| 20 | Kolophonium, Perubalsam | ⊕ | n.d. | n.d. |
| 22 | Perubalsam, Nickel, Povidon-Jod | ∅ | ∅ | n.d. |
| 27 | Perubalsam, Benzylalkohol, Duftstoffmix I und II, Povidon-Jod, Batrafen Gel, Dermatop Creme | ∅ | n.d. | ∅ |
| 33 | Nickel | ∅ | ∅ | ∅ |
| 44 | Nickelsulfat, Propolis, Epoxidharz, Kolophonium, Perubalsam | ∅ | n.d. | ⊕ |
| 47 | Nickelsulfat | ∅ | n.d. | n.d. |
| 50 | Nickel, Perubalsam, Duftstoffmix I, Benzyl-Isoeugenol, alpha-Hexylzimtaldehyd | ∅ | n.d. | n.d. |
| 55 | Kaliumdichromat, Perubalsam, Wollwachsalkohole, Duftstoff Mix I, Quecksilber(II)-amidchlorid | ∅ | n.d. | ∅ |
| 59 | Duftstoffmix I, Kolophonium | ∅ | ∅ | ∅ |
| 66 | Nickel, Kobalt | ⊕ | ∅ | n.d. |
| 73 | Nickel | ∅ | n.d. | ∅ |
| 78 | Kolophonium, Duftstoff-Mix I | ⊕ | n.d. | n.d. |
| 86 | Nickel, Kobalt | ⊕ | n.d. | n.d. |
| 98 | Nickel, Duftstoffmix I, Propolis, Ylang-Ylang-Öl | ⊕ | ∅ | n.d. |
| 99 | Nickel | ⊕ | n.d. | n.d. |
| 107 | Nickel | ∅ | n.d. | ∅ |

Tabelle 11 Übersicht aller Patienten mit bestätigter Kontaktsensibilisierung

Legende: slgE, spezifische IgE-Antikörper; Pat.Nr., Patientenummer; ⊕, positiv; ∅, negativ; n.d., nicht durchgeführt.

6 dieser untersuchten Patienten zeigten mindestens ein positives Ergebnis beim Prick-Test, ein Patient zeigte ein positives Resultat bei der oralen Provokationstestung.

4.3.3 Atopieprick

12 Hauttests mit verbreiteten Aeroallergenen waren nicht verwertbar bzw. wurden nicht durchgeführt. Etwa die Hälfte der untersuchten Patienten (47,7%) wies einen positiven Atopieprick auf. Tabelle 12 zeigt eine Übersicht der Testreaktionen mit positivem und auch negativem Atopieprick.

| | | nur negative Reaktionen | Mind. eine positive Reaktion | Gesamt |
|----------------|----------------|----------------------------|---------------------------------|--------|
| Testreaktionen | nein (negativ) | 31 | 14 | 45 |
| Atopieprick | ja (positiv) | 27 | 24 | 51 |
| Gesamt | | 58 | 38 | 96 |

Tabelle 12 Übersicht der Testreaktionen mit und ohne bestätigter Atopie

Der Chi²-Test ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer positiven Testreaktion im Atopieprick und einem positiven Hauttest des Soforttypen gegen Beta-Laktam-Antibiotika ($p=0,93$).

4.4 Diagnostik mit Beta-Laktam-Antibiotika

4.4.1 In-vitro-Diagnostik

Bei 70 von 109 Patienten erfolgte eine Blutuntersuchung. Dabei wurden die Konzentration der Tryptase und/oder die Konzentration des Gesamt-IgE und/oder der spezifischen IgE-Antikörper gegen ein oder mehrere Beta-Laktam-Antibiotika erfasst.

Spezifische IgE-Antikörper und Gesamt-IgE-Spiegel

Spezifische IgE-Antikörper gegen Beta-Laktam-Antibiotika wurden bei 64 Patienten untersucht.

In der Tabelle 13 finden sich einerseits die positiven Hauttestergebnisse in der Sofortablesung und die Schwellenkonzentration, bei der die positive Testreaktion auftrat. Zudem ist das Ergebnis der spezifischen IgE-Antikörper dargestellt. Diese Tabelle enthält ausschließlich Patienten mit Soforttyp-Reaktion.

| Pat.Nr. | Betalaktam-spezifische IgE-Antikörper getestet gegen | Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper (kU/ml) | Hauttestergebnis (Sofortablesung) und Schwellenkonzentration |
|---------|--|---|---|
| 2 | Cefaclor | 0,04 | Ampicillin i.c. 1 mg/ml Cefuroxim 100 mg/ml |
| 6 | Cefaclor | 0,01 | Ampicillin i.c. 1 mg/ml |
| 11 | Amoxicillin | 0,12 | Ampicillin i.c. 1 mg/ml |
| 12 | Penicillin V | 3,82 | Ampicillin i.c. 1 mg/ml Benzylpenicillin i.c. 0,005 Mega I.E./ml |
| 15 | Cefuroxim | <0,1 | Cefuroxim 0,1 mg/ml |
| 28 | Penicillin V | 0,01 | Benzylpenicillin 0,5 Mega I.E./ml |
| 29 | Cefuroxim | <0,1 | Ampicillin i.c. 1 mg/ml Benzylpenicillin 0,5 Mega I.E./ml Amoxicillin i.c. 1 mg/ml Cefuroxim 2 Mikrogramm/ml |
| 42 | Ampicillin | 0,13 | Ampicillin i.c. 1 mg/ml Benzylpenicillin i.c. 0,005 Mega I.E./ml |
| 45 | Amoxicillin | 0,03 | Amoxicillin i.c. 1 mg/ml |
| 49 | Amoxicillin | 0,03 | Ampicillin i.c. 1 mg/ml |
| 58 | Amoxicillin | 0,04 | Ampicillin i.c. 1 mg/ml Benzylpenicillin 0,05 Mega I.E./ml Amoxicillin 10 mg/ml |
| 60 | Cefuroxim | 0,12 | Amoxicillin i.c. 1 mg/ml |
| 62 | Penicillin V | 0,01 | Benzylpenicillin i.c. 0,005 Mega I.E./ml |
| 77 | Ampicillin | 0,02 | Ampicillin i.c. 1 mg/ml |
| 80 | Amoxicillin | 0,04 | Ampicillin i.c. 1 mg/ml Benzylpenicillin i.c. 0,005 Mega I.E./ml |
| 81 | Cefaclor | 0,01 | Ampicillin i.c. 1 mg/ml Benzylpenicillin i.c. 0,005 Mega I.E. |
| 82 | Amoxicillin | 0,02 | Amoxicillin i.c. 1 mg/ml |
| 90 | Cefuroxim | 0,1 | Benzylpenicillin i.c. 0,005 Mega I.E./ml Cefuroxim 0,1 mg/ml |
| 91 | Amoxicillin | 0,02 | Ampicillin i.c. 1 mg/ml Benzylpenicillin i.c. 0,005 Mega I.E./ml |
| 103 | Cefaclor | 0,37 | Cefuroxim 500mg |

Tabelle 13 Ergebnisse der Beta-Laktam-spezifischen IgE-Antikörper in Zusammenschau mit positiven Soforttypreaktionen beim Pricktest bei 20 Patienten

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der Beta-Laktam-spezifischen IgE-Antikörper bei Patienten mit positiven Provokationstestergebnissen vom Soforttyp sowie die Fälle, deren anamnestischer Reaktionstyp nicht eindeutig zugeordnet werden konnte.

| Pat.Nr. | Testsubstanz der spezifischen IgE Untersuchung | Wert des spezifischen IgE in kU/ml | Reaktionstyp | Provokationstestergebnis (positiv getestetes Betalaktam / Reaktionsdosis) |
|---------|--|------------------------------------|---------------|---|
| 30 | Amoxicillin | <0,1 | Soforttyp | Cefuroxim 1500mg |
| 35 | Penicillin V | 0,01 | Nicht bekannt | Cefuroxim 500mg |
| 72 | Penicillin V | 0,01 | Nicht bekannt | Cefuroxim 100% (500mg) |

Tabelle 14 Ergebnisse der Provokationstestung mit Angabe der Werte des spezifischen IgE

Die nächste Tabelle zeigt noch die Übersicht für diejenigen Werte, die sich in der Labordiagnostik als erhöht zeigten

| Testungen Patienten | Betalaktam | sIgE (kU/ml) | CAP- Klasse | Tryptase (µg/l) | Gesamt IgE (kU/ml) | Pricktest | Provokations- test |
|------------------------|------------|-----------------|----------------|--------------------|--------------------------|--|----------------------------|
| 5 | Cefaclor | 1,65 | 2 | n.d. | n.d. | Keine Reaktion | n.d. |
| 12 | Penicillin | 3,82 | 3 | n.d. | n.d. | Positive Reaktion Soforttypreaktion Ampicillin und Benzylpenicillin | n.d. |
| 26 | Cefaclor | 0,64 | 1 | 14,9 | 812,0 | Keine Reaktion | Ohne Reaktion vertragen |
| 103 | Cefaclor | 0,37 | 1 | n.d. | 1293,0 | Positive Reaktion Soforttypreaktion Cefuroxim | n.d. |

Tabelle 15 Beta-Laktam-Antibiotika-spezifische IgE-Antikörper

Bei 2 der 4 Patienten (Nr. 12 und Nr. 103) waren erhöhte spezifische IgE-Werte gegen den verdächtigen Auslöser mit einer positiven Reaktion bei der Pricktestung assoziiert. Bei Nr. 5 und Nr. 26 dagegen zeigten sich alle klinischen Testungen trotz erhöhtem Gesamt-IgE-Spiegel unauffällig.

Die Konzentration des Gesamt-IgE wurde bei 23 Patienten untersucht. Die niedrigste Konzentration des Gesamt-IgE-Spiegels war dabei 2,15 kU/ml, die höchste 1293 kU/ml. Der Mittelwert für alle getesteten Patienten ergibt 301,58 kU/ml (Standardabweichung 375,85). Der Medianwert liegt dabei bei 74,2 kU/ml.

Tryptase (µg/l)

Die Konzentration der Tryptase wurde bei insgesamt 16 Patienten bestimmt.

1. < 11,4 µg/l: 14 Patienten (87,5%) zeigten einen unauffälligen Serumtryptase-Wert
2. > 11,4 µg/l bis 20 µg/l: Bei 2 Patienten (12,5%) wurden Werte zwischen 11,4 und 20 µg/l gemessen (14,9 µg/l und 16,5 µg/l)
3. ≥ 20 µg/l : Bei keinem Patienten lag der untersuchte Wert höher als 20 µg/l

4.4.2 Hauttestergebnisse

Bei 66 von 109 Patienten waren die Testungen unauffällig, bei 43 zeigte sich mindestens eine positive Reaktion. In einem Fall (Nr. 75) war das Ergebnis aufgrund einer Urticaria factitia nicht verwertbar.

Nachfolgende Übersicht (Abb. 6) fasst alle Ergebnisse der Prick- und Intrakutantests mit Ampicillin, Amoxicillin und Benzylpenicillin zusammen. Zusätzlich zur Standardreihe wurde in 52,3% der Fälle ein weiteres Beta-Laktam-Antibiotikum getestet.

| | | | | |
|------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---|
| Ampicillin | 1mg/ml 20' 1 2d 1 | 10mg/ml 20' 0 2d 6 | 100mg/ml 20' 0 2d 1 | i.c. 1mg/ml 20' 12 2d 5 |
| Benzylpenicillin | 0,005 Mega IE/ml 20' 0 2d 0 | 0,05 Mega IE/ml 20' 1 2d 0 | 0,5 Mega IE/ml 20' 2 2d 0 | i.c. 0,005 Mega IE/ml 20' 10 2d 5 |
| Amoxicillin | 1mg/ml 20' 1 2d 1 | 10mg/ml 20' 1 2d 4 | 100mg/ml 20' 0 2d 4 | i.c. 1mg/ml 20' 7 2d 3 |

Abbildung 6 Hauttestergebnisse auf Penicillin Standardreihe im Überblick

Legende: Die oberste Zeile zeigt die jeweilige Testkonzentration. In der zweiten Zeile ist jeweils die Anzahl der Patienten mit positiver Testreaktion in der Sofortreaktion nach 20 Minuten (20') von allen getesteten Patienten angegeben. In der letzten Zeile sind die Ergebnisse der Spätreaktion nach 2 Tagen (2d) angegeben und beziehen sich auf die positiven Testreaktionen von allen getesteten Patienten.

Die Übersicht zeigt, dass die meisten Patienten bei der intrakutanen Testung ein positives Ergebnis vom Soforttyp zeigten: Bei Ampicillin hatten 12 Patienten (92,3%), bei Benzylpenicillin 10 Patienten (76,9%) und bei Amoxicillin 7 Patienten (77,8%) positive Reaktionen vom Soforttyp. Ein Patient wurde zusätzlich (in Abb. 7 nicht dargestellt) mit einer Konzentration von 1000 mg gegen Amoxicillin getestet und zeigte in der Sofortablesung eine positive Reaktion.

