

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Prädiktiver Wert von Hauttests bei
 β -Laktam-Antibiotika-Allergie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Falkner, Annika

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Yazdi

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. K. Thiel

Tag der Disputation: 05.04.2019

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1 Definitionen	8
1.2 Häufigkeiten	9
1.3 Familie der Betalaktame	10
1.3.1 Struktur der β -Laktam-Antibiotika	10
1.3.2 Kreuzreaktivität	11
1.4 Klinisches Bild von Arzneimittelreaktionen	12
1.4.1 Soforttyp	12
1.4.2 Spättyp	12
1.5 Diagnostik	12
1.5.1 Diagnostisches Vorgehen	13
1.5.2 Anamnese	15
1.5.3 Labor	15
1.5.4 In-vivo-Testung	15
1.5.5 In-vitro-Testung	16
1.5.6 Provokationstestung	16
1.6 Therapie von Arzneimittelreaktionen	17
1.7 Fragestellung	18
2 Material und Methoden	19
3 Ergebnisse	23
3.1 Demographie	23
3.1.1 Geschlechterverteilung	23
3.1.2 Altersverteilung	23
3.1.3 Inanspruchnahme der Diagnostik	23
3.1.4 Testresultate im Hinblick auf die Geschlechterverteilung	24
3.2 Verteilungsmuster der Allergien nach vermutetem Reaktionstyp	25
3.3 Verteilungsmuster nach bestätigtem Allergietyp	25
3.4 Spättyp-Allergie	26
3.4.1 Anamnestischer Verdacht auf Aminopenicilline	28
3.4.2 Weitere Patienten mit Aminopenicillinallergie	31
3.4.3 Vergleich Intrakutantest mit Spätablesung und Epikutantest	33
3.4.4 Kreuzallergien	33
3.5 Soforttyp-Allergie	35
3.5.1 Kreuzallergien	36

Inhaltsverzeichnis

3.5.2	Stellenwert der Hauttestung bei allen Patienten mit Typ-1-Allergie auf Betalaktame	37
3.5.3	Stellenwert des Minordeterminanten Mix (MDM) und Penicilloyl Poly-L-Lysin (PPL) im Prick- und Intrakuantest	39
3.5.4	Sensitivität und Spezifität der Hauttests	39
3.5.5	Serologie	40
4	Diskussion	43
4.1	Patientenkollektiv	43
4.2	Häufigkeiten Sofort- und Spättyp	44
4.3	Diagnostik	46
4.4	Spättyp	47
4.5	Soforttyp	50
5	Zusammenfassung	53
6	Literaturverzeichnis	54
7	Erklärung zum Eigenanteil	60
	Danksagung	61

Abbildungsverzeichnis

1	Typ-B-Reaktionen	8
2	Grundstruktur des Penicillins sowie Vertreter der Betalaktame mit verschiedenen Seitenketten [17]	10
3	Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Arzneimittelallergie, modifiziert nach [1]	14
4	Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs	23
5	Verteilungsmuster der Patienten mit Verdacht auf Allergie vom Soforttyp oder Spättyp	25
6	Häufigkeitsverteilung der Betalaktam-Allergien	26
7	Testprotokoll, wie es in der Hautklinik Tübingen verwendet wird, um β -LA-Allergien mittels Hauttest zu diagnostizieren	27
8	Allergietestung bei Patienten mit Verdacht auf Aminopenicillinallergie . .	30
9	Kreuzallergien beim Spättyp	35
10	Überblick Patienten mit Allergie vom Soforttyp	36
11	Verteilungsmuster der Kreuzallergien	37
12	Die chemische Struktur verschiedener Betalaktame	49

Tabellenverzeichnis

1	CAP-Klassen	21
2	Geschlechterverteilung des Kollektivs	24
3	Geschlechterverteilung bei einer nachgewiesenen Allergie auf β -Laktam-Antibiotika (β -LA)	24
4	Häufigkeitsverteilung der β -LA-Allergien	28
5	Darstellung aller Patienten mit anamnestischem Verdacht auf Aminopenicillinallergie und positivem Testergebnis	29
6	Übersicht über alle Patienten mit anamnestischem Verdacht auf Allergie gegen Penicilline oder Cephalosporine	31
7	Patienten mit Verdacht auf Allergie gegen Penicilline: tatsächlich diagnostizierte Allergien	32
8	Patienten mit Verdacht auf Allergie gegen Cephalosporine: tatsächlich diagnostizierte Allergien	32
9	Vergleich des Intrakutantests mit Spätablesung und Epikutantest beim Spättyp	33
10	Anzahl der positiv getesteten Patienten im Bezug auf Prick- und IC-Test bei den verschiedenen Untergruppen der Betalaktame	38
11	Sensitivität des Pricktests bei 40 Patienten	40
12	Spezifität des Pricktests bei 40 Patienten	40
13	Sensitivität des IC-Tests bei 36 Patienten	40
14	Spezifität des IC-Tests bei 36 Patienten	40
15	Ergebnisse der Serologie bei allen 40 Patienten mit Allergie vom Soforttyp	41
16	Betalaktam-Untergruppen, DDD-Mengen 2006-2011 [52]	45
17	Kreuzreaktivität in verschiedenen Studien	50

Abkürzungsverzeichnis

β-LA	β-Laktam-Antibiotika
EC-Test	Epikutantest
IC-Test	Intrakutantest
Ig	Immunglobulin
kU	Kilo-Unit
l	Liter
LAT	Lymphozytenaktivierungstest
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MDM	Minordeterminanten Mix
ml	Milliliter
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
PPL	Penicilloyl Poly-L-Lysin
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken

1 Einleitung

1.1 Definitionen

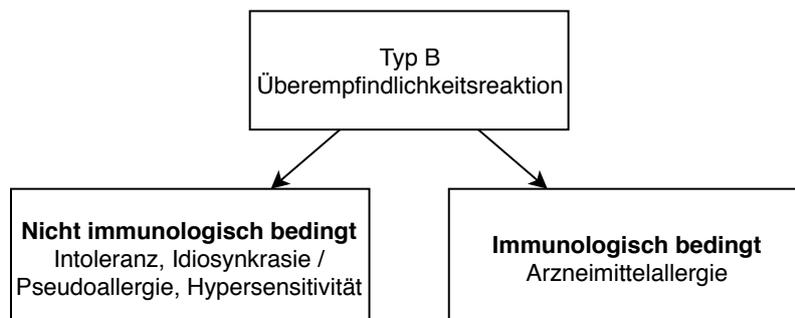
Treten nach der Einnahme eines Arzneimittels unerwünschte Symptome auf, spricht man im Allgemeinen von einer Arzneimittelunverträglichkeit.

Bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) kann zwischen verschiedenen Mechanismen unterschieden werden. Der weitaus häufigste Typ einer UAW ist der Typ A. Er macht 80% aller Arzneimittelreaktionen aus, ist vorhersehbar und kann durch die bekannte pharmakologische Toxizität des Medikaments erklärt werden (pharmakologisch-toxische Arzneimittelwirkung) [1, 2].

Wenn die Arzneimittelreaktion jedoch in einer Dosierung auftritt, die normalerweise von Personen vertragen wird, spricht man von einer Typ-B-Reaktion (Überempfindlichkeitsreaktion) [1]. Hier handelt es sich um eine individuelle Empfindlichkeit, die nicht vorhersehbar und dosisunabhängig ist und die nur bei prädisponierten Personen auftritt [1, 3].

Bei der Typ-B-Reaktion wird die immunologisch bedingte Arzneimittelallergie von einer nicht immunologisch bedingten Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Arzneimitteln abgegrenzt (Abbildung 1). Wenn kein immunologischer Mechanismus gefunden werden kann, spricht man auch von Intoleranz oder Idiosynkrasie [1]. Bei den nicht immunologisch bedingten Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Pseudoallergie genannt, ist der Mechanismus meist unklar. Am häufigsten betroffen sind unter anderem nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) [4, 5].

Abbildung 1: Typ-B-Reaktionen



Einteilung nach Coombs und Gell

Die Arzneimittelallergien sind substanzspezifisch und besitzen je nach Reaktionsmuster einen speziellen immunologischen Mechanismus. Die Einteilung erfolgt nach Coombs und Gell. Hierbei wird zwischen den Typen I-IV unterschieden. Für die Arzneimittelreaktionen relevant sind Typ I und IV.

Typ I ist der Immunglobulin (Ig)E-vermittelte Soforttyp, die Reaktion tritt nach wenigen Minuten bis zu sechs Stunden nach der Arzneimittelleinnahme auf. Hierbei produzieren antigenspezifische B-Lymphozyten spezifische IgE-Antikörper. Klinisch kommt es zu Urtikaria oder höhergradiger Anaphylaxie [1, 4].

Eine Typ-IV-Reaktion ist T-Zell-vermittelt und tritt verzögert auf (mehrere Stunden bis Tage nach der Arzneimittelleinnahme). Klinisch präsentiert sich die Spättypreaktion als makulopapulöses und selten auch als bullöses Arzneimittelexanthem [1, 4, 6].

1.2 Häufigkeiten

Die Haut ist bei Arzneimittelreaktionen das am häufigsten betroffene Organ. Unter hospitalisierten Patienten liegt die Inzidenz einer UAW bei 1-3%, bei einigen Medikamenten kann sie sogar bis zu 10% betragen [7-9].

β -Laktam-Antibiotika (β -LA) sind nicht nur die am häufigsten applizierten Antibiotika, sie sind auch die häufigsten Auslöser von Arzneimittelallergien. Dabei berichten bis zu 10% der stationären Patienten über eine β -LA-Allergie [10-14]. Da β -LA schon sehr lange und häufig eingesetzt werden, zählen sie zu den allergologisch am besten charakterisierten Substanzen [14].

Zeitlich assoziiert zu β -LA-Einnahme können Reaktionen vom Soforttyp oder Spättyp auftreten.

In den nordeuropäischen Ländern treten vor allem Reaktionen gegen Penicillin G auf, in Südeuropa hingegen sind Aminopenicillinreaktionen häufiger. Dies liegt vor allem an den unterschiedlichen Verordnungsverhalten in den verschiedenen europäischen Ländern. Früher wurde in Deutschland vor allem Penicillin V verschrieben, heutzutage werden jedoch Aminopenicilline, Cephalosporine und Betalaktamase-geschützte Penicilline bevorzugt [3, 11, 13, 15].

1.3 Familie der Betalaktame

Allergische Reaktionen können durch sämtliche β -LA ausgelöst werden. Während die Aminopenicilline eher zu Spättypreaktionen führen, treten nach Penicillin-Gabe häufiger Soforttypreaktionen auf [16].

Betalaktame fungieren als Haptene. Eine Immunreaktion wird dann hervorgerufen, wenn die Abbauprodukte des Betalaktams an körpereigene Trägermoleküle gebunden werden [12].

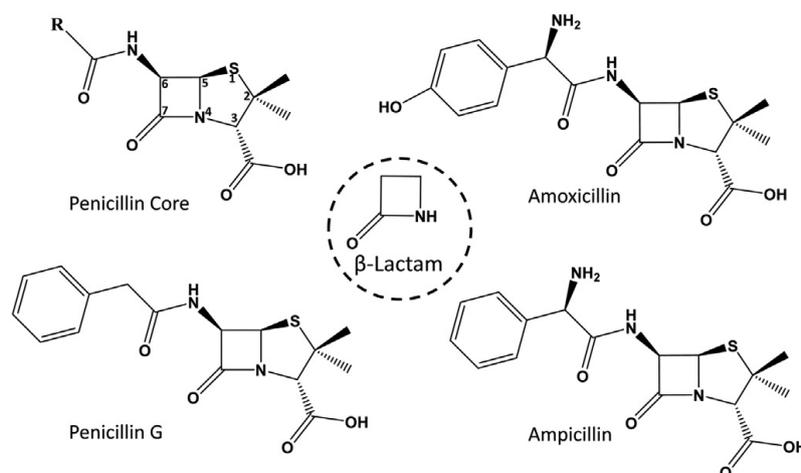
1.3.1 Struktur der β -Laktam-Antibiotika

Betalaktame besitzen als Grundgerüst den Betalaktam-Ring, an den über die Aminogruppe variable R-Seitenketten angehängt sind (Abbildung 2). Durch die Modifikation der R-Seitenketten sind die verschiedenen Betalaktame entstanden [17].