Nachfolgend schließt sich eine Übersicht der Patienten an, bei welchen aufgrund der Anamnese die Standardreihe um ein weiteres Beta-Laktam-Antibiotikum erweitert wurde. Zusätzlich zur Standardreihe wurde in 52,3% der Fälle (57 Patienten) ein weiteres Beta-Laktam-Antibiotikum getestet. Bei 9 Patienten ergab sich mit dem jeweiligen Antibiotikum eine positive Reaktion nach 20 Minuten, d.h. eine Soforttypreaktion. Nur ein getesteter Patient reagierte mittels Spättypreaktion. 9 der 10 Patienten, bei denen der Hauttest um ein Betalaktam erweitert wurde, wurden auf Cefuroxim getestet. Patient Nr. 51 wurde auf ein anderes nicht erfasstes Cephalosporin getestet.

| | Soforttypreaktion | Spättypreaktion |
|-----------------|---|-----------------|
| Konzentrationen | 0,1mg (n=2) 2mg/ml (n=1) 100mg/ml (n=3) i.c. 1mg/ml (n=1) i.c. 2mg/ml (n=1) 500 mg (n=1) | 10mg/ml (n=1) |

Tabelle 16 Übersicht der Reaktionskonzentrationen auf weitere Beta-Laktame (n=57)

24 Patienten zeigten bei den Hauttestungen Reaktionen auf mehr als ein Beta-Laktam Antibiotikum. Fallnummer 45 und 24 reagierten dabei einmal mit einer Soforttyp- und zusätzlich einmal einer Spättypreaktion. Fall Nr. 24 zeigte dabei bei Amoxicillin bei 1000mg/ml nach 20 Minuten Symptome

und bei Ampicillin bei einer Konzentration von 1mg/ml Intrakutan nach zwei Tagen. Fall Nummer 45 wies bei der Testung von Amoxicillin bei einer Konzentration von 1mg/ml intrakutan sowohl nach 20 Minuten als auch nach zwei Tagen eine positive Hauttestreaktion auf. In der folgenden Tabelle werden die Patienten dargestellt, die auf mehrere Betalaktame reagierten, deren Reaktionsmuster und die jeweiligen Reaktionskonzentrationen.

| Fallnummer | Reaktionstyp | Ampicillin | Benzylpenicillin | Amoxicillin | Sonstige Betalaktame |
|------------|---------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------|
| 2 | Typ I Reaktion | i.c. 1mg/ml | - | - | 100mg/ml Cefuroxim |
| 6 | Typ I Reaktion | i.c. 1mg/ml | i.c. 0,005 Mega I.E./ml | - | - |
| 12 | Typ I Reaktion | i.c. 1mg/ml | i.c. 0,005 Mega I.E./ml | - | - |
| 13 | Typ IV Reaktion | i.c. 1mg/ml | i.c. 0,005 Mega I.E./ml | i.c. 1mg/ml | - |
| 20 | Typ IV Reaktion | i.c. 1mg/ml | - | 100mg/ml | 10mg/ml Cefuroxim |
| 24 | Typ I und Typ IV Reaktion | i.c. 1mg/ml (Typ IV) | | 1000 mg (Typ I) | |
| 29 | Typ I Reaktion | i.c. 1mg/ml | 0,5 Mega I.E./ml | i.c. 1mg/ml | 2mg/ml Cefuroxim |
| 42 | Typ I Reaktion | i.c. 1mg/ml | i.c. 0,005 Mega I.E./ml | - | - |
| 43 | Typ IV Reaktion | 10mg/ml | i.c. 0,005 Mega I.E./ml | 1000mg | - |
| 45 | Typ I und Typ IV Reaktion | | | i.c. 1mg/ml (Typ I und IV) | |
| 53 | Typ IV Reaktion | i.c. 1mg/ml | - | i.c. 1mg/ml | - |
| 58 | Typ I Reaktion | i.c. 1mg/ml | 0,05Mega I.E./ml | 10mg/ml | - |
| 64 | Typ IV Reaktion | 10mg/ml | i.c. 0,005Mega I.E./ml | 10mg/ml | - |
| 66 | Typ IV Reaktion | 10mg/ml | - | 100mg/ml | - |
| 81 | Typ I Reaktion | i.c. 1mg/ml | i.c. 0,005 Mega I.E./ml | i.c. 1mg/ml | 100mg/ml Cefuroxim |
| 84 | Typ IV Reaktion | 10mg/ml | i.c. 0,005Mega I.E./ml | 10mg/ml | - |
| 86 | Typ IV Reaktion | 10mg/ml | - | 100mg/ml | - |
| 90 | Typ I Reaktion | - | i.c. 0,005Mega I.E./ml | - | 0,1mg/ml Cefuroxim |
| 91 | Typ I Reaktion | i.c. 1mg/ml | i.c. 0,005 Mega I.E./ml | - | - |
| 98 | Typ IV Reaktion | 10mg/ml | - | 10mg/ml | - |
| 99 | Typ IV Reaktion | 1mg/ml | - | 1mg/ml | - |
| 104 | Typ I Reaktion | 1mg/ml | - | 1mg/ml | - |
| 105 | Typ IV Reaktion | 100mg/ml | - | 10mg/ml | - |
| 106 | Typ IV Reaktion | i.c. 1mg/ml | - | 100mg/ml | - |

Tabelle 17 Hauttestergebnisse nach Reaktionstyp und -dosis

4.4.3 Orale Provokationstestung

46 Patienten mit unauffälligen Hauttestergebnissen wurden stationär einer oralen Provokationstestung unterzogen. Bei 31 Patienten zeigte sich keine Reaktion. Bei drei Patienten (Nr.69, Nr. 75 und Nr. 89) waren die Ergebnisse der Testung nicht verwertbar: Bei 2 Patienten war das Ergebnis der oralen Provokationstestung nicht bekannt (Nr.69 und Nr. 89). Bei Patient Nr. 75 lag eine induzierbare Urticaria vor, weshalb das Hauttestergebnis der Beta-Laktam-Antibiotika nicht verwertbar war; auch die Provokationstestung und die Untersuchung der alternativen Auslöser war nicht weiterführend. 12 Patienten entwickelten Symptome bei der oralen Provokation, davon 2 ausschließlich mit subjektiven Symptomen. Bei zwei Patienten war die Dosierung des getesteten Medikaments nicht dokumentiert. Im Folgenden schließt sich eine Übersicht aller positiv getesteten Patienten an:

| Fallnummer | Reaktionsform | | Symptomtyp | Symptome | Getestetes Antibiotikum | Nach welchem Intervall Symptome | Dosis |
|------------|---------------|--|--------------------------|---|-------------------------|---------------------------------|------------|
| 10 | Spättyp | | objektiv | Exanthem | Amoxicillin | 1d | 1500mg |
| 30 | Soforttyp | | Subjektive und objektive | Hitzegefühl(s) Rötung von Kopf und Armen(o) | Cefuroxim | 0d | 4500mg |
| 34 | Spättyp | | objektiv | Palmale Rötung, erythematöse Papeln am Integument | Amoxicillin | 3d | n.b. |
| 35 | n.b. | | subjektiv | Übelkeit | Cefuroxim | n.b. | 500mg |
| 36 | Spättyp | | objektiv | Diskretes follikulär betontes Exanthem an Oberschenkeln | Amoxicillin | 3d | 1500 |
| 40 | Soforttyp | | objektiv | Schwellung der Unterlippe | Ampicillin | 0d | 80,5mg |
| 44 | Soforttyp | | Subjektiv und objektiv | Ausgeprägtes urtikarielles Exanthem, Gesichtsschwellung | Amoxicillin | 0 | n.b. |
| 68 | Spättyp | | objektiv | Makulopapulöses Exanthem | Andere Penicilline | 1d | 6 Mio I.E. |
| 71 | Spättyp | | Objektiv | Erythem, Schüttelfrost | Amoxicillin | 0d | 640mg |
| 72 | n.b. | | Subjektiv | Nicht wiederholbares Kribbeln im Hals | Cefuroxim | 3d | 500mg |
| 76 | Spättyp | | Subjektiv und objektiv | Juckreiz am Körper, Brennen der Handinnenflächen und des Gesichts, flüchtiges Erythem an den Beinen | Amoxicillin | 0 | 1500 |
| 88 | Spättyp | | Objektiv | Makulopapulöses Exanthem | Andere Penicilline | 1 | 6 Mio I.E. |

Tabelle 18 Übersicht aller Patienten mit positiver Reaktion bei oraler Provokationstestung

Die Betrachtung der Geschlechterverteilung der 12 Patienten, die bei der Provokationstestung auffällig reagierten, zeigt, dass lediglich zwei Patienten (Nr. 10 und Nr. 30) männlichen Geschlechts (17%) waren, die restlichen zehn (83%) weiblichen Geschlechts.

4.4.4 Prädiktiver Wert eines negativen Pricktests

Bei allen 109 Patienten, die sich aufgrund des Verdachts einer Arzneimittelallergie vorstellten, wurde die Prick- und Intrakutantestung durchgeführt. Hierbei ergab sich bei 42 Patienten eine positive Reaktion, 66 Patienten wurden unauffällig getestet. Bei diesen 42 Patienten mit einer positiven Reaktion bei der Hauttestung, zeigten 27 Patienten eine Soforttyp- und 15 Patienten eine Spättypreaktion.

Bei 46 Patienten mit negativer Reaktion bei den Hauttestungen fand anschließend eine orale Provokationstestung statt. Hierbei waren zwei Ergebnisse nicht verwertbar (Nr. 69 und Nr. 89). Bei einem Patienten (Nr. 75) war das Ergebnis weder der Pricktestung noch der oralen Provokationstestung verwertbar. 31 Patienten zeigten keine Reaktion. Bei 12 Patienten hingegen war das Testresultat der oralen Provokationstestung auffällig, wobei bei zwei Patienten nur rein subjektive Symptome auftraten. Diese Patienten wurden aufgrund ihrer spezifisch subjektiven Symptome ebenfalls in die Gruppe der Patienten mit positivem Testresultat miteingeschlossen.

Nun wird der negative prädiktive Vorhersagewert (NPV) berechnet. Dieser ergibt sich aus folgender Formel:

$$NPV = \frac{\text{Anzahl der richtig negativ getesteten Personen}}{\text{Anzahl aller getesteten Personen}}$$

$$NPV = \frac{31}{43}$$

31: Patientenzahl, bei der die orale Provokationstestung unauffällig war

12: Patientenzahl, bei der die orale Provokationstestung positiv ausfiel

$$NPV = 0,721$$

Der negative prädiktive Vorhersagewert eines negativen Hauttest-Ergebnisses liegt demnach bei 72,1 %. Das bedeutet, dass in etwa sieben von zehn Fällen, bei denen die Hauttests negativ ausgefallen sind, davon ausgegangen werden kann, dass das Ergebnis korrekt ist und der Patient das im Hauttest negativ getestete Beta-Laktam-Antibiotikum verträgt.

4.4.5 Gruppenvergleiche

Für die Gruppenvergleiche wurden fünf Gruppen beleuchtet. Für diese Untersuchung wurden auch diejenigen Patienten in der Auswertung mitberücksichtigt, bei denen der Hauttest negativ war und keine Provokationstestung durchgeführt wurde (Gruppe 5).

Diese Gruppenbildung wird durch das folgende Flussdiagramm nochmals visuell dargestellt.

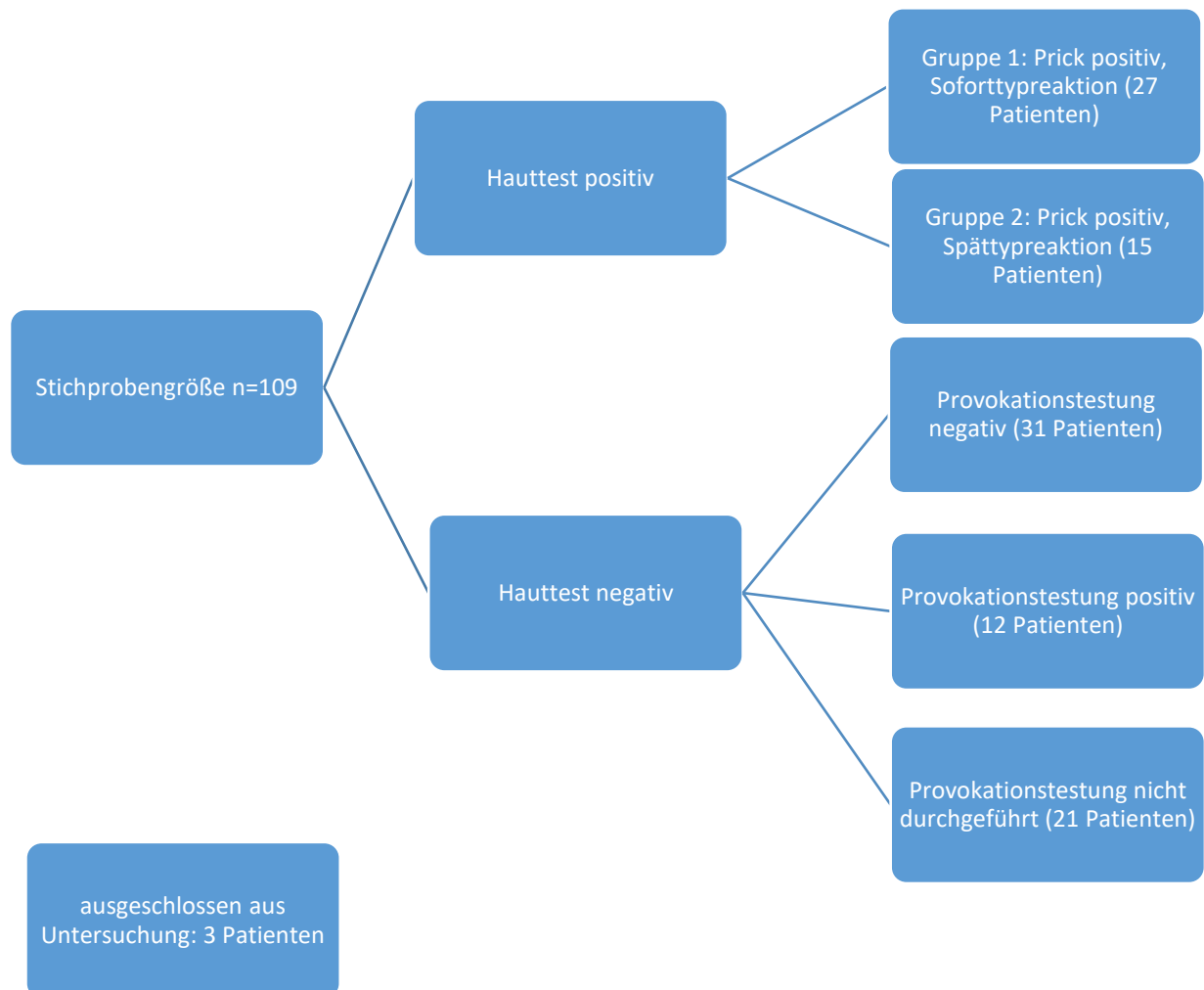


Abbildung 7 Ergebnisse der Testungen

Gemäß der in 3.2. definierten Kriterien ergaben sich aus den Ergebnissen der 109 Patienten folgende Gruppen, die nachfolgend näher betrachtet werden:

- Gruppe1: positive Soforttypreaktion bei Hauttest 27 Patienten
- Gruppe 2: positive Spättypreaktion bei Hauttest 15 Patienten
- Gruppe 3: Hauttest negativ, Provokationstestung negativ 31 Patienten

- Gruppe 4: Hauttest negativ, Provokationstest positiv 12 Patienten

Für diese Auswertungen wurden im Speziellen das Geschlecht und das Alter der Patienten der fünf Gruppen miteinander verglichen; zusätzlich wurden die Zeitintervalle zwischen der aufgetretenen UAW und der durchgeführten Diagnostik untersucht.

Geschlecht

Es folgt Tabelle 19 mit Darstellung der Geschlechter im Gruppenvergleich.

| Geschlecht | Gesamtstichprobe | Gruppe | | | |
|--------------|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | n=109 | 1 n=27 | 2 n=15 | 3 n=31 | 4 n=12 |
| Männlich (%) | 29,4 | 25,9 | 26,7 | 25,8 | 16,7 |
| Weiblich (%) | 70,6 | 74,1 | 73,3 | 74,2 | 83,3 |

Tabelle 19 Geschlecht im Gruppenvergleich

Insgesamt überwiegt deutlich das weibliche Geschlecht. Bei den entsprechend der Ergebnisse der Tests gebildeten Gruppen verhielt sich die Geschlechterverteilung wie im gesamten Kollektiv (Exakttest nach Fisher $p=0,952$).

Alter

Tabelle 20 zeigt das Alter bei aufgetretener UAW im Gruppenvergleich.

| Gruppe | Gesamtstichprobe | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------------------|------------------|------|-------|-------|-------|
| Auswertung | n=109 | n=27 | n=15 | n=31 | n=12 |
| Mittelwert (Jahre) | 44,1 | 38,8 | 43,7 | 47,0 | 47,7 |
| Median (Jahre) | 47 | 31,0 | 53,0 | 52 | 57,5 |
| Range (Jahre) | 2-80 | 2-73 | 18-77 | 16-80 | 18-75 |

Tabelle 20 Alter bei aufgetretener UAW

Das Patientenalter betrug zwischen zwei und 80 Jahren. Aufgrund der sehr jungen Patientin in Gruppe 1 mit einem Alter von nur 2 Jahren ist der Mittelwert niedriger im Vergleich zu den anderen Gruppen. Auch der Median dieser Gruppe ist mit 31 Jahren deutlich niedriger als in den anderen Gruppen. Es gab keine signifikanten Altersunterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,379$). Die Post-hoc-Tests zeigen keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf das Alter. Die Voraussetzung der Homoskedastizität ist erfüllt, die Normalverteilung nur teilweise.

Zeitintervall zwischen aufgetretener UAW und Hauttests

Es zeigte sich, dass Patienten mit positiver Sofortreaktion im Hauttest deutlich früher nach der Überempfindlichkeitsreaktion zur Diagnostik vorstellig geworden waren (durchschnittlich 19,7 Monate und Medianwert 4 Monate).

Dagegen lagen bei Gruppe 2 im Durchschnitt 43,1 Monate zwischen der aufgetretenen UAW und dem Zeitpunkt des Hauttests, der Medianwert dagegen bei 3 Monaten.

Der Tabelle 21 zeigt die Zeitintervalle zwischen aufgetretener UAW und Hauttests im Gruppenvergleich.

| Gruppen | 1 n=27 | 2 n=15 | 3 n=31 | 4 n=12 | 5 n=21 |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Ergebnis (In Monaten) | | | | | |
| Mittelwert | 19,7 | 43,1 | 13,4 | 3,25 | 12,76 |
| Median | 4 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| Range (Monate) | 0-219 | 1-314 | 1-181 | 1-8 | 0-93 |
| „0“ bedeutet weniger als ein Monat | | | | | |

Tabelle 21 Zeitintervall zwischen UAW und Hauttest bei den verschiedenen Gruppen

Gruppe 3 zeigt einen Mittelwert von 13,4 Monaten auf, der Median liegt bei 3 Monaten.

3,25 Monate vergingen bei Gruppe 4 zwischen aufgetretener UAW und klinischen Hauttests, der Medianwert lag bei 3 Monaten.

Zeitintervall zwischen aufgetretener UAW und In-vitro-Untersuchung

- Für die 70 Patienten, bei denen eine in-vitro-Diagnostik durchgeführt worden war, ergibt sich ein Mittelwert von 21,46 Monaten, der zwischen der aufgetretenen UAW und der Labordiagnostik vergangen war. Dabei zeigt sich eine Spannbreite von weniger als einem Monat bis hin zu 314 Monaten (26,2 Jahre). Die Hälfte der Patienten kam 3 Monate nach der Überempfindlichkeitsreaktion zur In-vitro-Testung.

Es wurden in dieser Doktorarbeit 10 Patienten erfasst, bei welchen sowohl mindestens eine Soforttypreaktionen im Hauttest vorlag als auch eine Untersuchung des spezifischen IgE-Wertes. Das durchschnittliche Zeitintervall, also der Mittelwert zwischen aufgetretener UAW und Labordiagnostik,

betrug bei diesen Patienten 3,7 Monate. Für diese 10 Patienten zeigte sich kein Zusammenhang zwischen diesen diagnostischen Untersuchungen.

Die Ergebnisse der beiden Testverfahren in Relation zum Zeitintervall zwischen ursprünglicher Überempfindlichkeitsreaktion und Diagnostik zeigt Tabelle 22.

| Pat. Nr. | Anamnestischer Schweregrad der Soforttypreaktion | Hauttestreaktion vom Soforttyp (Angabe der Schwellenkonzentration) | Reaktion im Provokationstest | sgE (kU/ml) | Dauer zwischen UAW und Laboruntersuchung (in Monaten) |
|----------|--|--|------------------------------|-------------|---|
| 1 | SGI | Keine Reaktion (k.R.) | ∅ | 0,02 | 5 |
| 2 | SGIII | i.c. 1mg/ml Ampicillin 100mg/ml Cefuroxim | n.d. | 0,04 | 0 |
| 3 | SGI | k.R. | n.d. | 0,04 | 2 |
| 8 | SGII | k.R. | n.d. | 0,03 | 37 |
| 12 | SGIII | i.c. 1mg/ml Ampicillin i.c. 0,005Mega I.E./ml Benzylpenicillin | n.d. | 3,82 | 13 |
| 14 | SGIII | k.R. | n.d. | 0,0 | 1 |
| 15 | SGII | 0,1mg/ml Cefuroxim | n.d. | <0,1 | 3 |
| 25 | SGI | k.R. | ∅ | 0,01 | 4 |
| 29 | SGI | i.c. 1mg/ml Ampicillin 0,5 Mega I.E./ml Benzylpenicillin i.c. 1mg/ml Amoxicillin 2µg/µl Cefuroxim | n.d. | <0,1 | 2 |
| 30 | SGIII | k.R. | 1500mg Cefuroxim | <0,01 | 2 |
| 35 | SGIII | k.R. | 500mg Cefuroxim | 0,01 | 4 |
| 37 | SGI | k.R. | ∅ | 0,02 | 189 |
| 39 | SGI | k.R. | ∅ | 0,14 | 3 |
| 42 | SGI | i.c. 1mg/ml Ampicillin i.c. 0,005 Mega I.E./ml Benzylpenicillin | n.d. | 0,13 | 8 |
| 48 | SGIII | k.R. | n.d. | 0,01 | 1 |
| 56 | SGI | k.R. | n.d. | 0,03 | 15 |
| 58 | SGIII | i.c. 1mg/ml Ampicillin 0.05 Mega I.E./ml Benzylpenicillin 10mg/ml Amoxicillin | n.d. | 0,04 | 2 |
| 59 | SGIII | k.R. | ∅ | 0,0 | 2 |

| | | | | | |
|-----|-------|---|---------------------|------|-----|
| 61 | SGI | k.R. | ∅ | 0,01 | 6 |
| 62 | SGI | i.c. 0,005 Mega I.E./ml | n.d. | 0,01 | 231 |
| 63 | SGIII | k.R. | ∅ | 0,05 | 4 |
| 72 | SGI | k.R. | Cefuroxim (100%) | 0,01 | 4 |
| 79 | SGIII | k.R. | n.d. | 0,0 | 89 |
| 81 | SGIV | i.c. 1mg/ml Ampicillin i.c. 0,005 Mega I.E./ml Benzylpenicillin i.c. 1mg/ml Amoxicillin 100mg/ml Cefuroxim | n.d. | 0,01 | 2 |
| 82 | SGI | i.c. 1mg/ml Amoxicillin | n.d. | 0,02 | 67 |
| 90 | SGIV | i.c. 0,005 Mega I.E./ml Benzylpenicillin | n.d. | 0,1 | 4 |
| 93 | SGI | k.R. | ∅ | 0,01 | 4 |
| 103 | SGI | 500mg Cefuroxim | n.d. | 0,37 | 4 |

Tabelle 22 Anamnestische Soforttypreaktion in Zusammenhang mit Testergebnissen und zeitlichem Abstand zur aufgetretenen UAW

Legende: Pat.Nr., Patientnummer; SG: Anamnestischer Schweregrad der Soforttypreaktion; *slgE*, spezifische IgE-Antikörper gegen das Beta-Laktam-Antibiotikum; ⊕, positiv; ∅, negativ; n.d., nicht durchgeführt

Zeitintervall zwischen aufgetretener UAW und oraler Provokationstestung

- Bei 46 Patienten wurde eine orale Provokationstestung durchgeführt. Die 12 Patienten, bei denen eine Reaktion im Provokationstest auftrat, waren im Durchschnitt bereits früher nach der ursprünglichen Unverträglichkeitsreaktion vorstellig geworden
- (Mittelwert: 5,75 Monate, Range 2 – 14 Monate, Median 5 Monate) als die 31 Patienten, bei denen die Provokationstestung negativ verlief (Mittelwert: 17,29 Monate, Range 1-191 Monate, Median 3 Monate)

Zeitintervall zwischen Hauttests und Provokationstestung:

- Bei den 46 Patienten, die an einem oralen Provokationstest teilnahmen, war dieser im Durchschnitt 3,05 Monate nach den Hauttestungen vorgenommen worden (Range <1 Monate-10 Monate, Median 2 Monate).

Zeitintervall zwischen In-vitro-Tests und Provokationstestung:

- Bei 7 der 12 in der oralen Provokationstestung positiv getesteten Patienten (53,8%), deren bei denen eine Allergie durch Provokationstestung gesichert wurde, war davor eine Laboruntersuchung auf Beta-Laktam-spezifische IgE-Antikörper durchgeführt worden. Nur

drei der sieben Patienten hatten während der Provokationstestung eine Soforttypreaktion. Bei keinem Patienten zeigte sich ein Beta-Laktam-Antibiotika-spezifischer IgE-Wert als erhöht.

4.5 Abschließende Diagnose

Zusammengefasst wurde bei 54 Patienten eine Allergie auf ein Beta-Laktam-Antibiotikum gesichert. Dies sind 49,5 Prozent der Gesamtstichprobe von 109 Patienten. Diese Zahl setzt sich zusammen aus 42 positiven Hauttestungen und 12 positiven Provokationstestungen. Bei den Hauttestungen reagierten 27 der 42 Patienten mit einer Soforttypreaktion, 15 Patienten mit einer Spättypreaktion. Bei der Provokationstestung reagierten sieben Patienten mit einer Spätreaktion, drei Patienten mit einer Sofortreaktion. Zwei Patienten zeigten ausschließlich subjektive Symptome. 31 Patienten zeigten negative Reaktion sowohl bei dem Hauttest als auch bei der Provokationstestung und wurden somit als nicht-allergisch auf Beta-Laktam-Antibiotika diagnostiziert.

Zusätzlich ergaben die klinischen Tests 7 positive Ergebnisse bei der Untersuchung alternativer Auslöser. Gerechnet auf die Gesamtstichprobe sind es 6,4 Prozent der Patienten.

Bei einem Patienten waren die gesamten Untersuchungsergebnisse aufgrund einer generalisierten Urticaria nicht verwertbar, bei zwei Patienten die Ergebnisse nicht bekannt.

Somit verbleiben 45 Patienten, die eine UAW erlebten, jedoch keine Diagnose im Zuge der klinischen Untersuchungen erhielten. Bei 17 Patienten (17,8%) finden sich als Gründe der Beta-Laktam-Zufuhr in der Anamnese Hinweise zu Infekten der oberen oder unteren Atemwege, einer Tonsillitis oder Infekten ohne genauere Angaben. Hier könnte von einer Infekt-assoziierten Reaktion ausgegangen werden. Bei 6 Patienten (13,3%) findet sich als einzige Auffälligkeit eine bestätigte Kontaktsensibilität. Ein möglicher Erklärungsversuch für die aufgetretenen Symptome könnte hier beispielsweise eine Kontaktreaktion mit einem verwendeten Duschgel sein. Für 22 Patienten (48,8%) findet sich keinerlei Erklärung für erlebte UAW. Eine mögliche Ursache bleibt somit unklar.

94 von 109 Patienten (86,2%) erhielten nach Abschluss der klinischen Untersuchungen einen Allergiepass. Auch Patienten, die durchwegs negative Ergebnisse während der Diagnostik zeigten und als nicht-allergisch eingestuft wurden, erhielten einen Allergiepass mit dem Vermerk, welche Untersuchungen durchgeführt wurden und dass eine allergische Reaktion nicht gesichert werden konnte, womit differenzialdiagnostisch von einer Infekt-assoziierten Reaktion ausgegangen werden müsse.

5 Diskussion

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der allgemeinen deskriptiven Auswertung diskutiert und in Relation zu Kohorten aus vergleichbaren Untersuchungen gebracht.

5.1 Patienten

Geschlecht

Es zeigt sich für den untersuchten Zeitraum ein Patientenkollektiv, das aus überwiegend Frauen (77 Frauen, 32 Männer, Verhältnis weiblich zu männlich 2,41: 1) bestand. Nicht nur, weil Frauen häufiger die Selbstdiagnose „Beta-Laktam-Allergie“ aufstellen (69), sondern auch, weil tatsächlich bestehende Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Beta-Laktame eine Präferenz zulasten des weiblichen Geschlechts zeigen (60, 69, 70).

Es lässt sich die höhere Fallzahl der Frauen zum Teil auch dadurch erklären, dass diese bei gesundheitlichen Problemen häufiger als Männer bei einem Arzt vorstellig werden (60). Zudem lässt sich, angesichts der größeren Prozentzahl an positiven Resultaten bei den Frauen, erneut der Risikofaktor „weibliches Geschlecht“ zumindest vermuten. Frauen werden nachgewiesenermaßen häufiger mit Antibiotika behandelt als Männer (71). Diese vermehrte Exposition könnte ein weiterer Grund für die höhere Prävalenz von Frauen bezüglich Antibiotika-Allergien sein (71)(72). Die weiteren Ursachen, wie unter anderem biologische oder biochemische Faktoren sollten Gegenstand weiterer Forschungsanstrengungen sein.