Ausgehend vom Betalaktam-Ring, der bei der Metabolisierung zerfällt, bilden sich verschiedene Determinanten.

Das Penicilloyl Poly-L-Lysin wird als „Major-Allergen“ oder Hauptdeterminante bezeichnet. Zusätzlich entstehen zum Beispiel Penilloat, Penizilloat, Penizillin und Penicanyl, die auch als Minordeterminanten Mix (MDM) bezeichnet werden. Diese Determinanten spielen vor allem bei der Diagnose der Soforttyp-Allergie eine Rolle [16].

Abbildung 2: Grundstruktur des Penicillins sowie Vertreter der Betalaktame mit verschiedenen Seitenketten [17]



1.3.2 Kreuzreaktivität

Die Reaktivität kann bei den β -LA gegen verschiedene Strukturen der Substanzen gerichtet sein. So ist es auch erklärbar, dass es zu Kreuzreaktionen zwischen den verschiedenen β -LA kommen kann [6].

Bei Penicillin kann der zentrale Betalaktam-Ring für die Reaktion verantwortlich sein. Da dieser bei allen anderen β -LA auch vorkommt, ist eine Kreuzreaktion mit den anderen β -LA möglich [3].

Es ist jedoch wahrscheinlicher, dass sich die Reaktion gegen die R1-Seitenkette der Substanz richtet [17]. Eine Kreuzreaktion besteht hierbei nur dann zwischen den β -LA, wenn diese ähnliche R1-Seitenketten aufweisen. Dies ist beispielsweise bei Cefotaxim und Cefuroxim der Fall [3, 4, 6, 18].

Zu beachten ist hierbei, dass nicht alle Cephalosporine identische R1-Seitenketten haben, sodass die Kreuzreaktivität nur auf einzelne Substanzen dieser Gruppe (mit gleichen R1-Seitenketten) begrenzt ist. Eine Kreuzreaktivität zwischen Aminopenicillinen und Cephalosporinen ist folglich auch möglich und zwar, wenn die Cephalosporine eine Aminobenzyl-R1-Seitenkette aufweisen (Cefalexin, Cefaclor und Cefadroxil), die bei Aminopenicillinen identisch ist [19].

In den Fällen, in denen nur eine Substanz (beispielsweise Cefaclor) eine Arzneimittelunverträglichkeitsreaktion auslöst, könnte die Reaktion gegen das ganze Molekül gerichtet sein [20].

Die Kreuzreaktivität aufgrund gleicher R2-Seitenketten spielt keine große klinische Rolle, kommt jedoch in Einzelfällen vor [4, 20].

Eine Kreuzreaktivität zwischen Carbapenemen und anderen β -LA ist vernachlässigbar klein oder nicht vorhanden, wie durch mehrere Studien belegt wurde [21, 22].

Es ist also möglich, einen Patienten mit einer Arzneimittelunverträglichkeit gegen ein β -LA mit einem anderen β -LA zu behandeln. Die Kreuzreaktivität zwischen den einzelnen β -LA ist sogar äußerst gering. In einer Studie haben 97,2% aller Patienten mit einer Aminopenicillinallergie Cephalosporine ohne die Aminobenzyl-R1-Seitenkette vertragen, 71,8% der Patienten zeigten keine Reaktion gegen Phenoxymethylpenicillin [19].

Um eine Kreuzreaktivität zu erfassen, müssen Hauttests und Provokationstests durchgeführt werden, um die therapeutische Breite nicht unbegründet einzuschränken. So werden keine Einbußen in der Effizienz gemacht, wie es bei der Ausweichbehandlung mit anderen Antibiotikapräparaten der Fall sein könnte [6].

1.4 Klinisches Bild von Arzneimittelreaktionen

Bei den Arzneimittelreaktionen ist die Haut das am häufigsten betroffene Organ [4]. Die klinischen Manifestationen sind sehr vielfältig und oft nicht eindeutig einer Arzneimittelreaktion zuordenbar. Abhängig von den vorliegenden immunologischen Mechanismen und den daraus resultierenden Sofort- oder Spättypen sind die klinischen Bilder sehr unterschiedlich.

1.4.1 Soforttyp

Beim Soforttyp beträgt die Latenzzeit Minuten bis zu wenigen Stunden nach erneuter Einnahme [1, 12, 23]. Die Symptome entstehen durch die Ausschüttung von Histamin und anderen vasoaktiven Substanzen [12]. Es kann eine akute Urtikaria auftreten oder es kommt zu Symptomen der Anaphylaxie wie Atemnot, Flush, Angioödem, Hypotension und Rhinokonjunktivitis. Der Magen-Darm-Trakt, die Atemwege und das Kreislaufsystem können beteiligt sein. Obwohl die Mehrzahl der Reaktionen mild verläuft, kann es selten zu einem anaphylaktischen Schock und lebensbedrohlichen Symptomen kommen [1, 16, 17].

1.4.2 Spättyp

Bei den Spätreaktionen treten in den meisten Fällen nach vier bis zehn Tagen makulopapulöse (morbilliforme) Exantheme auf [1]. Das Exanthem kann sich auch bullös oder pustulös präsentieren. Zudem können systemische Reaktionen wie Fieber, Tachykardie und Dyspnoe auftreten. Die Hautveränderungen sind generalisiert und ohne Prädilektionsstellen [1, 3].

1.5 Diagnostik

Eine leitlinienorientierte Diagnostik ist bei Arzneimittelreaktionen unverzichtbar. Bei erneutem Kontakt mit dem Medikament besteht das Risiko, nochmals eine schwere Reaktion zu erleiden. Andererseits werden bei unbegründetem Verzicht auf eine Substanz wegen vermuteter Allergie die Therapieoptionen unnötig limitiert [1].

Zwar geben circa 10% der stationären Patienten an, allergisch gegen β -LA zu sein, dies sollte jedoch kritisch betrachtet werden. Viele Studien belegen, dass die wahre Verbreitung einer β -LA-Allergie viel geringer ist [17, 24-26].

Der Verzicht auf die Erstlinientherapie und das Ausweichen auf andere Antibiotika hat die im Folgenden aufgeführten Nachteile: Aktuelle Studien zeigen, dass das Outcome der Patienten mit einer Therapie mit Ausweichsubstanzen schlechter ist. Macy und Contreras beispielsweise kamen in einer Studie zu dem Ergebnis, dass die Krankenhausaufenthaltsdauer dieser Patienten länger war und Clostridium difficile sowie multiresistente Bakterien wie Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) öfters auftraten [27]. Auch das Versagen der antibiotischen Therapie mit Nicht- β -LA aufgrund einer Allergie ist im Vergleich zur Therapie mit β -LA größer [28].

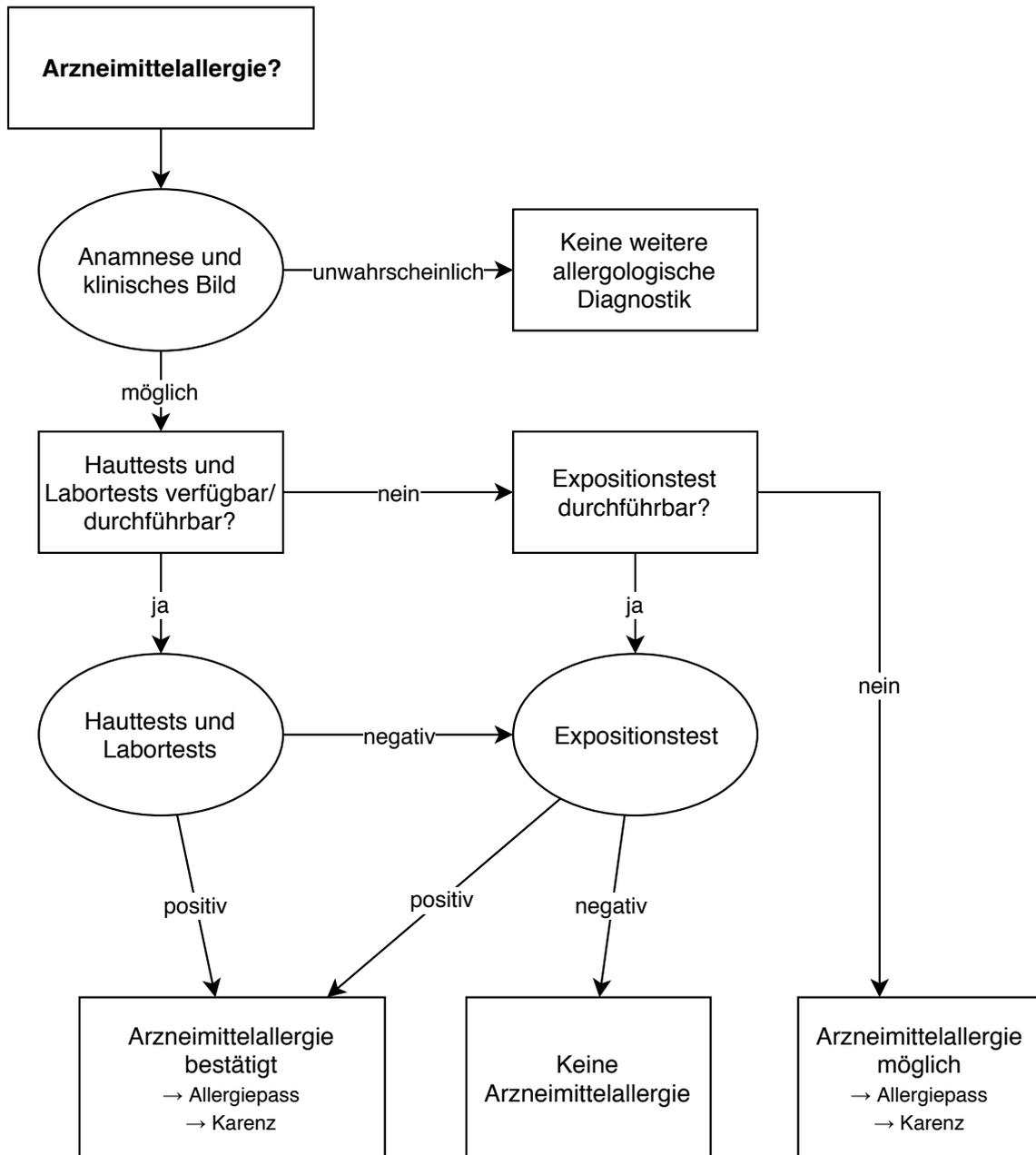
Zusätzlich wurde beobachtet, dass neben dem schlechteren Outcome auch die Behandlungskosten stiegen [6, 24, 27, 28]. Laut der Studie von Li et al waren die Behandlungskosten 1,82-2,58 mal höher als die Behandlungskosten der Erstlinientherapie [29].

Deswegen ist es äußerst wichtig, bei Patienten mit möglicher β -LA-Allergie Allergietests durchzuführen, um die für die Allergie verantwortlichen Substanzen zu detektieren und entsprechend zu behandeln.

1.5.1 Diagnostisches Vorgehen

Eine Arzneimittelreaktion zu diagnostizieren ist in den meisten Fällen nicht einfach. Viele Patienten nehmen simultan verschiedene Medikamente ein und auch Hautausschläge anderer Genese können ein Arzneimittelexanthem imitieren. Die klinischen Bilder sind vielfältig und nicht immer eindeutig zuzuordnen. Trotzdem sollte man sich zuerst einen Eindruck der Hauterscheinung und des allgemeinen klinischen Befindens des Patienten machen. Der ganze Körper inklusive der Schleimhäute sollte begutachtet werden. Zusätzlich sollten andere möglicherweise beteiligte Organsysteme untersucht werden, um gastrointestinale oder kardiovaskuläre Reaktionen unverzüglich zu erkennen [1]. Abbildung 3 gibt einen Überblick über das diagnostische Vorgehen bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer Arzneimittelallergie.

Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Arzneimittelallergie, modifiziert nach [1]



1.5.2 Anamnese

Eine genaue Anamnese ist unerlässlich. Neben dem Verlauf und der Dauer der Reaktion sollte nach akuten und chronischen Erkrankungen, Auslandsaufenthalten, Tätigkeiten, Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme (Alkohol) und UV-Exposition gefragt werden. Prädisponierende Erkrankungen und bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen sollten auch dokumentiert werden.

Neben einer ausführlichen Anamnese spielt vor allem die Medikamentenanamnese eine wichtige Rolle. Der Name des eingenommenen Antibiotikums, dessen Indikation und die Zeitspanne zwischen der Einnahme und dem Auftreten der Symptome sind wichtige Aspekte, die zur Diagnose führen können. Außerdem ist es wichtig zu wissen, ob das verdächtige Antibiotikum zum ersten Mal eingenommen wurde und ob die Hautreaktion zum ersten Mal aufgetreten ist [1, 3, 6]. Aufgrund der geforderten detaillierten Anamnese stehen auch Fragebögen zur standardisierten Befragung zur Verfügung [30].

1.5.3 Labor

Keine laborchemische Untersuchung ist bei Arzneiexanthenen spezifisch. Da Arzneireaktionen mit Eosinophilie, Neutrophilie, Thrombozytopenie oder auch Nierenwert- oder Leberwerterhöhung auftreten können, werden diese Parameter bestimmt. Bei Soforttypreaktionen kann die Bestimmung der Mastzelltryptase indiziert sein. Bei unklaren Hautmanifestationen erfolgt eine Biopsie zur histopathologischen Aufarbeitung [1].

Hauttests und in-vitro-Tests können behilflich sein, die angeschuldigten Substanzen zu evaluieren. Dies ist allein durch Anamnese und klinischen Befund meist nicht möglich, da Patienten oft mehrere Medikamente nehmen.

Die Tests werden mehrere Wochen bis Monate nach Abheilen der Symptome durchgeführt. Eine zeitnahe Abklärung wird angestrebt, da die Sensitivität der Hauttests mit steigender Latenz zur Exposition abnimmt [1, 12, 31].

1.5.4 In-vivo-Testung

Bei Soforttyp-Allergien (Typ I) werden in erster Linie der Pricktest und der Intrakutantest (IC-Test) eingesetzt, die das Vorhandensein einer IgE-vermittelten Reaktion untersuchen. Die Ablesung erfolgt nach 20 Minuten. Der Pricktest wird am Unterarm durchgeführt. Ist er negativ, folgt der IC-Test bei Substanzen, die in parenteraler Galenik verfügbar sind.

Als positiv wird ein Test bezeichnet, bei dem sich eine Quaddel größer als drei Millimeter im Vergleich zur Negativkontrolle (NaCl) bildet. Es besteht zwar nur ein geringes Risiko für systemische Reaktionen und einen anaphylaktischen Schock, Notfalleinrichtungen und geschultes Personal müssen bei der Durchführung aber auf jeden Fall vorhanden sein [2, 6, 32, 33].

Auch bei Spättyp-Allergien (Typ IV) kann der Pricktest eingesetzt werden, ist jedoch weniger aussagekräftig und nur in den wenigsten Fällen positiv [32]. Die Ablesung erfolgt hier als Spätablesung nach 24-72 Stunden. Bei milden Typ-IV-Reaktionen haben die intradermalen Tests mit verzögerter Ablesung die höchste Sensitivität [32].

Eine weitere Möglichkeit beim Spättyp ist die Epikutantestung. Hierbei werden am Rücken die zu testenden Allergene mit einem hypoallergenen Pflaster für 24–48 Stunden fixiert. Die Ablesung erfolgt somit nach (24), 48 und nach 72 Stunden [1, 33].

1.5.5 In-vitro-Testung

Die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper im Serum ist vor allem bei negativer Hauttestung sinnvoll oder falls die initiale Reaktion so schwer war, dass ein Hauttest oder eine Provokationstestung aus Sicherheitsgründen nicht durchgeführt werden können. Dies kann beispielsweise bei höhergradigen anaphylaktischen Reaktionen auf β -LA der Fall sein [1]. Sie bergen keinerlei Gefahr für den Patienten, können kostengünstig durchgeführt werden und sind schnell und einfach durchzuführen [12].

Die Histaminrelease-, Basophilendegranulations- und Lymphozytenaktivierungstests sind zwar auch möglich, werden jedoch nur in ausgewählten Einzelfällen angewandt und gehören nicht zur Routinediagnostik [1, 3].

1.5.6 Provokationstestung

In einigen Fällen kann der Auslöser der Reaktion allein durch Hauttests oder in-vitro-Testung nicht gefunden werden. In den Fällen, in denen die Haut- oder in-vitro-Testung negativ sind, kann eine Expositionstestung von Nutzen sein (Abbildung 3).

Die Provokation sollte stationär erfolgen, da es zu systemischen Reaktionen wie einem anaphylaktischen Schock kommen kann und deswegen eine Notfallausrüstung und erfahrenes Personal sofort verfügbar sein müssen [1].

Der Provokationstest ist Goldstandard für den Nachweis einer Arzneimittelreaktion [34]. Er wird sowohl bei Typ I als auch bei Typ-IV-Reaktionen angewandt. Der Patient wird dem verdächtigen Arzneimittel exponiert, bevorzugt in der gleichen Form wie bei der Überempfindlichkeitsreaktion. Gegeben wird das Arzneimittel in Intervallen mit steigender Dosis, bis die Tagesdosis erreicht ist oder bis eine Reaktion auftritt. Um Kreuzallergien zu detektieren, können auch Ausweichsubstanzen mitgetestet werden [1, 3, 6, 24].

Die Ergebnisse der Testungen werden dem Patienten mitgeteilt. Außerdem wird ein Allergiepass erstellt, damit in Zukunft eine Arzneimittelreaktion vermieden werden kann und auf Ausweichpräparate zurückgegriffen werden kann [1, 3].

1.6 Therapie von Arzneimittelreaktionen

Treten Arzneimittelreaktionen auf, sollte das dafür verantwortliche Medikament sofort abgesetzt werden.

Das makulopapulöse Arzneimittelexanthem beim Spättyp tritt meist nur vorübergehend auf und die Symptome sind häufig nicht sehr ausgeprägt. In diesen Fällen kann auf eine weitere systemische Therapie verzichtet werden. In mittelschweren Fällen kann auf kortikoidhaltige Externa oder juckreizmindernde Medikamente zurückgegriffen werden, in äußerst schweren Fällen auch auf systemische Kortikosteroide.

Eine Arzneimittelreaktion vom Soforttyp kann bis zum anaphylaktischen Schock therapiert werden. Hier kann auf systemische Kortikosteroide, Katecholamine, Antihistaminika und Beta₂-Sympatomimetika zurückgegriffen werden.

Die Prognose bei Arzneimittelreaktionen ist im Allgemeinen sehr gut. Das Medikament sollte in Zukunft gemieden werden. Falls eine Überempfindlichkeit nachgewiesen wurde, eine Therapie mit dem Medikament jedoch unausweichlich ist und es keine akzeptablen Alternativen gibt, kann eine Desensibilisierung durchgeführt werden. Dies ist zum Beispiel bei einer Schwangeren mit Lues und bekannter Penicillinallergie eine Möglichkeit [3].

1.7 Fragestellung

Da die Prävalenz der β -LA-Allergien in Deutschland relativ hoch ist und vor allem die Allergie vom Soforttyp gefährlich werden kann, spielt dessen Diagnostik eine wichtige Rolle, vor allem auch im Hinblick auf mögliche Differentialdiagnosen. Die Folgen einer falsch erkannten β -LA-Allergie führen zu schlechteren Therapieerfolgen, mehr Komplikationen und teureren Alternativtherapien.

In der vorliegenden Studie wurden verschiedene diagnostische Testverfahren, die für die Diagnosestellung der β -LA-Allergien relevant sind, auf ihre Sensitivität untersucht. Ziel dieser Studie ist die retrospektive Analyse der Daten von Patienten, die sich von 2010 bis 2015 in der Allergologie in Tübingen mit dem Verdacht auf eine Allergie gegen β -LA vorstellten.

Zentrale Fragestellungen der Arbeit sind:

- Wie hoch ist die Prävalenz der β -LA-Allergie in einem Patientenkollektiv, das sich mit Verdacht auf β -LA-Allergie in der Allergologie vorstellte?
- Welche Testmethoden haben die höchste Sensitivität, wie schneiden die verschiedenen Hauttests im Vergleich zueinander ab? Wie häufig muss eine Expositionstestung durchgeführt werden?
- Wie hoch ist die Anzahl der Kreuzreaktionen beim Soforttyp beziehungsweise beim Spättyp?

2 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit entspricht einer retrospektiven Analyse von 553 Patienten, darunter 388 Frauen und 165 Männer, deren Patientenakten ausgewertet wurden. In die Analyse wurden Patienten aufgenommen, die in den Jahren 2010 bis 2015 in der Universitäts-Hautklinik der Eberhard Karls Universität Tübingen aufgrund eines Verdachts auf β -LA-Allergie vorstellig wurden und bei denen daraufhin ein Allergiepass ausgestellt wurde.

Einschlusskriterien

- Anamnestischer Verdacht auf eine β -LA-Allergie vom Sofort- oder Spättyp
- Allergologische Diagnostik mit Haut- und/oder Expositionstestung
- Allergiepassausstellung zwischen 2010 bis 2015

Die Erhebung des Patientenkollektivs erfolgte aus den Allergiepässen der Jahre 2010 bis 2015. Zur Datenerhebung wurden außerdem die Akten aus dem Archiv des Krankenhausinformationssystems hinzugenommen, um einen detaillierten Überblick über die Krankheitsgeschichte und die durchgeführten Tests zu bekommen. Die Auswertung erhebt keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit aller Patienten dieser sechs Jahre, da es nicht möglich war, jeden Patienten auf Grundlage des Allergiepasses im Archiv zu identifizieren.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen und des Universitätsklinikums Tübingen genehmigt (373/2017BO2).

Folgende Parameter, die codiert aufgenommen wurden, wurden erfasst:

Identifikationsnummer:	Die Patienten wurden fortlaufend durchnummeriert.
Geschlecht:	1=weiblich 2=männlich
Probandengruppe:	1=Soforttyp 2=Spättyp
Geburtsdatum:	Tag, Monat und Jahr
Allergiepassdatum:	Tag, Monat und Jahr
Substanz/Verdacht auf:	Bei der Substanz, auf die der Patient laut Anamnese mit allergischen Symptomen reagiert hat, wurde zwischen β -LA der Penicillingruppe, der Aminopenicillingruppe und der Cephalosporine unterschieden.
Testresultat:	Diagnose einer Allergie oder keine Allergie

2 Material und Methoden

Folgende Hauttests wurden im Detail erfasst:

- Pricktest
- Pricktest mit Spätablesung
- IC-Test
- IC-Test mit Spätablesung
- Epikutantest (EC-Test)

Auch hier wurde nach Betalaktam-Gruppen unterteilt, nach Penicillinen, Aminopenicillinen und Cephalosporinen, im Detail wurde noch aufgeführt, gegen welche Substanz (generischer Name, PPL oder MDM) der Patient allergisch reagiert hat.