Alter

Die Hypothese, dass das Alter und positive Testergebnisse in Abhängigkeit zueinanderstehen, wird aufgrund der hier durchgeführten Untersuchung nicht unterstützt. Aus anderen Studien ist bekannt, dass sich mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit einer Beta-Laktam-Allergie erhöht (70). Das liegt einerseits an den damit einhergehenden Veränderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (73), sowie der Funktion und Reagibilität des Immunsystems (38). Zudem spielt auch eine erhöhte Medikamentenexposition infolge einer beispielsweise nicht adäquaten Verschreibung möglicherweise mit zeitgleicher Einnahme einer Vielzahl von anderen Medikamente eine Rolle (73, 74). Nachdem eine Sensibilisierung nur entstehen kann, wenn bereits eine Exposition gegenüber dem Allergen erfolgt ist und mit zunehmendem Lebensalter wahrscheinlicher wird, dass ein Patient bereits ein- oder mehrmalig mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum behandelt wurde (75) und somit eine Sensibilisierung erfolgen konnte, ist somit in höherem Lebensalter mit einer höheren Prävalenz von Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Beta-Laktam-Antibiotika zu rechnen. Für die stattfindende Sensibilisierung, die dann in eine Beta-Laktam-Allergie münden kann, kann ein einziger

dieser Faktoren verantwortlich sein oder auch mehrere dieser Variablen in Kombination. Dieses Phänomen wird mit den Begriffen „Summation“ oder auch „Augmentation“ beschrieben (76). Aufgrund des demographischen Wandels mit der zunehmenden Zahl älterer Menschen sollten die genauen Hintergründe der steigenden Anzahl an Beta-Laktam-Allergien im höheren Lebensalter in weiteren Studien unbedingt genauer erforscht werden.

Dauermedikation

Dauermedikation könnte zum einen eine unterdrückende Wirkung auf Testreaktionen (Hauttest, Provokationstest) haben, beispielsweise Immunsuppressiva oder Kortikosteroide. Nachdem versucht wurde, solche Medikamente vor Testung abzusetzen, waren entsprechende ungünstige Effekte in der hier untersuchten Kohorte nicht zu beobachten.

Ein anderer Aspekt könnte sein, dass Arzneimittel ein höheres Risiko für schwerere Soforttyp-Reaktionen vor allem im Provokationstest haben. Hierfür wären beispielsweise ACE-Hemmer, Betablocker oder auch Acetylsalicylsäure zu nennen (62). Bei Patienten mit Betablocker-Medikation treten häufiger und in schwererer Verlaufsform allergische Reaktionen bei Allergenexposition auf (77). Zudem verstärken Betablocker die pulmonalen, kardiovaskulären und dermatologischen Auswirkungen auf die entsprechenden Organe. Darüber hinaus erhöhen sie die Sterblichkeit bei Anaphylaxie (77). Auch hier ist anzumerken, dass wegen dieses möglichen Effekts derartige Medikamente in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie möglichst vor Provokationstestung abgesetzt bzw. die Patienten aufgrund einer möglichen Risikoerhöhung keinem Provokationstest unterzogen wurden. Dies gilt allerdings nur für Patienten mit mutmaßlicher allergischen Soforttyp-Reaktion in der Vorgeschichte. Bei Patienten mit Exanthenen dürfen auch während der Provokationstestung Betablocker oder ACE-Hemmer weiter angewendet werden. Die Hälfte der Gruppe der Patienten mit positivem Resultat bei der Provokationstestung hatten zeitgleich zur aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkung Betablocker ein. Betablocker stehen lange schon im Verdacht, ein Risikofaktor für unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu sein.

Für die Dauermedikation per se lassen sich zusammenfassend keine Zusammenhänge mit den Testergebnissen erkennen.

Art der medizinischen Versorgung bei Auftreten der UAW

Bei einem Drittel der Patienten war aufgrund des Schweregrads der allergischen Reaktion ein Notarzteinsatz und/oder eine stationäre Aufnahme notwendig. Budnitz et al. stellte in einer US- Studie fest, dass bei einem Alter über 65 Jahren die Notwendigkeit eines Notarzteinsatzes aufgrund einer UAW um 2,4-fach höher war als bei jüngeren Patienten. Die vorgenommene Unterteilung nach

Schweregrad kann als Orientierungshilfe auf dem Weg zu einer tatsächlich bestätigten Diagnose dienen. (6, 78)

Indikationen für das Beta-Laktam-Antibiotikum

25 Patienten (23%) geben eine Infektion im Bereich des Mund-Nasen-Rachenraums als Indikation für die Antibiotikumtherapie an. Dies deckt sich mit dem in Punkt 5.1.6. beschriebenen Faktum, dass HNO-Ärzte mit am häufigsten Beta-Laktam-Antibiotika verordnen. Bei 66 Patienten (60,6%) war es nicht möglich, den exakten Grund für die Einnahme zu eruieren (Angabe „andere“, „Infekt ohne genaue Angabe“, „nicht bekannt“). Das lässt sich darauf zurückführen, dass Patienten oft selbst unwissend über die bestehende Krankheit sind (4) (s. Punkt 1.5.1. Anamnese).

Verdächtige Auslöser kutaner Arzneimittelreaktion

Zu den medizinischen Fachrichtungen, die ebenfalls sehr häufig Beta-Laktam-Antibiotika verordnen, gehören Hausärzte, Urologen, HNO-Ärzte und Kinderärzte (79). Bei diesen befinden sich Cephalosporine der zweiten Generation sowie Penicilline auf den obersten Rangplätzen. Dabei ist Amoxicillin das am häufigsten verordnete Beta-Laktam-Antibiotikum, dicht gefolgt von Cefuroxim, welches eigentlich nur als Reserveantibiotikum angewendet werden sollte (80). Dies ist vermutlich ein Grund dafür, weshalb Amoxicillin und Cefuroxim auch in dieser Studie die höchsten Prozentwerte als Auslöser kutaner Arzneimittelreaktionen aufweisen.

Dauer der Medikamentenexposition vor Auftreten der Symptomatik

36 Patienten (33%) waren lediglich einen Tag gegenüber den besagten Antibiotika exponiert, bis sich Symptome einer UAW zeigten. Sofern es sich um eine allergische Reaktion gehandelt hatte, ist dabei anzunehmen, dass bereits eine vorhergehende Sensibilisierung gegen das eingenommene Beta-Laktam-Antibiotikum stattgefunden haben muss. Aufgrund der Anamnese ergibt sich hierbei eher der Verdacht einer Soforttyp-Reaktion.

Wenn Beschwerden erst nach einigen Tagen bis hin zu zwei Wochen nach Beginn der Einnahme bis nach Absetzen auftraten, besteht dagegen eher der Verdacht einer Spättyp-Reaktion. Zu dieser Gruppe gehören 56 Patienten (51,4%). Differenzialdiagnostisch ist bei einer erst nach mehrtägiger Anwendung eines Antibiotikums aufgetretenen Überempfindlichkeitsreaktion auch daran zu denken, dass sich eine Sofort-Typ-Sensibilisierung erst während der Einnahme vollzogen hat und im Laufe der weiteren Einnahme klinisch apparent wird. Umgekehrt kann auch bei vorbestehender Sensibilisierung vom Spättyp eine Überempfindlichkeitsreaktion bereits in den ersten Tagen oder sogar Stunden nach Einnahmebeginn auftreten. Von daher ist der zeitliche Ablauf einer anamnestischen Reaktion nur ein Indiz für den möglichen Pathomechanismus.

Darreichungsform

Die Mehrheit der Patienten (80,7%) nahm das Beta-Laktam-Antibiotikum oral ein. Nur 16,5 Prozent erhielten das Antibiotikum intravenös verabreicht, zumeist als perioperative Prophylaxe. Bei einer intravenösen Gabe eines Beta-Laktam-Antibiotikums zeigt sich bei zwei Patienten (Nr.81 und Nr. 90) eine gefährliche Soforttypreaktion vom Schweregrad IV. Laut Literatur ist das Risiko der Entwicklung einer Allergie bei einer parenteralen Verabreichung besonders erhöht (81).

Art der anamnestischen Reaktion

Bei 66 Patienten wurde die UAW anhand der anamnestisch angegebenen Symptome einer Spättyp-Reaktion zugeordnet, die übrigen 43 Patienten einer Soforttyp-Reaktion. Im Vergleich damit zeigten die Ergebnisse der Diagnostik, Hauttests und Provokationstestung zusammengerechnet bei 54 Patienten auffällige Reaktionen.

Die Deckung von angegebenen Spättypsymptomen in der Anamnese mit einer diagnostizierten Beta-Laktam-Allergie des Spättyps gelingt in dieser Doktorarbeit zu 100 Prozent.

Jedoch muss bezugnehmend auf die Einteilung der Reaktion nach Sofort- und Spättyp erwähnt werden, dass in Einzelfällen die Symptome basierend auf den Angaben im Anamnesebogen nicht eindeutig zugeordnet werden konnten. Auch die berichteten Zeitfenster zwischen Exposition und Auftreten der Symptome konnten nur als unsichere Hinweise dienen. So kann sich beispielsweise innerhalb von sieben Tagen, ätiologisch sowohl eine Soforttypreaktion abgespielt haben nach Einnahme von zwei bis drei Dosen als auch eine Spättypreaktion als Folge der Einnahme einer einzigen Dosis. Dadurch lässt sich auch erklären, weshalb die Übereinstimmung bei einem Verdacht auf eine Soforttypallergie anhand der Anamnese mit einer tatsächlich diagnostizierte Beta-Laktam-Allergie vom Soforttyp bei 66,7 Prozent liegt. Die Quintessenz daraus ist, dass die Angaben im Anamnesebogen lediglich als Orientierungshilfe für weitere klinische Untersuchungen dienen sollten.

5.2 Alternative Auslöser

Es stellt sich die Frage, was ein möglicher alternativer Auslöser einer unerwünschten allergischen Reaktion sein könnte bei denjenigen Patienten, die bei den Hauttests und/oder bei der Provokationstestung durchwegs negative Resultate zeigten und als nicht allergisch gegen Beta-Laktam-Antibiotika diagnostiziert wurden. Grundsätzlich werden an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie Provokationstests nur innerhalb eines Zeitfensters von maximal 12 Monaten nach der ursprünglichen Reaktion vorgenommen. Hintergrund dafür ist die Befürchtung, dass es mit fortschreitender Zeit zwischen Tests und anamnestischer Überempfindlichkeitsreaktion zu einem Abklingen der Reaktionslage kommen könnte, sodass Tests negativ verlaufen. Die Reexposition im

Rahmen der Provokationstests könnte aber als Booster wirken und den Patienten resensibilisieren, der dann außerhalb der klinischen Überwachung im Falle einer neuerlichen Behandlung mit dem betreffenden Antibiotikum auch erneut eine Überempfindlichkeitsreaktion erleidet. Dieser Zeitraum von 12 Monaten wurde pragmatisch festgelegt und könnte im Einzelfall durchaus kürzer sein. Das würde bedeuten, dass Patienten viel früher ihre Sensibilisierung wieder verlieren und dann mit späteren Tests nicht mehr korrekt diagnostiziert werden können.

Dem GRAM-Report (Global Research on Antimicrobial Resistance) zufolge wurden 2019 1,27 Millionen Todesfälle weltweit durch Antibiotika-Resistenzen verursacht (82). Antibiotika-Resistenzen sind nun eine der globalen Haupttodesursachen (83, 84). Deshalb ist es so wichtig, den Patienten plausible Erklärungen für die aufgetretene UAW zu geben, damit diese nicht zukünftig unbegründet Beta-Laktam-Antibiotika meiden.

Weitergehende Untersuchungen ergaben bei insgesamt 7 Patienten eine Allergie auf ein anderes Medikament. Hierbei handelt es sich um Clindamycin (2 Patienten), Metamizol (2 Patienten), Clarithromycin (2 Patienten) und Atracurium.

Für Muskelrelaxantien gibt es Hinweise, dass diese falsch positive Ergebnisse bei der Allergiediagnostik auslösen können (85, 86). Andererseits gibt es Beschreibungen von Patientenfällen (87, 88), bei welchen starke allergische Reaktionen bei Gabe von Atracurium auftraten. Deshalb wurde auch der Patient in dieser Auswertung zusammenfassend als allergisch auf Atracurium eingestuft und diesem Patienten ein entsprechender Allergiepass ausgestellt.

Wird trotz Auftretens einer UAW keine Allergie auf ein anderes verdächtiges Medikament festgestellt, müssen andere Faktoren identifiziert werden, die zu der aufgetretenen mutmaßlichen Überempfindlichkeitsreaktion geführt bzw. beigetragen haben könnten. Die Risikofaktoren für die Entstehung unerwünschter Arzneimittelwirkungen sind vielfältig. Einerseits stehen gerade bei Spättyp-Reaktionen bestehende chronische Infektionserkrankungen wie beispielsweise HIV in Verdacht (89). Andererseits spielen auch pharmakotherapeutische Faktoren wie Ko-Medikation eine Rolle. Aber auch das Alter und das Geschlecht werden mit einer Beta-Laktam-Allergie assoziiert (38, 89).

Weniger ein Risikofaktor als eine Erschwernis bei der Diagnostik ist die Atopie. Einerseits können Atopiker häufig unspezifisch im Hauttest positiv reagieren und bei Nicht-Atopikern fällt vermutlich die Hauttestreaktivität bei Soforttyp-Ablesung bald ab, wenngleich die Patienten eigentlich allergisch reagiert haben. In dieser Doktorarbeit konnte kein Zusammenhang zwischen Atopie und positiven oder negativen Testresultaten im Hauttest bewiesen werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit vielen anderen Studien, die berichten, dass die Fallzahl einer Beta-Laktam-Allergie im Patientenpool mit Atopie nicht erhöht ist (90, 91).

Eine alternative Erklärung für eine aufgetretene UAW vom Spättyp kann auch eine Kontaktsensibilisierung sein. Es könnte also sein, dass Patienten mit einer (un-)bekannten/ignorierten Kontaktallergie statt auf das eingenommene Beta-Laktam-Antibiotikum in Wirklichkeit beispielsweise tatsächlich auf einen Duftstoff in einem Duschgel oder einem Massageöl allergisch reagiert hatten. Bei 15,6 Prozent der untersuchten Patienten (n=17) bestand eine klinisch bestätigte Kontaktsensibilisierung. Diese Kontaktallergien waren aber allen 17 Patienten bereits vor der Vorstellung in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München bekannt und in deren Allergieausweis vermerkt. Die Tatsache, dass eine Kontaktsensibilisierung bereits früher festgestellt wurde, heißt nicht unbedingt, dass sie nicht Ursache für eine spätere Überempfindlichkeitsreaktion ist. Viele, gerade ältere Patienten, sind mit dem Inhalt ihrer Allergiepässe oft völlig überfordert und nicht in der Lage, eine wirksame Allergenkenz einzuhalten.

Wenn eine Spättyp-Reaktion nicht in Betracht kam, wurde diesbezüglich keine Untersuchung durchgeführt. Um eine Aussage bezüglich der Kontaktsensibilisierung in Relation zu einer berichteten Überempfindlichkeitsreaktion treffen zu können, wäre es notwendig, dass die Patienten standardmäßig mit einem Epikutantest getestet werden.

5.3 Diagnostik

Im Folgenden werden die Ergebnisse der diagnostischen Untersuchungen diskutiert.

5.3.1 In-vitro-Diagnostik

Die In-vitro-Diagnostik beinhaltete in dieser Studie sowohl die Untersuchung der Allergen-spezifischen IgE-Antikörper als auch der Gesamt-IgE-Konzentration und des Tryptase-Spiegels. Diese Untersuchungen spielen bei Reaktionen vom Soforttyp eine Rolle.

Es können im Rahmen der Gesamtbeurteilung auch spezifische IgE-Werte unter 0,35 kU/l Aussagekraft besitzen, vor allem, wenn diese in einen zeitlichen Kontext gesetzt werden. In dieser Doktorarbeit erfolgte die Konzentration jedoch auf die spezifischen IgE-Werte über 0,35 kU/l. Bei vier Patienten war der Wert des spezifischen IgE über diese Schwelle erhöht. Bei zwei von diesen zeigte sich eine Übereinstimmung zwischen erhöhtem Spiegel und einem positiven Hauttestresultat vom Soforttyp. Das bedeutet, dass diese Blutuntersuchung einen möglichen Beweis für die Allergie einer Beta-Laktam-Allergie des Soforttyps liefern kann.

Die 95. Perzentile des Tryptase-Spiegels liegt bei $\leq 11,4 \mu\text{g/l}$. Nur bei einem Patienten (Nr.8) zeigte sich ein erhöhter Wert mit $16,5 \mu\text{g/l}$. Bei diesem waren jedoch alle Testungen unauffällig.

Im Durchschnitt wurde die In-vitro-Untersuchung 21,5 Monate nach aufgetretener UAW durchgeführt. Das liegt stark über dem empfohlenen Maximalwert von sechs Monaten für die Bestimmung des Gesamt-IgE und spezifischen IgE. Je größer das darüber hinausgehende Zeitintervall bis zur In-vitro-Untersuchung ist, desto schwerer gelingt der Nachweis einer Sensibilisierung und damit eines stattgehabten allergischen Geschehens (92, 93).

Der In-vitro-Untersuchung stehen noch einige Hürden im Weg, bis sie zu einem wirklich verlässlichen diagnostischen Verfahren entwickelt sein wird. Eine davon ist der Mangel an groß angelegten Studien. Die bisher gesammelten Informationen über In-vitro-Untersuchungen stammen bisher von kleinen Studien mit wenigen Patienten, deren Ergebnisse oft nicht in Folgestudien bestätigt werden konnten (94). Zudem stellen auch eine geringe Sensitivität und Genauigkeit mit daraus resultierenden ungenauen Ergebnissen eine Hürde dar, wenngleich aktuell viel Forschungsarbeit hinsichtlich einer zuverlässigeren In-vitro-Diagnostik geleistet wird (95). Bis dahin lassen sich durch sie jedoch wertvolle Zusatzinformationen gewinnen, die im Gesamtbild mit Anamnese und klinischen Tests dann zur korrekten Diagnose führen.

5.3.2 Hauttestungen

Die Prick- und Intrakutantestung sind wichtige Werkzeuge auf dem Weg der diagnostischen Abklärung einer UAW. Mittels dieser klinischen Untersuchung konnte bei 42 Patienten in Zusammenschau mit der Anamnese eine Beta-Laktam-Allergie diagnostiziert werden.

Dabei zeigten sich für Amoxicillin häufiger Spättypreaktionen. Benzylpenicillin und die Gruppe der anderweitigen Beta-Laktame lösten dagegen bevorzugt Soforttypreaktionen aus.

Ausgehend von der Annahme, dass die wichtigste allergene Struktur die in allen Beta-Laktamen vorkommende Ringstruktur ist (96), wurde früher bei einer Allergie gegen ein Betalaktam-Antibiotikum vermutet, dass sich die Allergie gegen sämtliche Betalaktame erstreckt (10). Der heute Stand der Forschung zeigt aber ein viel komplexeres Bild, da mittlerweile verschiedene allergene Kreuzstrukturen identifiziert wurden (10). Somit bedeutet heute eine Allergie gegen ein Beta-Laktam-Antibiotikum nicht mehr zwingend das Verbot aller Betalaktame (97, 98)

Dennoch kann ein Patient auch bei verschiedenen Beta-Laktamen allergisch reagieren. Die gebildeten Antikörper lösen aufgrund der Strukturähnlichkeiten bei mehr als einem Beta-Laktam allergische Reaktionen aus. Dies wird als Kreuzreaktivität bezeichnet (99). Da im Rahmen dieser Doktorarbeit bei mehrfach allergischen Reaktionen in den Akten keine In-vitro-Diagnostik zur Verifizierung von Kreuzreaktivität erhoben werden konnte, wird im Folgenden allgemein von Mehrfachsensibilisierungen gesprochen.

Bei der Auswertung der eigenen Ergebnisse zeigten sich Patienten, die auf mehr als ein Beta-Laktam allergisch reagierten. Es schließt sich eine Abbildung an, die die Mehrfachsensibilisierungen graphisch darstellt.

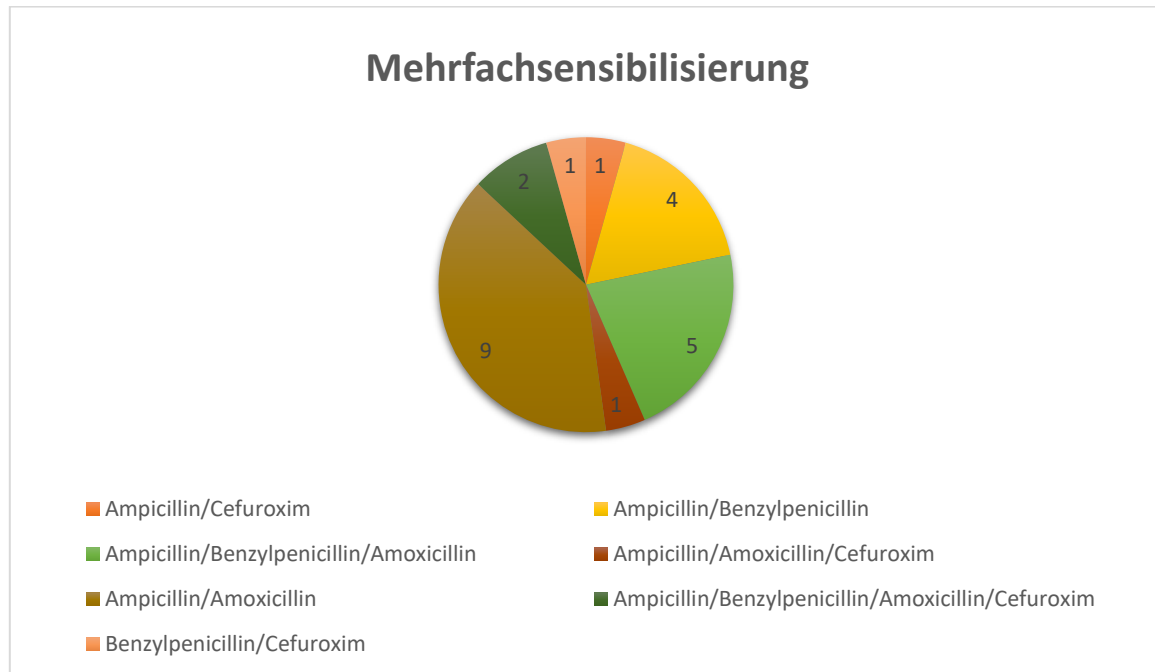


Abbildung 8 Mehrfachsensibilisierung in der Gruppe der Beta-Laktam-Antibiotika

Im Folgenden werden kurz die Mehrfachsensibilisierung im Kontext einer möglichen – in dieser Doktorarbeit jedoch nicht diagnostizierten - Kreuzreaktivität diskutiert.

Da Ampicillin und Amoxicillin der Gruppe der Aminopenicilline angehören, könnte sich die vergleichsweise hohe Anzahl an Patienten ($x=9$) erklären, die sowohl Ampicillin als auch Amoxicillin nicht vertragen.

5 Patienten vertragen weder ein Aminopenicillin noch Benzylpenicillin (Penicillin G). Dagegen reagieren 4 Patienten nur auf Ampicillin und Penicillin G – Amoxicillin wurde in diesen Fällen vertragen. Ein Patient reagierte dennoch sowohl positiv auf Benzylpenicillin als auch auf Cefuroxim. 2 Patienten zeigten sich allergisch gegen alle getesteten Beta-Laktame.

Es schließt sich eine Abbildung an, welche die Wahrscheinlichkeit allergologischer Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Beta-Laktamen darstellt.

Tab. 2: Annahmen zur Wahrscheinlichkeit allergologischer Kreuzreaktionen zwischen den verschiedenen Betalaktamantibiotika*

| geplantes Medikament bekannte Allergie | Penicillin G und V | Amino- penicilline (Ampicillin, Amoxicillin) | Aminocephalo- sporine (Cefalexin, Cefadroxil, Cefaclor) | Cefuroxim, Ceftriaxon | Cefotaxim | Cefodizim | Ceftazidim | Carbapeneme | Aztreonam |
|---|-------------------------|---|---|-----------------------------------|---------------|-----------|------------|--|-----------------------------------|
| Penicillin G und V | | hoch | Daten gering, häufig Aminopenicillinallergie, bei Anamnese auf Penicillin | gering (49) (26) (53) (51) | gering | | | gering (65) (66) (67) (68) (69) (70) (51) | sehr gering (68) (51) (26) |
| Aminopenicillin | mittel (24) (45) | | hoch (50) (26) (51) | | | | | Daten gering | Daten gering |
| Aminocephalosporine | Daten gering | hoch | (47) | Daten gering | | | | | |
| Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefotaxim, Cefodizim | | Daten gering | | hoch (47) | | | | Daten gering | Daten gering |
| Ceftazidim | | | | | | | | | mittel (76) |
| Carbapeneme | Daten gering | | | | | | | Daten gering | Daten gering |
| Aztreonam | | | | | | | | mittel | Daten gering |

*Die Annahmen hierzu beruhen vor allem auf Strukturähnlichkeiten beziehungsweise Strukturunterschieden in der R1-Seitenkette; die publizierten Daten sind gering oder fehlend.

Abbildung 9 Annahmen zur Wahrscheinlichkeit allergologischer Kreuzreaktionen zwischen den Beta-Laktam-Antibiotika(105)

Es wurden bereits viele Studien veröffentlicht, welche die Wahrscheinlichkeit allergologischer Kreuzreaktionen untersuchten. (97) (98) (100) (101, 102).

Allgemein lässt sich formulieren, dass selbst dann die Gabe eines Beta-Laktam-Antibiotikums bevorzugt werden sollte, wenn eine tatsächliche Allergie gegen ein anderes aus der Gruppe der Beta-Laktame besteht.(102)

Orale Provokationstestung

Leitlinien-konform soll die orale Provokationstestung als Goldstandard erst am Ende aller diagnostischen Untersuchungsmöglichkeiten durchgeführt werden. Ausnahmen können bestehen bei Kindern mit milden Spättyp-Reaktionen in der Vorgeschichte; hier wird sogar aktuell diskutiert, ob bei diesen die Hauttestungen nicht übersprungen und direkt eine orale Provokationstestung umgesetzt werden sollte (35, 40, 42, 103, 104). Diese Überlegung wird angestellt trotz der oft wenig präzisen Aussagen der Eltern, aufgrund derer oft nicht sicher eingeschätzt werden kann, ob es sich bei den beschriebenen Symptomen um die einer Soforttyp- oder Spättypreaktion handelt (35). Einerseits wird dieser Paradigmenwechsel vorgeschlagen, weil Kinder Hauttestungen, vor allem die sensitiveren, aber schmerzhaften Intradermaltests weitaus weniger tolerieren als Erwachsene (105). Zudem weisen Kinder unterschiedliche Hautdicken auf, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert (35). Andererseits wird davon ausgegangen, dass bei Kindern nicht die gleichen kardiovaskulären Risikofaktoren bestehen wie bei Erwachsenen, weshalb die risikoreichere Provokationstestung sofort durchgeführt werden könnte (40). Bei erwachsenen Patienten dagegen bestehen dagegen klare

Empfehlungen zum standardisierten Vorgehen, bei welchem zunächst Hauttestungen und gegebenenfalls eine In-vitro-Diagnostik vorgenommen werden (4, 106). Nur wenn die Hauttests unauffällig sind, schließt sich eine orale Provokationstestung an. Aus ethischen Gründen lehnen alle Autoren verschiedener Leitlinien und Artikel eine orale Provokationstestung mit Beta-Laktam-Antibiotika bei positivem Hauttest ab.

Die Leitlinie „Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel“ sieht die Hauptaufgabe der oralen Provokationstestung darin, den verdächtigen Auslöser einer Arzneimittelüberempfindlichkeit korrekt zu identifizieren, falls dies durch die vorhergehenden diagnostischen Mittel nicht erreichbar war (4). Dagegen führt die Joint Task Force on Practice Parameters diese Diagnostik gerade dann durch, wenn man davon ausgehen kann, dass der Patient nicht auf das verdächtige Medikament reagieren wird und somit die Verträglichkeit demonstriert wird (107). Auch die British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) wendet die Provokationstestung primär unter dieser Prämisse an. Sekundär sieht sie in der Provokationstestung aber auch den Nutzen, mit dieser Testung die Allergie auf ein verdächtiges Medikament zu bestätigen (108). Das European Network for Drug Allergy (ENDA) greift diesen Gedanken ebenfalls auf und sieht in der Provokationstestung ein Mittel, Arzneimittelallergien auszuschließen oder zu verifizieren (109).