- 0 = negativ
- 1 = positiv
- 2 = nicht verwertbar (Urticaria factitia)

Bei den Hauttests für die Spättyp-Allergien wurde zusätzlich bei den Aminopenicillinen unterteilt, ob die Reaktion nach 48 oder 72 Stunden auftrat, oder ob die Reaktion im Test unklar war.

- 0 = negativ
- 1 = positiv nach 48 h
- 2 = positiv nach 72 h
- 3 = positiv nach 48 und 72 h
- 4 = nicht verwertbar (Urticaria factitia)
- 9 = unklar

Bei der Serologie wurden die einzelnen β -LA-Gruppen Penicilline, Aminopenicilline und Cephalosporine getrennt erfasst.

Die Werte werden in kU/l angegeben. Eine Sensibilisierung liegt ab Werten $>0,1$ kU/l vor. Die Ergebnisse werden in der Allergiediagnostik zur quantitativen Bestimmung in CAP-Klassen eingeteilt (Tabelle 1) .

Tabelle 1: CAP-Klassen

CAP-Klasse	spezifisches IgE (kU/ml)	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

Exposition: Es wurde auch hier, wie schon bei den anderen Tests, nach β -LA-Gruppen (Penicilline, Aminopenicilline und Cephalosporine) unterteilt.

Penicilline:
 1 = Penicillin V
 2 = Penicillin G
 3 = Flucloxacillin
 4 = Sonstige

Aminopenicilline:
 1 = Ampicillin
 2 = Amoxicillin
 3 = Piperacillin
 4 = Sonstige

Cephalosporine 1. Generation: 1 = Cefaclor

Cephalosporine 2. Generation: 1 = Cefuroxim

Cephalosporine 3. Generation: 1 = Cefixim
 2 = Ceftriaxon
 3 = Cefpodoxim

Des Weiteren wurde unterteilt, ob das Verum, auf das ursprünglich reagiert wurde, oder die Ausweichsubstanz getestet wurde:

- 0 = nicht durchgeführt
- 1 = Verum-Exposition
- 2 = Ausweichsubstanz

2 Material und Methoden

Zur statistischen Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS Version 23 für Windows verwendet. Als statistische Methoden wurden die relativen Häufigkeiten und Verhältnisse berechnet.

Es ist in dieser Arbeit nicht möglich, eine Vierfeldertafel zu erstellen und somit die Spezifität und den positiv prädiktiven Wert der einzelnen Tests zu berechnen. Da es ethisch nicht möglich ist, Patienten mit positivem Hauttest zu exponieren, muss davon ausgegangen werden, dass jeder Patient, der in der Hauttestung positiv reagiert, auch wirklich allergisch ist. Es muss also davon ausgegangen werden, dass kein Patient ein falsch positives Ergebnis aufweist. Dies kann nicht überprüft werden.

Da somit ein Feld der Vierfeldertafel leer bleibt, ist die Auswertung der Ergebnisse eingeschränkt. Bestimmte Nenngrößen wie die Spezifität oder der positiv prädiktive Wert können somit nicht berechnet werden.

3 Ergebnisse

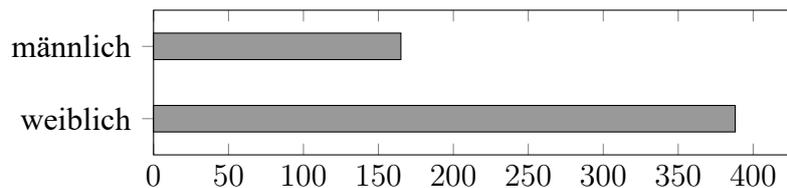
3.1 Demographie

3.1.1 Geschlechterverteilung

Im Zeitraum zwischen 2010 und 2015 stellten sich in der Allergologie in Tübingen insgesamt 553 Patienten mit Verdacht auf eine Allergie gegen β -LA vor. Im zeitlichen Zusammenhang zur Einnahme von β -LA entwickelten sie Symptome, die mit einer Allergie gegen das eingenommene Medikament vereinbar waren.

Von den 553 Patienten waren 388 weiblich und 165 männlich (Abbildung 4). Somit betrug die Geschlechterverteilung 2,35:1.

Abbildung 4: Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs



3.1.2 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter des erfassten Kollektivs betrug 49 Jahre (Standardabweichung: 17,6 Jahre, minimales Alter: 5 Jahre, maximales Alter: 98 Jahre).

3.1.3 Inanspruchnahme der Diagnostik

Von 533 Patienten, die in der Allergologie vorstellig wurden, waren 165 männlich und 388 weiblich. Dies entspricht einem Verhältnis von 1:2,35 (Tabelle 2). Deutlich mehr Frauen stellten sich mit dem Wunsch einer allergologischen Diagnostik zur Abklärung einer Arzneimittelallergie gegen β -LA vor.

Auch die Expositionstestungen wurden häufiger bei Frauen durchgeführt. Von insgesamt 489 Exponierten waren 146 männlich und 343 weiblich, was einem Verhältnis von 1:2,34 entspricht (Tabelle 2).

Tabelle 2: Geschlechterverteilung des Kollektivs

	Gesamt	männlich	weiblich	Verhältnis
Personen mit Verdacht auf Betalaktam-Allergie	533	165	388	1 : 2,35
Personen, bei denen eine Exposition durchgeführt wurde	489	146	343	1 : 2.34

3.1.4 Testresultate im Hinblick auf die Geschlechterverteilung

107 Patienten reagierten im Hauttest positiv, davon 38 Männer und 69 Frauen (Verhältnis 1:1,8).

Eine positive Expositionstestung (keine Differenzierung zwischen Reaktion auf das verdächtige Präparat oder Ausweichtestung bei reaktivem Hauttest, deshalb Mehrfachnennungen möglich) ergab sich bei 56 Patienten, davon waren 20 männlich und 36 weiblich. Das Verhältnis betrug auch hier 1:1,8.

Insgesamt konnte eine Allergie gegen β -LA bei 165 Patienten nachgewiesen werden, davon waren 54 männlich und 111 weiblich, einer Ratio von 1:2,06 entsprechend (Tabelle 3).

Tabelle 3: Geschlechterverteilung bei einer nachgewiesenen Allergie auf β -LA

	Gesamt	männlich	weiblich	Verhältnis
Hauttest	107	38	69	1:1,8
Expositionstestung	56	20	36	1:1,8
Allergie gesamt	165	54	111	1:2

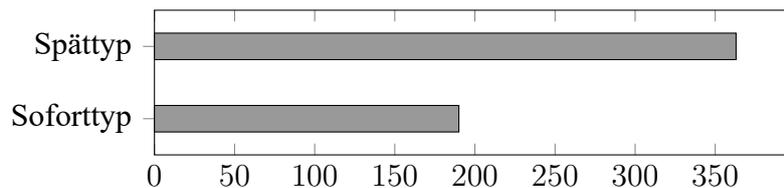
Betrachtet man im Zusammenhang mit dem Patientenverhalten die Testresultate getrennt für Männer und Frauen, ist auffällig, dass sich die Geschlechterpräferenz zu Gunsten der Frauen relativiert. Ist das Verhältnis bei der Frequentierung des Arztes und der Inanspruchnahme der Diagnostikmöglichkeiten bei Männern zu Frauen 1:2,35, nähert sich dieses Verhältnis bei den Testergebnissen auf 1:2 an.

Von 165 Männern wurde bei 54 eine Allergie diagnostiziert (32,7%). Bei den Frauen wurde bei 111 von 388 eine Allergie diagnostiziert (28,6%).

3.2 Verteilungsmuster der Allergien nach vermutetem Reaktionstyp

Von den 553 Patienten wurde bei 190 Patienten (34,36%) der Verdacht auf eine stattgehabte Reaktion vom Soforttyp, bei 363 Patienten (65,64%) eine Allergie vom Spättyp vermutet (Abbildungen 5 und 6).

Abbildung 5: Verteilungsmuster der Patienten mit Verdacht auf Allergie vom Soforttyp oder Spättyp



Ob sich die vermutete Allergie bestätigte, wurde durch Hauttests (Pricktest, IC-Test mit Spätablesung und EC-Test), Expositionstestungen und selten durch einen Lymphozytenaktivierungstest ermittelt.

3.3 Verteilungsmuster nach bestätigtem Allergietyp

Wie in Abbildung 6 zu sehen ist, konnte die Soforttyp-Allergie auf β -LA bei 40 von 190 Patienten (21,05%) bestätigt werden, die Spättyp-Allergie bei 125 von 363 Patienten (34,44%).

Weiterhin wurde durch die verschiedenen Testmethoden spezifiziert, welche Untergruppe der Betalaktame nicht vertragen wurde. Da neben einer isolierten Allergie gegen Aminopenicilline oder auch gegen Penicilline beziehungsweise Cephalosporine eine Allergie gegen mehr als eine dieser Substanzen nachgewiesen werden konnte, ist in dieser Untergruppe eine Mehrfachnennung möglich.

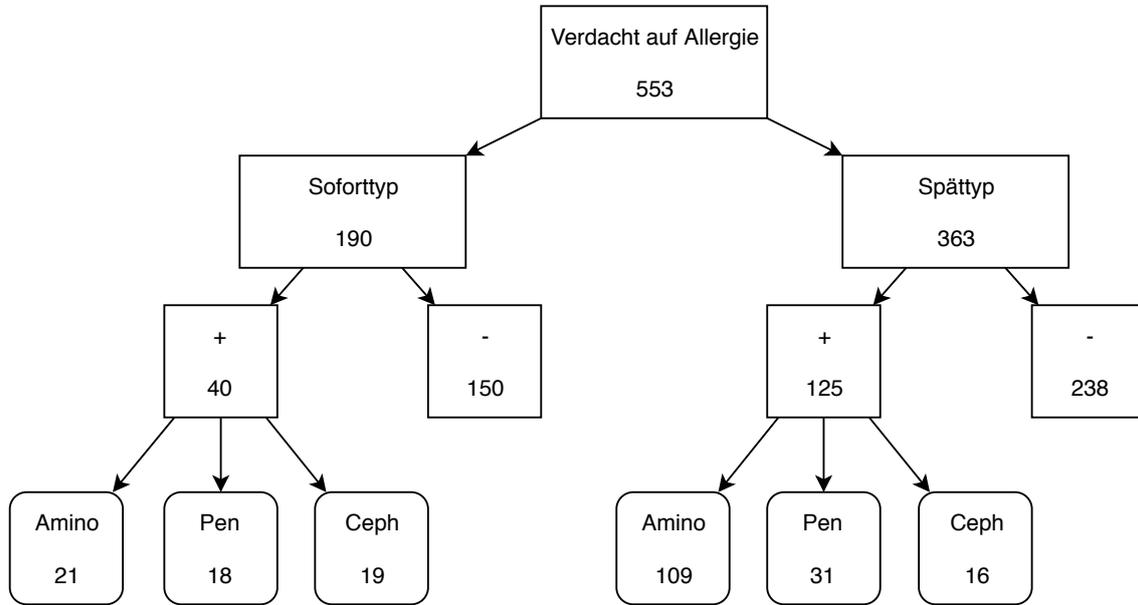
Beim Soforttyp wurden 21 Sensibilisierungen auf Aminopenicilline (52,5%), 18 gegenüber Penicillinen (45%) und bei 19 gegen Cephalosporine (47,5%) festgestellt, so dass sich in den drei Untergruppen bezüglich der nachgewiesenen Soforttyp-Allergie eine ähnliche prozentuale Verteilung zeigte.

Bei den Spättyp-Allergien dominierten die Aminopenicilline (109/125, 87,2%), während eine Sensibilisierung auf Penicilline (31/125, 24,8%) und Cephalosporine (16/125, 12,8%) deutlich seltener vorlag (Abbildung 6).

Da gegen Aminopenicilline am häufigsten eine Sensibilisierung vorliegt, beschränken sich die weiteren Auswertungen zum Spättyp auf die Aminopenicilline.

Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Betalaktam-Allergien

Amino = Aminopenicilline, Pen = Penicilline, Ceph = Cephalosporine



3.4 Spättyp-Allergie

Standardisiert wird bei Verdacht auf das Vorliegen einer Spättyp-Allergie in der Allergologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen ein Pricktest, ein IC-Test mit Spätablesung und eine Epikutantestung (mit Ablesung nach 48 und 72 Stunden) mit Vertretern verschiedener Gruppen der β -LA durchgeführt (Abbildung 7). Bei nicht reaktiven Hauttests wird eine Expositionstestung angeboten.

Anhand dieser Verfahren wurde eine Allergie gegen Aminopenicilline bei insgesamt 109 Patienten nachgewiesen.

Bei Betrachtung aller Patienten mit nachgewiesener β -LA-Allergie wird deutlich, dass die Mehrzahl der Patienten mit Symptomen nach Aminopenicillingabe in der Hautklinik vorstellig wurde (84 Patienten). Einige Patienten stellten sich mit Verdacht auf eine Allergie gegen Penicilline oder Cephalosporine vor, bei wenigen war die auslösende Substanz unklar, es wurden mehr als eine Untergruppe der β -LA eingenommen oder die auslösende Substanz war nicht erinnerlich (Tabelle 4).

Abbildung 7: Testprotokoll, wie es in der Hautklinik Tübingen verwendet wird, um β -LA-Allergien mittels Hauttest zu diagnostizieren



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN

Universitäts-Hautklinik
Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. M. Röcken

Allergologie

Leiter: PD Dr. med. Amir Yazdi
Telefon 07071/29 -8 34 71
Telefax 07071/29 -5708

Testarzt _____		Station _____		Datum _____			
β-Lactam-Antibiotika-Testung							
Gruppe	Bezeichnung	Pricktest		Intrakutantest			
		20'	24 h	20'	24 h	48 h	72 h
 Penicilline	1 Penicillin V (Phenoxyethylpenicillin)						
	2 Penicillin G 0,5 Mega IE / ml						
	3 Penicillin G 0,05 Mega IE / ml			1:10			
 Aminopenicilline	4 Ampicillin			1:100			
	5 Amoxicillin/Clavulansäure						
 Cephalosporine	6 Cefaclor (1. Generation)						
	7 Cefuroxim 250 mg (2. Generation)			1:100			
 Carbapeneme	8 Meropenem			1:100			
 Adjuvanz	9 Procain-HCL 0,5 %						
 Metabolite	10 Benzylpenicilloypolylysin (PPL)			1:10 / 1:1			
	11 Benzylpenicilin, kristallin und Na-Benzylpenicilloat (MDM)			1:10 / 1:1			
	12 Histamin 10 mg / ml (Prick 10mg/ml / IC 0,1 mg/ml)						
	13 NaCl 0,9 %						
 eigene							

Epikutantest		48 h	72 h
1	Penicillin V 10.000 IE / g in Vas.		
2	Penicillin G 10.000 IE / g in Vas.		
3	Ampicillin 5% Vas.		
4	Amoxicillin/Clavulansäure		
5	Cefaclor 5% Aqua (siehe Verpackung)		
6	Cefuroxim 5% Aqua (siehe Verpackung)		
7	Meropenem 5% Vas.		
8	Vaseline		

F65/283 - 05.2014 - UDO

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der β -LA-Allergien

Häufigkeitsverteilung der β -LA-Allergien bei allen Patienten, bei denen eine Allergie vom Spättyp nachgewiesen wurde: Einige der Patienten, die anamnestisch den Verdacht auf Aminopenicilline haben, sind auch gegen Penicilline oder Cephalosporine allergisch.

Anamnestisch verdächtige Substanz	Anzahl	Nachgewiesene Allergie gegen Aminopenicilline	Nachgewiesene Allergie gegen Penicilline	Nachgewiesene Allergie gegen Cephalosporine
Aminopenicilline	84	84	14	8
Penicilline	23	14	14	1
Cephalosporine	6	2	0	6
Aminopenicillin und Penicillin	3	3	1	0
Aminopenicillin u. Cephalosporine	4	3	0	1
Penicilline und Cephalosporine	1	0	1	0
Anamnestisch unklar	4	3	1	0
Gesamt	125	109	31	16

Zuerst werden diejenigen Patienten näher betrachtet, bei denen anamnestisch eine Aminopenicillinallergie vermutet wurde, im nachfolgenden Unterpunkt wird auf weitere Fälle eingegangen, die primär mit einer unklaren Anamnese oder der Verdachtsdiagnose „Allergie auf Penicilline“ oder „Allergie auf Cephalosporine“ vorstellig wurden, bei denen dann jedoch (zusätzlich oder isoliert) eine Allergie gegen Aminopenicilline nachgewiesen werden konnte.

3.4.1 Anamnestischer Verdacht auf Aminopenicilline

236 Patienten stellten sich in der Hautklinik mit stattgehabter unerwünschter Reaktion nach Aminopenicillinapplikation vor, die aufgrund der Anamnese zu einer Spättyp-Allergie passen könnte.

Wie in Tabelle 5 und Abbildung 8 zu sehen ist, wurde bei insgesamt 91 Patienten (38,56%) eine Sensibilisierung gegen Aminopenicilline detektiert, bei 145 (61,44%) blieben alle Haut- und Expositionstestungen negativ, eine Allergie auf Aminopenicilline konnte bei ihnen also nicht bestätigt werden.

Tabelle 5: Darstellung aller Patienten mit anamnestischem Verdacht auf Aminopenicillinallergie und positivem Testergebnis

Es muss beachtet werden, dass einige dieser Patienten zusätzlich anamnestisch den Verdacht der Allergie auf eine andere Gruppe der β -LA hatten und dieser in einigen Fällen auch bestätigt wurde.

Anamnestisch verdächtige Substanz	Anzahl	Nachgewiesene Allergie gegen Aminopenicilline	Nachgewiesene Allergie gegen Penicilline	Nachgewiesene Allergie gegen Cephalosporine
Aminopenicilline	84	84	14	8
Aminopenicillin und Penicillin	3	3	1	0
Aminopenicillin und Cephalosporin	4	3	0	1
Aminopenicilline, Penicilline und Cephalosporine	1	1	0	0
Gesamt	92	91	15	9

Bei einer Patientin wurde nur ein Lymphozytenaktivierungstest (LAT) durchgeführt, da das Risiko einer schweren Reaktion bei Hauttestung als zu hoch eingeschätzt wurde. Sie reagierte im LAT auf Aminopenicilline. Diese Patientin wird in den folgenden Berechnungen aufgrund der nicht standardisierten Diagnostik nicht berücksichtigt.

Hauttestung

Bei 235 Patienten wurde ein IC-Test (mit Spätablesung) und/oder ein EC-Test durchgeführt, 63 Patienten reagierten in einem der beiden oder in beiden Tests positiv. Hieraus ergibt sich, dass bei 63 von 90 Patienten (70%) mit Hilfe der Hauttests eine Allergie bestätigt werden konnte. Demgegenüber war die Sensitivität der Hauttestungen in 30% der allergischen Patienten nicht ausreichend (Abbildung 8).

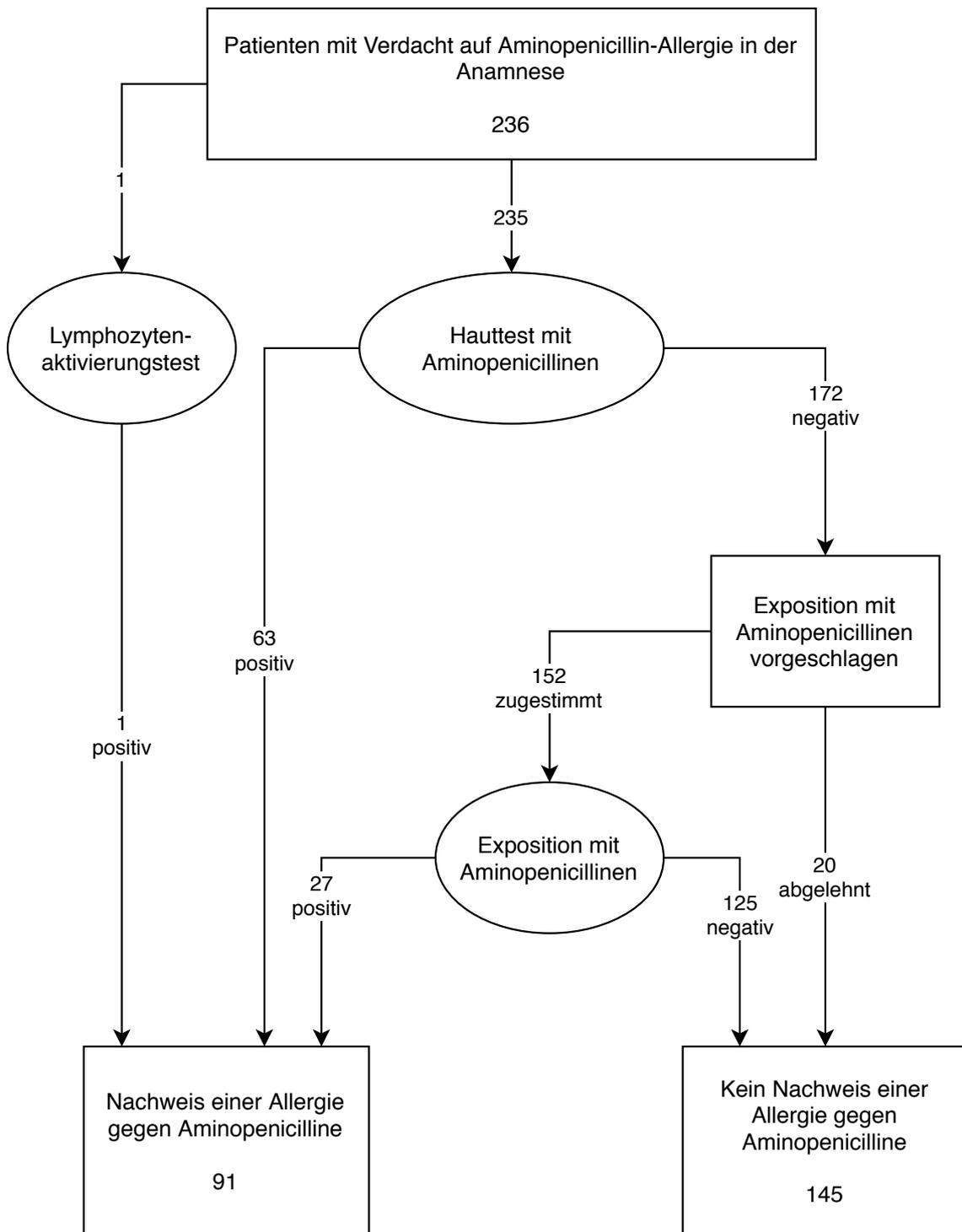
Expositionstestung

Von den 172 Patienten, bei denen der Hauttest negativ ausfiel (Abbildung 8), stimmten 152 der empfohlenen Expositionstestung zu. Trotz negativem Hauttest reagierten 27 von 152 Patienten (17,7%) in der Exposition. So konnten 30% aller Patienten mit Spättyp-Allergie gegen Aminopenicilline nur durch die Expositionstestung detektiert werden. Bei den 20 Patienten, die eine Expositionstestung nicht wünschten, konnte so eine Allergie nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

3 Ergebnisse

Abbildung 8: Allergietestung bei Patienten mit Verdacht auf Aminopenicillinallergie

n = Anzahl der betroffenen Patienten



3.4.2 Weitere Patienten mit Aminopenicillinallergie

Auch bei Patienten, die zeitlich assoziiert zur Gabe von Penicillinen oder Cephalosporinen ein Exanthem entwickelten, konnte, wie in Tabelle 6 zu sehen, eine Aminopenicillinunverträglichkeit festgestellt werden. Diese Patienten reagierten entweder isoliert auf Aminopenicilline (möglicherweise unzureichende Anamnese) oder zusätzlich zu Penicillinen oder Cephalosporinen auch auf Aminopenicilline.