Richtet man den Fokus auf die Ergebnisse der Provokationstestung, werden Zahlenunterschiede hinsichtlich positiver Ergebnisse nach negativen Hauttestungen ersichtlich. Diese ergeben sich aufgrund verschiedener Aspekte. Einer davon ist das unterschiedliche Vorgehen bei der Provokationstestung in verschiedenen Testzentren (110–115). Manche Mediziner, die eine mögliche Resensibilisierung auf das verdächtige Medikament in Betracht ziehen, verabreichen lediglich eine Einmaldosis bei der Provokationstestung. Andere hingegen provozieren mit einer Tagesdosis über zwei bis mehrere Tage. Ein weiterer Gesichtspunkt ist, dass immer wieder neue Beta-Laktam-Antibiotika auf den Markt gebracht werden, welche unterschiedlich eingenommen werden müssen (63) und für die noch kein Standardvorgehen in der diagnostischen Untersuchung besteht (109). In aller Regel wird man hier analog zum Vorgehen mit etablierten Beta-Laktam-Antibiotika vorgehen und sich bei Provokationstests an der üblichen Einmaldosis oder Tagesdosis orientieren und bei Hauttest vergleichbare Konzentrationen wählen, wie bei herkömmlichen Penicillinen oder Cephalosporinen. Auch die Darreichungsform bei der Provokationstestung modifiziert vermutlich die Reaktionsrate. Bei einer Studie, bei der Patienten ausschließlich Penicillin V in oraler Form verabreicht bekamen, ergab sich eine Reaktionsrate von null Prozent (116). Im Vergleich dazu zeigte sich bei Untersuchungen über Provokationstests mittels intravenöser Gabe von Beta-Laktam-Antibiotika bei 16 Prozent der Patienten ein positives Ergebnis nach negativem Hauttestbefund (117). Bei Provokationstests mittel intramuskulärer Gabe von Penicillin mit zeitgleich oraler Verabreichung von Amoxicillin wurden bei 5 Prozent der Patienten positive Befunde diagnostiziert (118).

Grundsätzlich hat das Ergebnis der Provokationstestung einen hohen prädiktiven Wert. Ein negatives Resultat bei der Provokationstestung schließt eine mögliche zukünftige Reaktion auf das verdächtige Medikament jedoch nicht vollständig aus. Beispielsweise kann die Abwesenheit von entscheidenden Co-Faktoren, wie einer viralen Infektion oder Entzündungskrankheiten, wie latentes Asthma, bewirken, dass das Testergebnis falsch negativ ausfällt (109). Auch eine bewirkte Toleranzinduktion während der Testung (110), ein stattgehabter Verlust der Sensibilisierung (110) sowie fehlende Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind eine mögliche Erklärung (111). Die berichteten allergischen Reaktionen, die trotz negativem Resultat aufgetreten sind, waren in ihrem Verlauf mild (4, 115) und nicht lebensbedrohlich (116, 119). Eine Resensibilisierung tritt selten auf (120).

5.3.3 Prädiktiver Wert negativer Pricktests

Gegenstand dieser Studie war auch die Beantwortung der Frage, wie viele Patienten mittels Hauttestung korrekt identifiziert wurden. Dabei ist ein positives Ergebnis nur begrenzt verifizierbar, da diese Patienten auch aus ethischen Gründen in der Regel keiner Provokationstestung mehr zugeteilt werden dürfen (121).

Für diejenigen, die bei unauffälligen Haut- und ggf. In-vitro-Tests anschließend noch mittels Provokationstestung untersucht wurden, konnte ein negativer prädiktiver Wert von 72,1 Prozent berechnet werden. Das bedeutet, dass sieben von zehn Patienten mit dem Hauttest korrekt diagnostiziert wurden. Umgekehrt wurden aber drei von zehn Patienten nicht korrekt diagnostiziert. Das bedeutet, dass trotz unauffälliger Haut- und gegebenenfalls In-vitro-Tests bei Reexposition erneut eine Überempfindlichkeitsreaktion auftrat. Sofern es sich um bedrohliche Reaktionen gehandelt hätte, wäre diese diagnostische Lücke nicht hinnehmbar. Bei der hier untersuchten Kohorte traten allerdings im Wesentlichen milde Reaktionen auf.

In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass für die Auswertung des diagnostischen Instruments „Hauttest“ die Prick- und Intrakutantestung zusammengefasst wurden. In anderen Studien wurde für die Pricktestung eine Spezifität von 70 Prozent nachgewiesen (121). Diese ist dagegen beim Intrakutan-Test geringer (122), dafür ist die Sensitivität höher. Das bedeutet, dass es weniger falsch-negative Resultate bei der Intrakutan-Testung gibt, jedoch dafür mehr falsch-positive Ergebnisse (123, 124).

Entstehen im Zusammenhang mit der Anamnese und der In-vitro-Untersuchung Zweifel am klinischen Ergebnis der Hauttestungen, so ergibt sich mit dem Wissen über mögliche falsch-negative Ergebnisse die Indikation für eine orale Provokationstestung.

5.4 Zeitintervalle im Gruppenvergleich

Es ist bekannt, dass das Zeitintervall, welches zwischen aufgetretener UAW und den klinischen Tests vergeht, einen Einfluss auf die Testresultate hat. Je größer dieses ist, desto schwieriger wird der Nachweis einer Sensibilisierung (48, 125). Eine zeitnahe Testung erhöht die Wahrscheinlichkeit der Feststellung einer Beta-Laktam-Allergie signifikant (103). T.J. Sullivan et al. haben den Einfluss der Zeitspanne bei Hauttests untersucht. Es wird beschrieben, dass nach einer Zeitdauer von sieben bis zwölf Monaten 93 Prozent der Patienten positiv bei den Hauttests reagierten und nur 22 Prozent noch positiv nach zehn oder mehr Jahren waren (126). Pro vergangenem Jahr zwischen UAW und allergologischer Diagnostik können zehn Prozent weniger positive allergische Reaktionen bei der Testung provoziert werden (127). Diese Zahlen verdankt man Studien an Patienten, die ursprünglich positiv reagierten und über Jahre hinweg beobachtet wurden. 80 bis 100 Prozent der Patienten werden nach 10 Jahren durchschnittlich dann negativ getestet (39, 126–128). Dies liegt daran, dass die Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper mit der Zeit abfällt und sie auch verschwinden können, umso eher, wenn der Patient keine atopische Veranlagung hat (39). Daraus resultieren dann auch unauffällige In-vitro-Untersuchungen. Auch für die orale Provokationstestung gibt es Hinweise, dass der Nachweis einer Überempfindlichkeit mehrere Jahre nach der Reaktion seltener gelingt (4).

Deshalb spielt der Faktor Zeit auch in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München eine Rolle. Wie bereits in 3.2. beschrieben, wurden in der Regel mittels Provokationstest nur diejenigen Patienten untersucht, deren aufgetretene UAW maximal 12 Monate zurücklag. In der Folge wurden jedoch Patienten, die weiterführend untersucht werden sollten, möglichst zeitnah für die Provokationstestung wieder einbestellt. Deshalb wurde die Hälfte aller Patienten bereits nach zwei Monaten erneut getestet. Maximal vergingen 11 Monate zwischen den vorhergehenden Testungen und der oralen Provokationstestung. Ein längeres Zeitintervall zwischen UAW und Prick und/oder in-vitro-Untersuchungen wird akzeptiert, wie auch Maximalwerte von 314 Monaten (26 Jahre) zeigen. Denn wenn Haut- oder In-vitro-Tests auch nach längerer Zeit noch eindeutig positive Ergebnisse zeigen, dann sind diese verwertbar. Unauffällige, d.h. negative Tests wären immer mit einem Fragezeichen zu versehen.

5.5 Abschließend Diagnose

Bei 54 der 109 Patienten konnte eine Beta-Laktam-Allergie diagnostisch gesichert werden.

Bei 7 Patienten wurde eine Allergie auf ein alternatives Medikament identifiziert.

Bei einem Patienten waren die Untersuchungsergebnisse aufgrund einer generalisierten Urticaria nicht verwertbar, bei zwei Patienten waren die Ergebnisse nicht bekannt.

Somit verbleiben 45 von 109 Patienten (41,2%), die sich im Zeitraum von 2015 bis 2019 nach anamnestisch berichteter Überempfindlichkeitsreaktion zur Diagnostik vorgestellt hatten und deren Auslöser der aufgetretenen UAW nicht vollständig geklärt werden konnte. Für fast die Hälfte dieser Patienten bleibt die Ursache der aufgetretenen Symptome unklar. Für die andere Hälfte zeigten sich im Zuge der Spurensuche Hinweise auf eine Infekt-assoziierte Reaktion, beispielsweise im Sinne einer Infektion der oberen oder unteren Atemwege. Andererseits könnte bei denjenigen Patienten, bei denen lediglich eine positive Kontaktsensibilität in der Anamnese auffiel, in Kontakt mit einem unverträglichen Duftstoff gekommen sein, wodurch sich die aufgetretenen Symptome erklären lassen könnten.

6 Zusammenfassung

Beta-Laktam-Antibiotika bilden eine Gruppe von Antibiotika, welche chemisch betrachtet alle einen Beta-Laktam-Ring besitzen. Sie lösen am häufigsten von allen verfügbaren Medikamenten Arzneimittelallergien aus. Allerdings besteht eine große Diskrepanz zwischen den Fallzahlen berichteter und letztlich bestätigter Beta-Laktam-Allergien. Bis zu zehn Prozent der Bevölkerung geben an, Beta-Laktam-Antibiotika nicht zu vertragen. In bis zu 90 Prozent sind allerdings die von Patienten oder deren Erziehungsberechtigten vermuteten Allergien nicht diagnostisch nachweisbar.

Eine unterlassene Diagnostik führt zur Anwendung von Reserveantibiotika, welche nicht nur kostenintensiver sind und zum Teil auch eine geringere Wirksamkeit zeigen. Zudem ist es ungünstig, Reserve-Antibiotika unnötig anzuwenden, da dies die Bildung von Antibiotikaresistenzen fördert. Selbst wenn eine nachgewiesene Sensibilisierung gegen ein bestimmtes Beta-Laktam-Antibiotikum besteht, muss nicht auf die Anwendung der gesamten Antibiotikum-Familie verzichtet werden. Eine korrekte Diagnostik ist daher wichtig, um nicht ungerechtfertigt auf diese wichtige Medikamentengruppe zu verzichten und umgekehrt tatsächlich allergische Patienten nicht unnötig einer Gefährdung durch künftige Allergenexposition auszusetzen.

Diese Arbeit befasst sich damit, wie verlässlich negative Hauttests bei Patienten sind, die anamnestisch eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Beta-Laktam-Antibiotika zeigten. Hiermit sollten diejenigen Patienten identifiziert werden, bei welchen trotz negativer Pricktestung bei erneuter Exposition durch eine orale Provokationstestung ein Risiko für eine Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktion besteht. In Zuge dessen sollten dann auch Risikofaktoren bestimmt werden, die als Prädiktor einer solchen UAW dienen können. Zusätzlich wurde noch untersucht, ob der Zeitfaktor entscheidend ist im Hinblick auf die Anzahl positiver oder negativer Reaktionen im Hauttest einerseits und die orale Provokationstestung andererseits.

Für diese retrospektive Untersuchung wurden 109 geeignete Patienten ausgewählt, welche sich zwischen 2015 und 2019 in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie aufgrund einer erlebten UAW auf ein Beta-Laktam-Antibiotikum vorgestellt hatten. 70,6 Prozent ($x=77$) der untersuchten Patienten sind weiblichen und 29,4 Prozent ($x=32$) männlichen Geschlechts. Ihr Alter reicht von zwei bis zu 80 Jahren, mit einem Mittelwert von 44,1 Jahren und einem Median von 47 Jahren.

Die Zeitdauer nach UAW, nach welcher sich die Patienten zur Untersuchung vorstellten, reicht von weniger als einem Monat bis hin zu 314 Monaten (26,1 Jahre). Der Medianwert beträgt 3 bis 4 Monate, mit einem Mittelwert von 3,25 bis 43,1 Monaten, abhängig von der untersuchten Patientengruppe.

Bei diesen Patienten erfolgte die allergologische Diagnostik mittels Hauttests und/oder einer Labordiagnostik und/oder einer oralen Provokationstestung. Hauttests und gegebenenfalls In-vitro-Tests wurden bei allen Patienten mit der Anamnese einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Beta-Lactam-Antibiotika vorgenommen. Reexpositionstests (Provokationstests) wurden nur innerhalb eines Zeitraums von maximal 12 Monaten nach anamnestisch aufgetretener UAW durchgeführt.

Bei allen 109 Patienten wurden Hauttests durchgeführt, bei welchen 42 Patienten positiv reagierten. 27 Patienten zeigten dabei eine Soforttypreaktion und 15 Patienten eine Spättypreaktion bei der Pricktestung.

Eine In-vitro-Testung erfolgte bei insgesamt 70 Patienten. Dabei wurde bei 64 Patienten die Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper (kU/l) gegen ein oder mehrere Beta-Laktam-Antibiotika erfasst, bei 24 Patienten wurde die Konzentration des Gesamt-IgE-Spiegels (kU/l) ermittelt und bei 16 Patienten die Konzentration der basalen Serumtryptase ($\mu\text{g/l}$).

Bei 46 von 63 Hauttest-negativen Patienten wurde zusätzlich eine orale Provokationstestung mit dem anamnestisch angegebenen Auslöser durchgeführt. Hierbei entwickelten 12 Patienten Symptome, was als positive Reaktion gewertet wurde. 31 Patienten entwickelten keine Symptome. Bei drei Patienten war die Testung nicht verwertbar.

Von den 12 Patienten, welche Symptome bei der oralen Provokationstestung entwickelten, zeigten zwei Patienten ausschließlich subjektive Symptome. Die beobachteten Reaktionen beim Provokationstest waren in allen Fällen leicht und nicht bedrohlich und äußerten sich beispielweise durch Exantheme oder Schwellungen im Gesichtsbereich.

Der negative prädiktive Wert einer negativen kutanen Hauttestung wurde anhand aller untersuchten Fälle mit einem Wert von 72,1 % bestimmt. Das bedeutet, dass sieben von zehn Patienten korrekt erkannt wurden.