Bei einigen Patienten konnte aus der Krankengeschichte entnommen werden, dass ihnen zwei verschiedene Vertreter der β -LA verabreicht wurden, oder die auslösende Substanz nicht erinnerlich war.

Tabelle 6: Übersicht über alle Patienten mit anamnestischem Verdacht auf Allergie gegen Penicilline oder Cephalosporine

Anamnestisch verdächtige Substanz	Anzahl	Nachgewiesene Allergie gegen Aminopenicilline	Nachgewiesene Allergie gegen Penicilline	Nachgewiesene Allergie gegen Cephalosporine
Penicilline	23	14	14	1
Cephalosporine	6	2	0	6
Penicilline und Cephalosporine	1	0	1	0
Anamnestisch unklar	3	2	1	0
Gesamt	31	18	14	7

Verdacht auf Penicillinallergie

Es stellten sich initial 23 Patienten in der Hautklinik vor mit dem Verdacht auf eine Allergie gegenüber Penicillinen. Nach der Durchführung der Allergietests konnte festgestellt werden, dass 8 Patienten nur auf Aminopenicilline reagierten. Ein weiterer reagierte zusätzlich zu Aminopenicillinen auch auf Cephalosporine. Bei diesen könnte ein Fehler in der Anamnese vorgelegen haben. Fünf Patienten reagierten auf Aminopenicilline und Penicilline, 7 Patienten nur auf Penicilline. Somit wurde bei 14 weiteren Patienten eine Allergie auf Aminopenicilline nachgewiesen (Tabelle 7).

3 Ergebnisse

Tabelle 7: Patienten mit Verdacht auf Allergie gegen Penicilline: tatsächlich diagnostizierte Allergien

Aminopenicilline	8/23
Aminopenicilline und Cephalosporine	1/23
Aminopenicilline und Penicillin	5/23
Nur Penicilline	7/23

Bei 10 Patienten ergab sich ein positiver Hauttest, davon waren 6 Patienten positiv im IC-Test in der Spätablesung, 10 im EC-Test, bei 4 Patienten mit negativem Hauttest ergab sich eine positive Exposition.

Verdacht auf Cephalosporinallergie

Bei 6 Patienten wurde anamnestisch der Verdacht auf eine Allergie gegen Cephalosporine gestellt, davon reagierten 2 Patienten zusätzlich zu Cephalosporinen auch auf Aminopenicilline. Die Aminopenicillinallergie wurde jeweils durch den IC-Test und den EC-Test festgestellt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Patienten mit Verdacht auf Allergie gegen Cephalosporine: tatsächlich diagnostizierte Allergien

Aminopenicilline und Cephalosporine	2/6
Nur Cephalosporine	4/6

Unklare Anamnese

Drei Patienten stellten sich in der Hautklinik mit unklarer Anamnese vor, da Angaben zum genauen Präparat fehlten. Von diesen konnte bei 2 Patienten eine Allergie gegen Aminopenicilline festgestellt werden (beide im IC-Test und im EC-Test). Bei einem wurde eine Allergie gegen Penicillin festgestellt.

Zusammenfassung

Daraus ergibt sich, dass bei insgesamt 109 Patienten eine Allergie gegen Aminopenicilline nachgewiesen wurde. Bei 91 kam es auch zur Reaktion nach Gabe von Aminopenicillinen, die zur allergologischen Abklärung führte. Bei 18 Patienten wurde die Allergie im

Verlauf der Allergietestung festgestellt, ohne dass Aminopenicilline primär angeschuldigt wurden.

3.4.3 Vergleich Intrakutantest mit Spätablesung und Epikutantest

Insgesamt ergab sich ein positiver Hauttest auf Aminopenicilline bei 77 von 108 Patienten (71,3%). Bei allen Patienten wurde ein EC-Test durchgeführt, der IC-Test mit Spätablesung wurde nur bei 107 Patienten durchgeführt (ein Patient erhielt aufgrund des jungen Alters (5 Jahre) keinen IC-Test). Bei einer Patientin wurde nur ein LAT durchgeführt.

Der IC-Test war bei 64 von 107 Patienten positiv (59,8%), bei 43 negativ (40,2%). Der Epikutantest war bei 66 von 108 Patienten positiv (61,1%), bei 42 negativ (38,9%).

Bei 54 Patienten waren beide Hauttests positiv, bei 12 Patienten nur der EC-Test und bei 10 Patienten nur der IC-Test (Tabelle 9).

Der EC-Test ist somit etwas sensitiver als der IC-Test. Es gibt zwar eine hohe Übereinstimmung zwischen beiden Tests, die höchste Trefferquote erzielt man allerdings bei Kombination beider Tests. Circa 70% aller Allergien werden durch die Hauttests diagnostiziert.

Zur Spezifität kann keine Aussage gestellt werden, da alle positiven Reaktionen der Hauttestungen als Allergie gewertet wurden und auf eine Exposition verzichtet wurde.

Tabelle 9: Vergleich des Intrakutantests mit Spätablesung und Epikutantest beim Spättyp

		Epikutantest		
		negativ	positiv	gesamt
IC-Test mit Spätablesung	negativ	31	12	43
	positiv	10	54	64
gesamt		41	66	107

3.4.4 Kreuzallergien

Um Kreuzallergien nachzuweisen, wurden Patienten zusätzlich zu Aminopenicillinen auch auf die anderen Vertreter der Betalaktame getestet.

In den Hauttests (IC-Test und EC-Test) wurde nicht nur auf Aminopenicilline, sondern zusätzlich auf Penicilline und Cephalosporine getestet. Fielen bei Patienten mit Allergie auf Aminopenicilline die Hauttests auf die Ausweichsubstanzen negativ aus, wurde den Patienten angeboten, sich gegen Penicilline und Cephalosporine exponieren zu lassen.

3 Ergebnisse

Weitere Kreuzreaktionen konnten bei Patienten festgestellt werden, die sich primär wegen Verdacht auf Penicillin- oder Cephalosporinallergie vorstellten, dann jedoch auch gegen Aminopenicilline reagiert haben.

Leider stimmten nicht alle Patienten einer Expositionstestung mit Ausweichsubstanzen zu, so dass nur bei 73 von 109 Patienten eine vollständige allergologische Diagnostik, also ein Hauttest und gegebenenfalls noch eine Exposition und Ausweichexpositionen durchgeführt werden konnte.

Nur die Patienten mit vollständiger Diagnostik (73 Patienten) wurden in den folgenden Berechnungen berücksichtigt, da nur durch die Expositionstestung eine genaue Angabe zur Kreuzallergie gemacht werden kann. Bei 53 Patienten (72,6%) waren weitere Hauttests und Ausweichexpositionen negativ. Diese Patienten weisen somit eine isolierte Allergie gegenüber Aminopenicillinen auf (Abbildung 9).

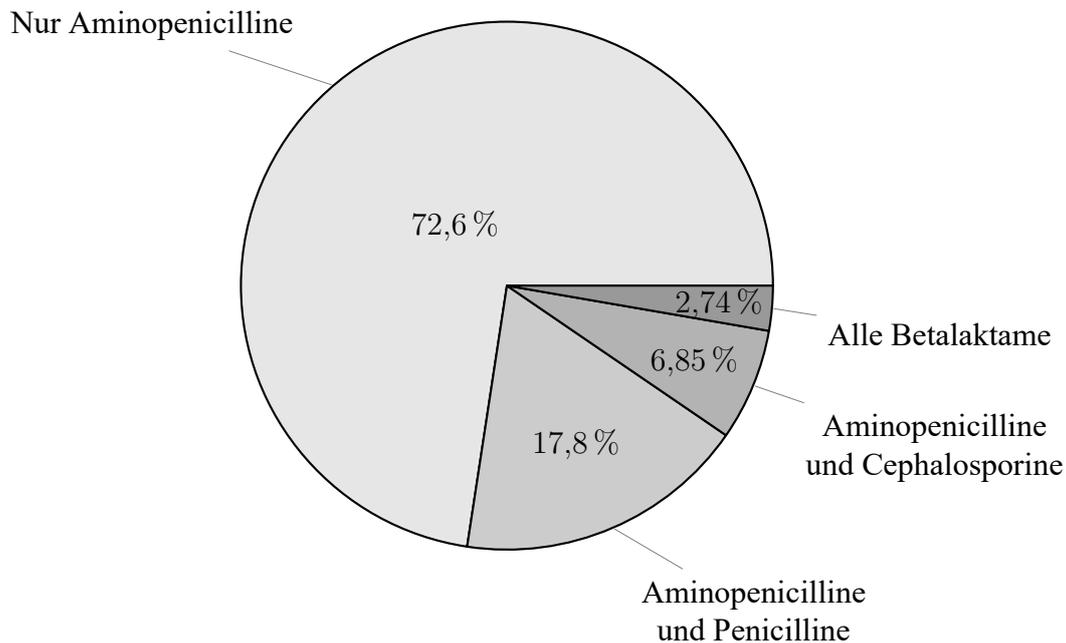
Bei 14 Patienten konnte eine Kreuzallergie aufgrund eines positiven Hauttests diagnostiziert werden: 10 Patienten reagierten im Hauttest zusätzlich zu Aminopenicillinen allergisch auf Penicilline, eine Ausweichexposition auf Cephalosporine blieb negativ. Weitere 3 Patienten reagierten im Hauttest zusätzlich auf Cephalosporine, die Ausweichexposition auf Penicilline wurde toleriert. Bei einem Patienten war der Hauttest auf Penicilline und Cephalosporine reaktiv.

Blieb der Hauttest negativ, wurden die Patienten sowohl mit Penicillinen als auch mit Cephalosporinen exponiert. Drei Patienten reagierten in der Ausweichexposition zusätzlich auf Penicilline, zwei auf Cephalosporine. Ein Patient reagierte in der Ausweichexposition sowohl auf Penicilline als auch auf Cephalosporine. Insgesamt konnte eine Kreuzallergie also bei 6 Patienten durch die Exposition nachgewiesen werden.

Somit ergibt sich eine Kreuzallergie bei 20 Patienten (entsprechend 27,4% der Aminopenicillinallergiker).

13 Patienten reagierten zusätzlich auf Penicilline (17,81%), 5 zusätzlich auf Cephalosporine (6,85%). Zwei Patienten haben eine Pan-Betalaktam-Allergie, sie reagierten zusätzlich sowohl auf Penicilline als auch auf Cephalosporine (2,74%).

Abbildung 9: Kreuzallergien beim Spättyp



Es fällt auf, dass nur Patienten, die im Hauttest auf Aminopenicilline reagiert haben, auch im Hauttest auf andere Substanzen reagiert haben.

Kein Patient, bei dem die Aminopenicillinallergie durch die Exposition festgestellt wurde, reagierte im Hauttest auf eine andere Substanz. Bei 7 Patienten, also 9,6% konnte eine Kreuzreaktion nur durch eine Ausweichexposition diagnostiziert werden.

Von den Patienten, die zusätzlich auf Cephalosporine reagierten, reagierten drei auf Cefaclor, welches ein Aminopenicillin mit einer ähnlichen Seitenkette darstellt, und zwei Patienten auf Cefuroxim.

Der Patient mit einer Pan-Betalaktam-Allergie reagierte auf alle Untergruppen der Cephalosporine und auf Penicilline.

3.5 Soforttyp-Allergie

Insgesamt wurden 190 Patienten mit Verdacht auf eine Allergie vom Soforttyp untersucht. Bei 40 von 190 Patienten (21,1%) konnte die Allergie bestätigt werden.

Anders als beim Spättyp gibt es hier keinen großen Unterschied zwischen Penicillinen, Aminopenicillinen und Cephalosporinen.

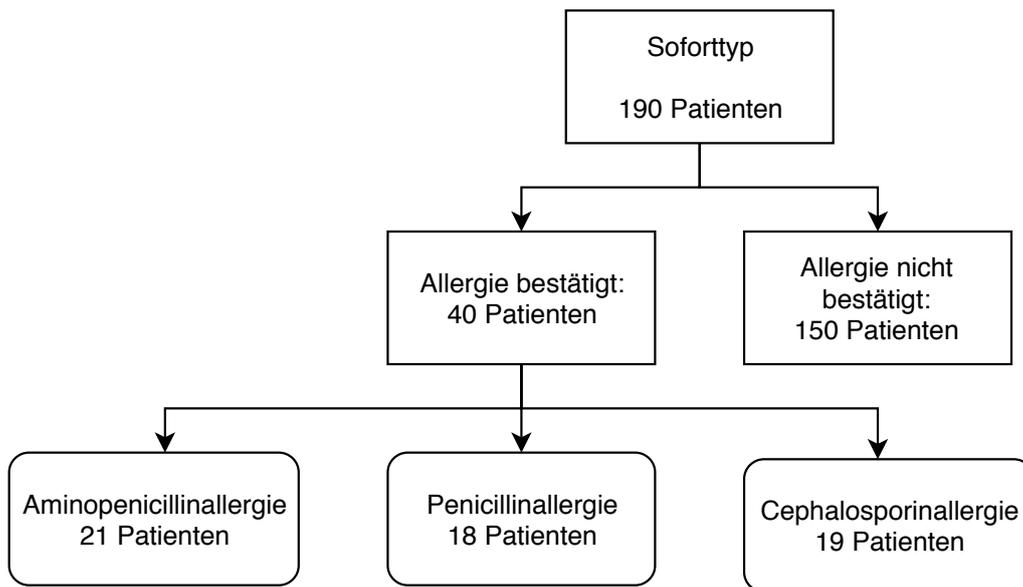
Verdächtige Substanzen

Der Verdacht auf eine Aminopenicillinallergie vom Soforttyp lag bei 91 Patienten, also 48% aller vermuteten β -LA vor. Von allen Patienten, bei denen eine Soforttyp-Allergie bestätigt werden konnte, stellten sich 12 Patienten mit Aminopenicillineinnahme in der Anamnese vor, bei 14 bestand der Verdacht auf eine Allergie gegen Penicilline und bei 15 Patienten wurde eine Allergie gegen Cephalosporine vermutet. Jeweils zwei Patienten stellten sich initial in der Hautklinik mit Verdacht auf Aminopenicillin- und Penicillinallergie und Penicillin- und Cephalosporinallergie vor.

Bestätigte Allergien

Von 40 Patienten, bei denen eine Allergie vom Soforttyp gegen β -LA festgestellt wurde, waren 21 gegen Aminopenicilline allergisch, 18 gegen Penicilline und 19 gegen Cephalosporine (Abbildung 10), so dass hier im Gegensatz zum Spättyp eine ähnliche Verteilung der drei Gruppen vorlag.

Abbildung 10: Überblick Patienten mit Allergie vom Soforttyp

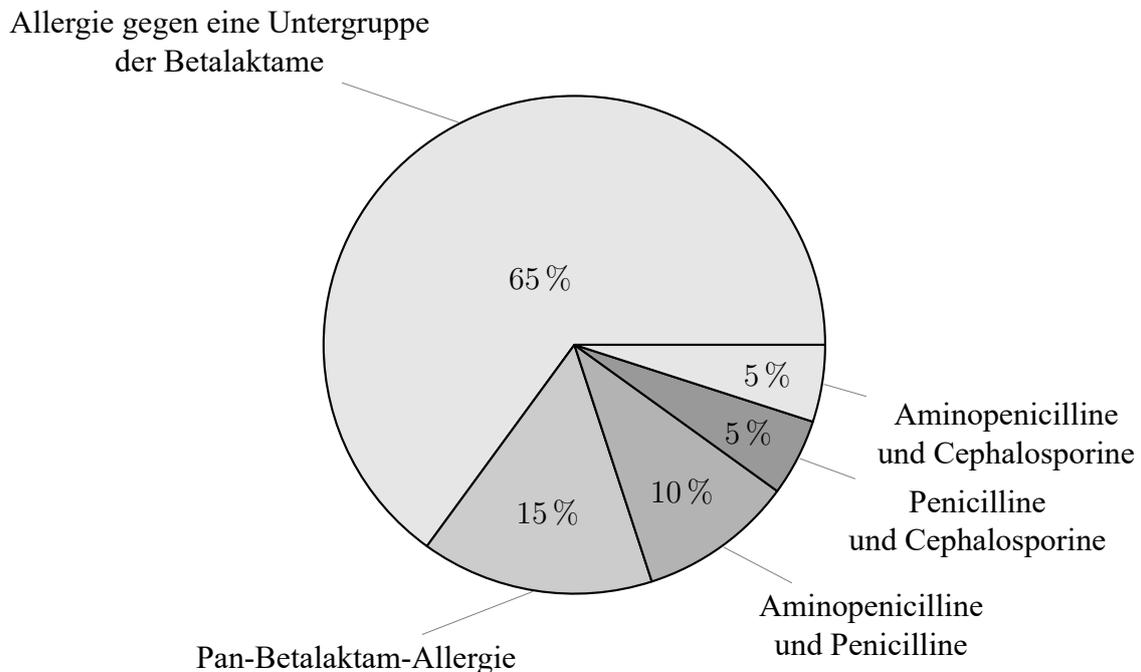


3.5.1 Kreuzallergien

Bei 14 Patienten lag eine Kreuzallergie vor: 4 Patienten reagierten sowohl auf Aminopenicilline als auch auf Penicilline (10%), 2 Patienten auf Aminopenicilline und Cephalosporine (Cefaclor und Cefuroxim) (5%) und bei 6 Patienten wurde eine Pan-Betalaktam-

Allergie diagnostiziert (15%). Zwei Patienten sind außerdem gegen Penicilline und Cephalosporine allergisch (5%). Insgesamt sind also 14 Patienten (35%) gegen mehr als eine Untergruppe der β -LA allergisch (Abbildung 11).

Abbildung 11: Verteilungsmuster der Kreuzallergien



3.5.2 Stellenwert der Hauttestung bei allen Patienten mit Typ-1-Allergie auf Betalaktame

Der Hauttest ergab bei 28 Patienten (70%) ein positives Ergebnis, bei einem Patienten wurde eine positive Serologie als ausreichend gewertet. Bei insgesamt 11 Patienten (27,5%) konnte die Allergie nur durch eine Expositionstestung diagnostiziert werden.

Unabhängig von der Substanz reagierten 15 Patienten im Pricktest positiv, 25 Patienten konnten durch eine positive Reaktion im IC-Test diagnostiziert werden. Teils wurde bei Patienten trotz positivem Pricktest noch ein IC-Test durchgeführt, zum Beispiel wurde dieselbe Substanz zusätzlich im IC-Test getestet, oder es konnte im IC-Test eine Allergie gegen eine andere Substanz nachgewiesen werden (beispielsweise positiver Pricktest auf Penicillin G, IC-Test positiv auf Penicillin V oder Amoxicillin).

Patienten mit Allergie gegen Aminopenicilline

Eine Allergie gegen Aminopenicilline lag bei 21 Patienten vor. Diese konnte bei 15 Patienten durch Hauttestung diagnostiziert werden (71,4%). Davon reagierten 5 von 21 Patienten im Pricktest auf Aminopenicilline (23,8%) und 9 von 19 im IC-Test (47,4%), von denen drei Patienten bereits im Pricktest reagierten. Bei 6 Patienten konnte die Allergie nur durch eine Exposition diagnostiziert werden. Die Ergebnisse werden in der Tabelle 10 verdeutlicht.

Patienten mit Allergie gegen Penicilline

Bei 17 Patienten konnte eine Allergie gegen Penicilline bestätigt werden. Bei 13 von 17 Patienten konnte die Diagnose allein durch Hauttests gestellt werden (67,5%). 3 von 17 Patienten reagierten im Pricktest (17,7%), 10 von 16 im IC-Test (62,5%), wobei bei zwei Patienten trotz positivem Pricktest ein IC-Test durchgeführt wurde. Ein Patient wurde nur durch die positive Serologie diagnostiziert und drei durch die Exposition (Tabelle 10).

Patienten mit Allergie gegen Cephalosporine

Bei 19 Patienten konnte eine Allergie gegen Cephalosporine bestätigt werden. Bei 17 Patienten (84,2%) konnte die Allergie durch den Hauttest diagnostiziert werden. 8 von 19 Patienten reagierten im Pricktest (42,1%), 7 von 13 im IC-Test (53,8%), wobei bei zwei Patienten trotz positivem Pricktest ein IC-Test durchgeführt wurde. Bei zwei Patienten waren im Hauttest nur MDM oder PPL positiv, drei Patienten wurden nur durch die Exposition diagnostiziert (Tabelle 10).

Insgesamt konnten 70% der Patienten durch Hauttests diagnostiziert werden.

Tabelle 10: Anzahl der positiv getesteten Patienten im Bezug auf Prick- und IC-Test bei den verschiedenen Untergruppen der Betalaktame

	Aminopenicilline	Penicilline	Cephalosporine
Prick-Test positiv	23,8%	17,7%	42,1%
IC-Test positiv	47,4%	62,5%	53,8%
Hauttest positiv	71,4%	67,5%	84,2%
Exposition positiv	28,6%	17,7%	15,8%

3.5.3 Stellenwert des MDM und PPL im Prick- und Intrakuantest

Insgesamt haben nur 6 Patienten im Prick- oder IC-Test auf PPL oder MDM reagiert. Bei 2 dieser Patienten konnte durch eine Ausweichexposition mit Cephalosporinen, die reaktionslos verlief, eine Allergie gegen Cephalosporine ausgeschlossen werden. Bei den anderen 4 Patienten wurde keine Expositionstestung durchgeführt, da aufgrund des Hauttests eine Allergie gegen alle β -LA attestiert wurde. Ein Patient reagierte lediglich in der IC-Testung auf PPL, alle weiteren Hauttests fielen bei diesem Patienten negativ aus.

3.5.4 Sensitivität und Spezifität der Hauttests

Da bei Patienten mit einer Allergie vom Spättyp standardmäßig auch der Pricktest und der IC-Test, die beide nach 20 Minuten abgelesen wurden, durchgeführt wurden, gibt es die Möglichkeit, die Spezifität der Hauttests bei Patienten mit Soforttyp-Allergie zu bestimmen, die Patienten vom Spättyp werden hierbei als Kontrollgruppe verwendet.

Bei einem Kollektiv von 80 Patienten, das 40 Patienten mit einer Allergie vom Soforttyp (Gruppe 1) und 40 Patienten mit einer Allergie vom Spättyp (Gruppe 2), bei denen auch der Prick- und IC-Test durchgeführt wurde, beinhaltet, können Sensitivität und Spezifität bestimmt werden.

Die Patienten, die im Pricktest ein positives Ergebnis aufweisen, gelten als allergisch, dieses Ergebnis wird nicht hinterfragt, es erfolgt keine Bestätigung mittels Exposition (= richtig positiv). Die Patienten mit falsch negativem Ergebnis wiesen einen negativen Hauttest auf, konnten dann aber durch eine positive Exposition als allergisch diagnostiziert werden.

In Gruppe 2 fiel der Pricktest bei allen 40 Patienten negativ aus, eine Exposition im Hinblick auf eine Reaktion vom Soforttyp blieb auch negativ. Die Sensitivität des Pricktests beträgt 37%, die Spezifität 100% (Tabelle 11 und Tabelle 12).