Es ist festzuhalten, dass Patienten, die unter dem Verdacht einer Beta-Laktam-Antibiotika-Allergie stehen, auch auf alternative Auslöser reagierten oder retrospektiv eine Infekt-assoziierte Reaktion durchlaufen haben könnten.

Zusammengefasst ließ sich bei der Diagnostik allein mit dem Hauttest bei 38,5% ($x=42$) der Patienten mit anamnestischer UAW auf ein Beta-Laktam-Antibiotikum die Diagnose sichern. Einen Hinweis auf alternative Auslöser durch andere Arzneistoffe gab es bei 8,3% ($x=9$) der Patienten. Von den Patienten, die im Hauttest und gegebenenfalls bei der In-vitro-Diagnostik negativ waren, kam es in 26,1% ($x=12$) bei der Provokationstestung trotzdem zu Reaktionen, wobei diese nur bei 21,7% ($x=10$) objektivierbar waren und in keinem Fall schwer ausfielen.

Damit ist die Aussagekraft eines negativen Hauttestergebnisses bei Patienten mit der Vorgeschichte einer Beta-Laktam-Überempfindlichkeit gut. Allerdings besteht eine diagnostische Lücke, sodass trotz negativer Hauttestergebnisse die Exposition mit Beta-Laktam-Antibiotika zumindest anfänglich sicherheitshalber unter ärztlicher Aufsicht erfolgen sollte.

Literaturverzeichnis

Literatur

1. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. § 2 AMG - Einzelnorm; 2020 [Stand: 24.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/___2.html.
2. Mutschler E. Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie. 8., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 2001 [Stand: 24.04.2020].
3. Rabinovitz H, Berkowitch M, Golik A, Shani S. Adverse drug reactions definitions and terminology. Harefuah 2001; 140(12):1181-6, 1228.
4. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). Allergo J Int 2015; 24(3):94–105. doi: 10.1007/s40629-015-0052-6.
5. M.d Amer Khan et al. A SYSTEMATIC REVIEW ON ASSESSMENT AND MONITORING OF ADVERSE DRUG REACTION. Indo American Journal of Pharm Research 2013; (3 (9)) [Stand: 23.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/327834616_A_SYSTEMATIC_REVIEW_ON_ASSESSMENT_AND_MONITORING_OF_ADVERSE_DRUG_REACTION.
6. Wöhrl S. Arzneimittelunverträglichkeit. österreichische Ärztezeitung 2007 Dez 15; 23/24:37–47 [Stand: 23.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/216462126_Arzneimittelunvertraeglichkeit.
7. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014; 69(4):420–37 [Stand: 24.04.2020]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.12350>.

8. Walter A, Ruëff F. Überempfindlichkeit: Umgang mit Allergien; Therapiekonzepte bei Allergie; Notfall und anaphylaktischer Schock; Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Arzneimittel; CNE.magazin 4/2016 [Stand: 23.04.2020]. Verfügbar unter: cne.online.
9. Amboss. Allergische Erkrankungen - Wissen für Mediziner; 2020 [Stand: 27.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.amboss.com/de/wissen/Allergische_Erkrankungen.
10. Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B et al. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. *Allergo J Int* 2019; 28(5):121–51. doi: 10.1007/s40629-019-0100-8.
11. American Academy Allergy, Asthma & Immunology. Allergy | AAAAI; 2020 [Stand: 24.04.2020]. Verfügbar unter: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/conditions-dictionary/allergy>.
12. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(1):191–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18028465/>.
13. Prof. Dr. med. Peter Altmeyer. Antibiotikaallergie. Altmeyers Enzyklopädie 04.05.2018 [Stand: 30.04.2020]. Verfügbar unter: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/allergologie/antibiotikaallergie-110696>.
14. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016; 71(8):1103–34 [Stand: 30.04.2020]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/all.12886>.
15. Klimek L, Aderhold C, Sperl A, Trautmann A. Die zwei Seiten der „Antibiotikaallergie-Medaille“: eindeutig diagnostizieren oder sicher ausschließen. *Allergo J* 2017; 26(6):43–52. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15007-017-1417-6>.
16. Prof. Dr. med. Peter Altmeyer. DRESS. Altmeyers Enzyklopädie 21.04.2017 [Stand: 29.04.2020]. Verfügbar unter: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/dress-14890>.
17. Möbs C, Pfützner W. Diagnostik von Arzneimittelüberempfindlichkeiten. *Hautarzt* 2017; 68(1):19–28 [Stand: 06.05.2020]. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00105-016-3908-x>.
18. Prof. Dr. med. Peter Altmeyer. Pustulose akute generalisierte exanthematische. Altmeyers Enzyklopädie 13.06.2016 [Stand: 07.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/pustulose-akute-generalisierte-exanthematische-3418>.

19. Hoetzenecker W, Mehra T, Saulite I, Glatz M, Schmid-Grendelmeier P, Guenova E et al. Toxic epidermal necrolysis. *F1000Res* 2016; 5. doi: 10.12688/f1000research.7574.1.
20. DAZ.online. (K)eine Penicillin-Allergie; 2017 [Stand: 05.07.2020]. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2017/daz-31-2017/k-eine-penicillin-allergie>.
21. Spektrum. beta-Lactam-Antibiotika: Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg; 2018 [Stand: 29.04.2020]. Verfügbar unter: <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/beta-lactam-antibiotika/37877>.
22. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(3):790–6. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.021.
23. Har D, Solensky R. Penicillin and Beta-Lactam Hypersensitivity. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2017; 37(4):643–62 [Stand: 16.01.21]. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889856117300747>.
24. Sachs B, Grüger T, Pantke E. Penicillinallergie (1): Wenn die Vermutung nicht zutrifft. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2018. doi: 10.3238/PersPneumo.2018.06.15.005.
25. Li M, Krishna MT, Razaq S, Pillay D. A real-time prospective evaluation of clinical pharmaco-economic impact of diagnostic label of 'penicillin allergy' in a UK teaching hospital. *Journal of Clinical Pathology* 2014; 67(12):1088–92. Verfügbar unter: <https://jcp.bmj.com/content/67/12/1088>.
26. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med* 2000; 9(8):722–6. doi: 10.1001/archfami.9.8.722.
27. Felix MMR, Aun MV, Menezes UP de, Queiroz GRES de, Rodrigues AT, D'Onofrio-Silva AC et al. Allergy to penicillin and betalactam antibiotics. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)* 2021; 19:eMD5703. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909756/>.
28. Staicu ML, Vyles D, Shenoy ES, Stone CA, Banks T, Alvarez KS et al. Penicillin Allergy Delabeling: A Multidisciplinary Opportunity. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 2020; 8(9):2858-2868.e16. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039010/>.
29. Ben Fadhel N, Aroua F, Chadli Z, Ben Romdhane H, Chaabane A, Sahtout M et al. Betalactam hypersensitivity: The importance of delabelling in primary care. *British journal of clinical*

- pharmacology 2021; 87(12):4619–24. Verfügbar unter:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33899257/>.
30. Iuliano S, Senn L, Moi L, Muller YD, Ribic C, Buss G et al. Management of Beta-Lactam Antibiotics Allergy: A Real-Life Study. *Frontiers in allergy* 2022; 3:853587. Verfügbar unter:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35769578/>.
31. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000; 160(18):2819–22. doi:
10.1001/archinte.160.18.2819.
32. Torres MJ, Adkinson NF, Caubet J-C, Khan DA, Kidon MI, Mendelson L et al. Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 2019; 7(1):40–5. Verfügbar unter:
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30245291/?from_term=beta+lactam+epidemiology+adverse+drug+reaction+epidemiology&from_pos=1.
33. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000; 160(18):2819–22 [Stand: 20.08.2022]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025792/>.
34. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004; 38 Suppl 4:S341-5. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15127367/>.
35. Graham F, Tsaouri S, Caubet J-C. Hypersensitivity reactions to beta-lactams in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18(4):284–90. doi: 10.1097/ACI.0000000000000453.
36. Di Lernia V, Mansouri Y. Epstein-Barr virus and skin manifestations in childhood. *Int J Dermatol* 2013; 52(10):1177–84. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05855.x.
37. Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic-Induced Rash in Patients With Infectious Mononucleosis. *The Annals of pharmacotherapy* 2017; 51(2):154–62. Verfügbar unter:
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27620494/?from_term=beta+lactam+epidemiology+hypersensitivity+reaction&from_page=2&from_pos=3.
38. Bircher AJ. Arzneimittelallergie und Haut: Risikofaktoren, Klinik, Diagnostik, Therapie 1996:78–95.

39. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA* 2017; 318(1):82–3. doi: 10.1001/jama.2017.6510.
40. Moral L, Caubet J-C. Oral challenge without skin tests in children with non-severe beta-lactam hypersensitivity: Time to change the paradigm? *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28(8):724–7. doi: 10.1111/pai.12800.
41. Abrams EM, Wakeman A, Gerstner TV, Warrington RJ, Singer AG. Prevalence of beta-lactam allergy: a retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016; 12:59. doi: 10.1186/s13223-016-0165-6.
42. Felix MMR, Kuschnir FC. Direct Oral Provocation Test Is Safe and Effective in Diagnosing Beta-Lactam Allergy in Low-Risk Children With Mild Cutaneous Reactions. *Front Pharmacol* 2020; 11:1223. doi: 10.3389/fphar.2020.01223.
43. Solensky R. Hypersensitivity Reactions to Beta-Lactam Antibiotics. *CRIAI* 2003; 24(3):201–20. Verfügbar unter: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12721392/?from_term=beta+lactam+epidemiology+hypersensitivity+reaction&from_page=2&from_pos=4.
44. Ruëff F, Bergmann K-C, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K et al. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI). *Pneumologie* 2011; 65(8):484–95. doi: 10.1055/s-0030-1256476.
45. Fernández TD, Ariza A, Palomares F, Montañez MI, Salas M, Martín-Serrano A et al. Hypersensitivity to fluoroquinolones: The expression of basophil activation markers depends on the clinical entity and the culprit fluoroquinolone. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(23):e3679. doi: 10.1097/MD.0000000000003679.
46. Möbs C, Pfützner W. Cellular in vitro diagnosis of adverse drug reactions. *Allergo J Int* 2014; 23(5):164–71. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26120528/>.
47. Renz H, Biedermann T, Bufe A, et. al. In-vitro-Allergiediagnostik: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) unter Beteiligung des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). *Allergo J Int* 2010.
48. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64(2):183–93 [Stand:

- 20.01.2021]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2008.01924.x>.
49. Demoly P, Lebel B, Messaad D, Sahla H, Rongier M, Daurès JP et al. Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. *Allergy* 1999; 54(5):500–6. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10380783/>.
50. Vultaggio A, Virgili G, Gaeta F, Romano A, Maggi E, Matucci A. High serum β -lactams specific/total IgE ratio is associated with immediate reactions to β -lactams antibiotics. *PloS one* 2015; 10(4):e0121857. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25880869/>.
51. Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski M-C, Gunera-Saad N, Berard F et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy* 2009; 64(4):534–42. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19154548/>.
52. Tanvarasethee B, Buranapraditkun S, Klaewsongkram J. The potential of using enzyme-linked immunospot to diagnose cephalosporin-induced maculopapular exanthems. *Acta dermatovenereologica* 2013; 93(1):66–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22722755/>.
53. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989; 83(5):1551–5. doi: 10.1172/JCI114051.
54. Prof. Dr. med. Peter Altmeyer. Tryptase. *Altmeyers Enzyklopädie* 30.05.2017 [Stand: 01.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/tryptase-15475>.
55. Institut für medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam. IMD Institut für medizinische Diagnostik, Labor: Tryptase - Risikomarker für schwere allergische Soforttypreaktionen; 2020 [Stand: 05.07.2020]. Verfügbar unter: <https://www.imd-berlin.de/fachinformationen/diagnostikinformationen/tryptase-risikomarker-fuer-schwere-allergische-soforttypreaktionen.html>.
56. GOLDBERG A, CONFINOCOHEN R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1997; 100(2):182–4. Verfügbar unter: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(97\)70222-7/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(97)70222-7/fulltext).
57. Mahler V, et.al. Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen und Arzneimitteln: Update von AWMF-Register Nr: 013-018 2019 [Stand: 01.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-018l_S3_Durchfuehrung-Epikutantest-Kontaktallergene-Arzneimittel_2019-05_01.pdf.

58. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Alonzi C, Viola M et al. Diagnosing nonimmediate reactions to cephalosporins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 129(4):1166–9. Verfügbar unter: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(12\)00068-1/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(12)00068-1/fulltext).
59. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Bavbek S, Bircher A, Bilo B et al. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy* 2016; 71(11):1533–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27145347/>.
60. Falkner A. Prädiktiver Wert von Hauttests bei β -Laktam-Antibiotika-Allergie: Universität Tübingen; 2019.
61. Demoly P, Romano A, Botelho C, et.al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy*. 2010 Mar;65(3):327-32 [Stand: 18.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19860790>.
62. Worm M, Francuzik W, Renaudin J-M, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy* 2018; 73(6):1322–30. doi: 10.1111/all.13380.
63. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet J-C et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy* 2020; 75(6):1300–15. doi: 10.1111/all.14122.
64. Gesundheitsportal. atopische Erkrankung | Gesundheitsportal; 2022 [Stand: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <https://www.gesundheit.gv.at/lexikon/a/atopie1>.
65. Deutsche Kontaktallergie-Gruppe. Durchführung des Epikutantest mit Kontaktallergenen 2019 [Stand: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <https://dkg.ivdk.org/leitlinien.html>.
66. Brasch J, Becker D, Aberer W, Bircher A, et al. Leitlinie Kontaktekzem: S1-Leitlinie der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), des Informationsverbunds Dermatologischer Kliniken (IVDK), der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Arbeitsgemeinschaft für Berufsund Umwelt dermatologie (ABD) der DDG, des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA), des Berufsverbands Deutscher Dermatologen (BVDD) und der DDG. *Allergo J Int* 2014; (23):126–38 [Stand: 21.08.2022]. Verfügbar unter: https://dgaki.de/wp-content/uploads/2010/05/013-055-AWMF_S1__Kontaktekzem_2013-08-AJ2014.pdf.
67. Prof. Dr. Jörg Kleine-Tebbe. Labortests zur Allergie-Diagnose; 2019 [Stand: 12.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.allergieinformationsdienst.de/diagnose/labortests.html>.

68. Sperr WR, Valent P. Tryptase in der Hämatologie: Der Serum-Tryptasetest, klinische Anwendung in der Hämatologie; 2020 [Stand: 05.12.2020]. Verfügbar unter:
<http://www.immunocapexplorer.com/de/tests-testsysteme/tryptase/tryptase-in-der-haematologie>.
69. Gomes E., Cardoso M.F., et.al. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004 Oct;34(10):1597-601 [Stand: 18.05.2020]. Verfügbar unter:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15479276>.
70. Satta G, Hill V, Lanzman M, Balakrishnan I. β -lactam allergy: clinical implications and costs. *Clin Mol Allergy* 2013; 11(1):2 [Stand: 19.05.2020]. Verfügbar unter:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4175486/pdf/1476-7961-11-2.pdf>.
71. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med* August 2009; (122(8):778.e1-) [Stand: 18.05.2020]. Verfügbar unter:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19635279>.
72. Stephanie Albin, Shradha Agarwal. Prevalence and Characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc*; 2014(35:489–494) [Stand: 18.05.2020]. Verfügbar unter:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4210656/pdf/zsn489.pdf>.
73. Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf* 2016; 7(1):11–22. doi: 10.1177/2042098615615472.
74. Brahma DK, Wahlang JB, Marak MD, Ch Sangma M. Adverse drug reactions in the elderly. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4(2):91–4. doi: 10.4103/0976-500X.110872.
75. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Outpatient Antibiotic Prescription (01.07.2016); 2022 [Stand: 20.08.2022]. Verfügbar unter:
<https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/180414>.
76. Ring J, Brockow K. Einführung in die S2-Leitlinie "Akuttherapie und Management der Anaphylaxie". *Bayerisches Ärzteblatt* 06/2016.
77. Kaplan AP, Anderson JA, Valentine M.D., et al. Beta-adrenergic blockers, immunotherapy, and skin testing 1989 [Stand: 22.04.2020]. Verfügbar unter: [https://www.jacionline.org/article/0091-6749\(89\)90186-3/pdf](https://www.jacionline.org/article/0091-6749(89)90186-3/pdf).
78. Budnitz Daniel S., Lovegrove Maribeth C., Shehab Nadine, Richards Chesley L. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans [Stand: 19.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMsa1103053>.

79. Abteilung Verordnungscontrolling. Verordnungsreport Baden-Württemberg: Analyse der Arznei- und Heilmittelverordnungen 2011 zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung in Baden-Württemberg; 2013 [Stand: 12.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.mdkbw.de/adbimage/398/asset-original/verordnungsreport_bw_2013.pdf.
80. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. GERMAP 2015 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch: Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin. Oktober 2016 [Stand: 17.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.p-e-g.org/files/content/Ueber%20uns/GERMAP/GERMAP-2015deutsch.pdf>.
81. Lars Lange. Epidemiologie der Medikamentenallergie. Pädiatrische Allergologie 2010;6–9 [Stand: 10.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.gpau.de/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Zeitschriften/Paed._Allerg._1-2010_Topic.pdf.
82. zm-online. Was Zahnärzte gegen Antibiotika-Resistenzen tun können: zm-onlinw.sw; 2022 [Stand: 01.02.2022]. Verfügbar unter: <https://www.zm-online.de/news/gesellschaft/was-zahnaerzte-gegen-antibiotika-resistenzen-tun-koennen/>.
83. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet 2022; 0(0). Verfügbar unter: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02724-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext).
84. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. The Lancet 2019; 393(10167):183–98. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558872/>.
85. Hagau N, Gherman N, Cocis M, Petrisor C. Antibiotic-induced immediate type hypersensitivity is a risk factor for positive allergy skin tests for neuromuscular blocking agents. Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology 2016; 65(1):52–5. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26666489/>.
86. Berg CM, Heier T, Wilhelmsen V, Florvaag E. Rocuronium and cisatracurium-positive skin tests in non-allergic volunteers: determination of drug concentration thresholds using a dilution titration technique. Acta anaesthesiologica Scandinavica 2003; 47(5):576–82. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12699516/>.
87. Bruhn I, Bauer A, Beisert S, Neumeister V, Spornraft-Ragaller P. Intraoperative anaphylaxis to atracurium. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German

- Society of Dermatology : JDDG 2021; 19(12):1784–5 [Stand: 13.02.2022]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34821049/>.
88. Schumacher J. Fatal Anaphylaxis to Atracurium: A Case Report. *A&A practice* 2019; 12(5):145–6 [Stand: 13.02.2022]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30130281/>.
89. Vervloet D, Thong B. Drug Allergies | World Allergy Organization; 2014 [Stand: 24.04.2020]. Verfügbar unter: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/drug-allergies>.
90. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology services: *Alergológica-2005*. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 2009; 19 Suppl 2:45–50. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19530418/>.
91. Adkinson NF. Risk factors for drug allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1984; 74(4):567–72 [Stand: 20.05.2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6491103/>.
92. Hjortlund J, Mortz CG, Stage TB, Skov PS, Dahl R, Bindslev-Jensen C. Positive serum specific IgE has a short half-life in patients with penicillin allergy and reversal does not always indicate tolerance. *Clinical and translational allergy* 2014; 4:34 [Stand: 20.08.2022]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905005/>.
93. Fernández TD, Torres MJ, Blanca-López N, Rodríguez-Bada JL, Gomez E, Canto G et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy* 2009; 64(2):242–8 [Stand: 20.08.2022]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19178404/>.
94. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016; 71(8):1103–34 [Stand: 20.08.2022]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26991315/>.
95. Quintero-Campos P, Segovia-de Los Santos P, Ibáñez-Echevarria E, Hernández-Fernández de Rojas D, Casino P, Lassabe G et al. An ultra-sensitive homologous chemiluminescence immunoassay to tackle penicillin allergy. *Analytica chimica acta* 2022; 1214:339940. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35649639/>.
96. Blanca M, Vega JM, Garcia J, Miranda A, Carmona MJ, Juarez C et al. New aspects of allergic reactions to betalactams: crossreactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy* 1994; 24(5):407–15. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8087651/>.


97. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, Valluzzi RL. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Current allergy and asthma reports* 2016; 16(3):24. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26898316/>.
98. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Caruso C, Quaratino D. Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016; 138(1):179–86. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27016799/>.
99. Werner J. Pichler, Hans-Hartmut Peter. Kreuzreaktivität; 2022 [Stand: 23.08.2022]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/1120274#/ebook_1120274_SL48245084.
100. Uyttebroek AP, Decuyper II, Bridts CH, Romano A, Hagendorens MM, Ebo DG et al. Cefazolin Hypersensitivity: Toward Optimized Diagnosis. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 2016; 4(6):1232–6. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27317018/>.
101. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montañez MI et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 117(2):404–10. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461141/>.
102. Bhathal S, Joseph E, Nailor MD, Goodlet KJ. Adherence and outcomes of a surgical prophylaxis guideline promoting cephalosporin use among patients with penicillin allergy. *Surgery* 2022. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35183368/>.
103. Dias de Castro E, Carolino F, Carneiro-Leão L, Barbosa J, Ribeiro L, Cernadas JR. Allergy to beta-lactam antibiotics in children: Risk factors for a positive diagnostic work-up. *Allergologia et Immunopathologia* 2020; 48(5):417–23 [Stand: 20.01.2021]. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054620300781>.
104. Liccioli G, Giovannini M, Caubet J-C, Barni S, Sarti L, Parronchi P et al. Simplifying the drug provocation test in non-immediate hypersensitivity reactions to amoxicillin in children: The experience of a tertiary care allergy unit. *Pediatr Allergy Immunol* 2022; 33(6):e13809. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35754120/>.
105. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016; 71(2):149–61 [Stand: 22.01.2021]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.12774>.

106. Chiriac AM, Banerji A, Gruchalla RS, Thong BYH, Wickner P, Mertes P-M et al. Controversies in Drug Allergy: Drug Allergy Pathways. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 2019; 7(1):46-60.e4. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573422/>.
107. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 2016;105; 259–273.
108. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJF, Dugué P, Friedmann PS et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(1):43–61. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03155.x.
109. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58(9):854–63. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00279.x.
110. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004; 140(12):1001–6. doi: 10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00009.
111. Soyer O, Sahiner UM, Sekerel BE. Pro and Contra: Provocation Tests in Drug Hypersensitivity. *Int J Mol Sci* 2017; 18(7). doi: 10.3390/ijms18071437.
112. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(4):411–8. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01169.x.
113. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy* 2013; 68(8):1057–64. doi: 10.1111/all.12195.
114. Bousquet PJ, Kvedariene V, Co-Minh H-B, Martins P, Rongier M, Arnoux B et al. Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to beta-lactams. *Allergy* 2007; 62(8):872–6. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01463.x.
115. Rerkpattanapipat T, Chiriac A-M, Demoly P. Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11(4):299–304. doi: 10.1097/ACI.0b013e328348a4e9.

116. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med* 2002; 162(7):822–6. doi: 10.1001/archinte.162.7.822.
117. PARKER P, PARRINELLO J, CONDEMI J, ROSENFELD S. Penicillin resensitization among hospitalized patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1991; 88(2):213–7. doi: 10.1016/0091-6749(91)90331-H.
118. Lopez-Serrano MC, Caballero MT, Barranco P, Martinez-Alzamora F. Booster responses in the study of allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 1996; 6(1):30–5.
119. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 2010; 65(3):327–32. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19860790/>.
120. Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(5):1111–5. doi: 10.1067/mai.2003.1385.
121. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59(11):1153–60 [Stand: 18.05.2020]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2004.00678.x?sid=nlm%3Apubmed>.
122. Heger Johanna. Der modifizierte Lyphozytentransformationstest in der Diagnostik einer T-Zell-vermittelten Allergie (Typ-IV-Allergie) gegen Aminopenicilline 2014.
123. Carr TF, Saltoun CA. Skin testing in allergy. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33 (1):6–8. doi: 10.2500/aap.2012.33.3532.
124. Reddy P, Nagaya H, Pascual HC, Lee SK, Gupta S, Lauridsen JI et al. Reappraisal of intracutaneous tests in the diagnosis of reaginic allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1978; 61(1):36–41. doi: 10.1016/0091-6749(78)90471-2.
125. Jörg Lukas, Fricker Michael, Helbling Arthur. Allergie auf Penicillin 2017; (10) [Stand: 10.02.2022]. Verfügbar unter: <https://medicalforum.ch/de/detail/doi/smf.2017.02892>.
126. Sullivan TJ, Wedner H, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1981; 68(3):171–80. doi: 10.1016/0091-6749(81)90180-9.

127. Rachel A. Patterson, Holly A. Stankewicz. Penicillin Allergy. In: Patterson RA, Stankewicz HA, Hrsg. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2020 [Stand: 16.02.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459320/>.
128. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. JAMA 2019; 321(2):188–99. doi: 10.1001/jama.2018.19283.

Anhang



KLINIK UND POLIKLINIK FÜR DERMATOLOGIE UND ALLERGOLOGIE
KLINIKDIREKTOR: PROF. DR. MED. LARS FRENCH

Kleines Patientenetikett

ARZNEIMITTELUNVERTRÄGLICHKEIT: ANAMNESE BOGEN NR.

≤ 10' > 10' > 20'

Datum _____

Patient weiblich männlich

Testarzt _____

Station/Ambulanz _____

Vermuteter Auslöser

| | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Analgetika | <input type="checkbox"/> Kontrastmittel |
| <input type="checkbox"/> Antibiotika | <input type="checkbox"/> Narkosemittel |
| <input type="checkbox"/> Lokalanästhetika | <input type="checkbox"/> Sonstige: _____ |

1. Welches Medikament wurde verwendet?
 Präparat/Zubereitung: _____
 Inhaltsstoffe: _____

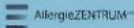
2. Medikamentenexposition:
 - wann (Monat/Jahr)? _____
 - wie lange? _____
 - Anwendung? oral i.v. i.m. s.c. Sonstige _____
3. Gleichzeitig andere Medikamente (oder verdächtige Nahrungsmittel)? _____
4. Häufigkeit der Unverträglichkeitsreaktionen?

5. Intervall zwischen Exposition und Auftreten der Symptome: _____
6. Symptome:

| | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Pruritus | <input type="checkbox"/> Exanthem | <input type="checkbox"/> Bewusstlosigkeit |
| <input type="checkbox"/> Urtikaria | <input type="checkbox"/> Atemnot | <input type="checkbox"/> Sonstiges _____ |
| <input type="checkbox"/> Quincke-Ödem _____ | <input type="checkbox"/> Herz-/Kreislaufsymptomatik | |
7. Sofortbehandlung: _____
8. Wurde das gleiche Medikament später nochmals verwendet?
 ja nein welches? _____
 wurde es dann vertragen? ja nein
9. Sind ähnliche Symptome auch ohne Medikamentenexposition aufgetreten?
 ja nein
10. Andere Allergien?

11. Sonstige Erkrankungen: _____
12. Derzeitige Medikamentenanwendung: _____
 β-Blocker: _____

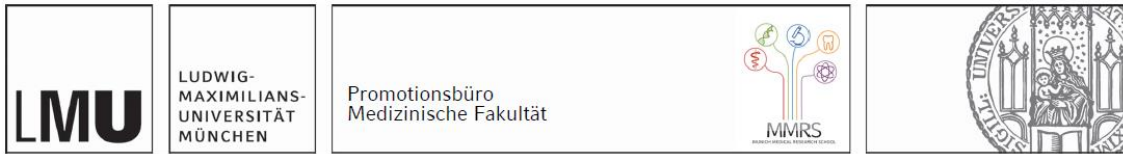
Allergologie - Frauenlobstraße 9-11 - 80337 München - Telefon +49 (0)89 4400 - 561 61





DER 31
 02050002 - Anamnese Allergologie

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Glocker, Elisabeth Andrea

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Verlässlichkeit von negativen Hauttests bei Patienten mit Anamnese einer kutanen Arzneimittelreaktion auf Beta-Laktam-Antibiotika

selbständig verfasst, 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 in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 17.08.2022

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

Danksagung

Ich bedanke mich bei meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. F. Ruëff, da sie mir diese Doktorarbeit ermöglicht hat.

Ich danke von ganzem Herzen meiner Familie, meinem Partner sowie meinen Freunden, die mich stets unterstützend und ermutigend auf meinem akademischen Werdegang begleitet haben.