3 Ergebnisse

Tabelle 11: Sensitivität des Pricktests bei 40 Patienten

	Richtig positiv	Falsch negativ	Sensitivität
Gruppe 1	15	25	37%

Tabelle 12: Spezifität des Pricktests bei 40 Patienten

	Richtig negativ	Falsch positiv	Spezifität
Gruppe 2	40	0	100%

Beim IC-Test, der bei 36 Patienten durchgeführt wurde, ergibt sich im selben Kollektiv eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 94%. Zwei Patienten der Gruppe 2 zeigten ein positives Ergebnis im IC-Test mit Sofortablesung, diese konnten dann aber durch eine Anamnese passend zum Spättyp und eine daraufhin durchgeführte Exposition als falsch positiv gewertet werden (Tabelle 13 und Tabelle 14).

Tabelle 13: Sensitivität des IC-Tests bei 36 Patienten

	Richtig positiv	Falsch negativ	Sensitivität
Gruppe 1	25	11	70%

Tabelle 14: Spezifität des IC-Tests bei 36 Patienten

	Richtig negativ	Falsch positiv	Spezifität
Gruppe 2	34	2	94%

3.5.5 Serologie

Spezifische IgE-Antikörper gegen β -LA wurden bei 173 von 190 Patienten (91,1%) bestimmt. Es wurde das spezifische IgE im Serum für Penicilloyl G, Penicilloyl V, Ampicillin, Amoxicillin und Cefaclor bestimmt.

In Folgendem wird untersucht, wie häufig die Ergebnisse der Allergietestung mit den CAP-Klassen übereinstimmen.

Tabelle 15: Ergebnisse der Serologie bei allen 40 Patienten mit Allergie vom Soforttyp

Angaben in CAP-Klassen (CAP 0-3)

Pen = Penicilline, Amino = Aminopenicilline, Ceph = Cephalosporine, Ampicillin, Amoxi = Amoxicillin, Sero = Serologie

H = Diagnostik durch Hauttest, P = Diagnostik durch Provokationstest, S = Serologie

	Pen	Amino	Ceph	Sero erfolgt	Pen V	Pen G	Ampi	Amoxi	Cefaclor
1	H	H	H	Ja	3	3	0	3	1
2	H	H	H	Ja	3	3	2	1	0
3	H	H	H	Ja	0	0	0	0	0
4	H	H	H	Ja	0	0	0	0	0
5	H	H	H	Ja	0	0	0	0	0
6	H	H	H	Ja	0	0	0	0	0
7		H	H	Ja	0	0	0	0	0
8		P	P	Ja	0	0	0	0	0
9	H	H		ja	2	2	1	0	0
10	H	H		Ja	3	3	3	1	1
11	H	H		Ja	0	0	0	0	0
12	H	P		Ja	0	0	0	0	0
13		H		Ja	0	0	0	0	0
14		H		Ja	0	0	0	0	0
15		H		Ja	0	0	0	0	0
16		P		Ja	0	0	0	0	0
17		P		Nein					
18		P		Ja	0	0	0	0	0
19		P		Ja	0	0	0	0	0
20		H		Ja	0	0	0	0	0
21		H		Ja	0	0	0	0	0
22			H	Ja	0	0	0	0	0
23			H	Ja	0	0	0	0	0
24			H	Ja	1	0	1	3	1
25			H	Ja	2	0	1	0	1
26			H	Ja	0	0	0	0	0
27			H	Ja	0	0	0	0	0
28			H	Ja	0	0	0	0	1
29			H	Ja	0	0	0	0	0
30			H	Ja	0	0	0	0	0
31			P	Ja	0	0	0	0	0
32			P	Ja	0	0	0	0	0
33	H			Ja	0	0	0	0	0
34	H			Ja	0	0	0	0	0
35	H			Ja	0	0	0	0	0
36	H			Nein					
37	S			Ja	2	1	0	0	0
38	P			Ja	0	0	0	0	0
39	P			Ja	0	0	0	0	0
40	P			Ja	0	0	0	0	0

3 Ergebnisse

Wie in Tabelle 15 zu sehen ist, weisen nur 8 Patienten (21%) spezifische IgE-Antikörper gegen β -LA auf, bei nur 4 Patienten liegt eine CAP-Klasse >2 vor.

Bei 3 Patienten ist die Serologie bei einer Untergruppe der Betalaktame positiv, bei der durch andere Testmethoden keine Allergie nachgewiesen werden konnte.

Bei einer Patientin wurden Cephalosporine in der Expositionstestung vertragen, trotz Nachweis von IgE-Antikörpern gegen Cefaclor (CAP 1).

Bei einer weiteren Patientin konnte eine Allergie gegen Cephalosporine im Hauttest bestätigt werden, zusätzlich liegen IgE-Antikörper der Cap-Klasse 3 gegen Amoxicillin vor. Eine Exposition mit Phenoxymethylpenicillin wurde reaktionslos vertragen. Ob eine Allergie gegen Amoxicillin vorliegt ist fraglich, aufgrund der IgE-Antikörper wurde keine Exposition durchgeführt.

Bei einem Patienten konnten spezifische IgE-Antikörper gegen Penicilloyl V (CAP-Klasse 2), Ampicillin (CAP-Klasse 1) und Cefaclor (CAP-Klasse 1) in der in-vitro-Diagnostik nachgewiesen werden. Eine Exposition mit Penicillin V sowie Cefuroximaxetil wurde reaktionslos vertragen, so dass hier die Relevanz der IgE-Antikörper fraglich bleibt.

Bei einer weiteren Patientin wurde die Allergie auf Penicillin nur aufgrund der Serologie (CAP-Klasse 2) diagnostiziert. Bei dieser Patientin wurde eine Ausweichtestung mit Aminopenicillinen und Cephalosporinen durchgeführt, diese wurde reaktionslos vertragen.

Insgesamt kann man daraus schließen, dass der Nutzen der IgE-Antikörper im Blut fraglich erscheint.

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

Zum Zeitpunkt der Patientenvorstellung zeigte sich in der vorliegenden Studie eine klare Geschlechterpräferenz zu Gunsten der Frauen (weiblich 2,35:1 männlich). In anderen Studien konnte ein ähnliches Verhältnis festgestellt werden [35, 36]. Macy et al analysierten in ihrer Studie die Daten von 411543 Patienten in den USA. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass, auf Grundlage von Fragebögen, bei Frauen eine signifikant höhere Rate an Penicillinallergie vermutet wurde als bei Männern (11% vs. 6,5%) [37-39].

Betrachtet man in der vorliegenden Studie allerdings die Testresultate getrennt für Männer und Frauen, ist auffällig, dass sich die Geschlechterpräferenz zu Gunsten der Frauen relativiert. Ist das Verhältnis bei der Frequentierung des Arztes und der Inanspruchnahme der Diagnostikmöglichkeiten bei Männern zu Frauen 1:2,35, nähert sich dieses Verhältnis bei den Testergebnissen auf 1:2 an. Von 165 Männern wurde bei 54 eine Allergie diagnostiziert (32,7%). Bei den Frauen wurde von 388 bei 111 eine Allergie diagnostiziert (28,6%). Daraus kann man schließen, dass Frauen zwar häufiger einen Arzt aufsuchen und ihre Beschwerden abklären lassen, bei den Männern im Verhältnis jedoch sogar etwas häufiger eine Allergie diagnostiziert wird.

Insgesamt sind aber trotzdem in dem untersuchten Kollektiv mehr als doppelt so viele Frauen als Männer von der Allergie betroffen, was auch daran liegen könnte, dass Frauen allgemein häufiger Antibiotika einnehmen [37]. Die Hypothese vieler Studien, dass das Geschlecht „weiblich“ ein individueller Risikofaktor für Arzneimittelallergien sei [37, 40-42], sollte durch weitere Studien untersucht werden.

In dieser Arbeit konnte bei 165 Patienten, also bei knapp 30% eine Allergie gegen β -LA bestätigt werden. Allgemein wird angenommen, dass nur eine geringe Anzahl aller Patienten, die angeben, eine Allergie gegen β -LA zu haben, wirklich allergisch sind [42-46]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich in dieser Hinsicht mit den Untersuchungen anderer Studien. Dass die Anamnese alleine kein ausreichender diagnostischer Faktor für die Diagnose einer Arzneimittelallergie ist, konnte auch in vielen anderen Studien festgestellt werden [38, 47-49].

Aus der niedrigen Zahl an tatsächlich allergischen Patienten kann gefolgert werden, dass häufig die Qualität der Anamnese nicht zufriedenstellend ist. Viele Patienten sind nicht in

der Lage, ihre Symptome selbst zu deuten und wiederzugeben und viele Ärzte, vor allem Nicht-Dermatologen, verfügen nicht über die erforderlichen Kenntnisse, um eine genaue Allergie-Anamnese durchführen zu können [44]. Andererseits können Exantheme oder eine Urtikaria, die durch einen Infekt bedingt sind, Arzneimittelexantheme oder Typ-1-Allergien imitieren, so dass auch die klinische Einordnung nicht korrekt sein kann.

Da multimorbide Patienten oft mehrere Medikamente auf einmal einnehmen und so die wirklich auslösende Substanz nicht immer sofort erkannt werden kann, müssen oft mehrere in Frage kommende Medikamente getestet werden. Insgesamt ist es sinnvoll, zusätzlich zur Anamnese weitere diagnostische Tests durchzuführen.

4.2 Häufigkeiten Sofort- und Spättyp

In den meisten Studien werden Reaktionen vom Soforttyp und Spättyp getrennt untersucht, allgemein liegen zur Allergie vom Soforttyp deutlich mehr Studien vor als zum Spättyp. Die Patientenverteilung auf Soforttyp und Spättyp beim untersuchten Patientenkollektiv (34,36% mit Verdacht auf eine Allergie vom Soforttyp versus 65,64% mit Verdacht auf Spättyp) konnte so auch in anderen Studien gefunden werden.

In einer Studie von Hjortlund et al ergaben sich 36 Patienten mit einer Anamnese passend zum Soforttyp versus 235 passend zum Spättyp [47]. Ponvert et al untersuchten über 20 Jahre hinweg 1865 Kinder mit β -LA-Allergien, auch hier überwiegt der Anteil an Spättyp-Allergien [50]. In einer Studie von Fazlollahi et al hingegen ergab sich eine Allergie vom Soforttyp bei 81%, eine Allergie vom Spättyp nur bei 19% [45], was vermutlich am Design der sehr kleinen Studie lag, da diese nur Patienten beinhaltete, die zugewiesen wurden.

Unabhängig von der Häufigkeit der Allergien sollte nicht vergessen werden, dass Allergien vom Soforttyp mit der Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion um ein Vielfaches gefährlicher sind und damit deren Abklärung relevant ist.

Aus der vorliegenden Studie geht hervor, dass die verschiedenen Subtypen der β -LA verschieden häufig eine Allergie verursachen. Während beim Soforttyp die Frequenz an Allergien gegen Penicillin, Aminopenicillin und Cephalosporin relativ ausgewogen ist, besteht beim Spättyp ein deutliches Übergewicht an Patienten mit einer Allergie gegen Aminopenicilline.

Beim Soforttyp weisen 21 Patienten Sensibilisierungen gegen Aminopenicilline auf, 18 gegenüber Penicillinen und bei 19 Patienten wurde eine Allergie gegen Cephalosporine

festgestellt, so dass sich in den drei Untergruppen bezüglich der nachgewiesenen Soforttyp-Allergie eine ähnliche prozentuale Verteilung zeigte.

Bei den Patienten mit Spättyp-Allergien dominieren die Aminopenicilline. So sind von den 125 positiv getesteten Patienten 109 auf Aminopenicilline allergisch (87,2%), während eine Allergie gegen Penicilline (31/125, 24,8%) und Cephalosporine (16/125, 12,8%) deutlich seltener vorlag. Es ergibt sich ein Verhältnis von circa 7:2:1.

Ein Grund des Überwiegens von Aminopenicillinen sind die Verordnungshäufigkeiten der einzelnen Antibiotika. So war laut Gernap 2015 Amoxicillin der Wirkstoff mit dem höchsten Verordnungsvolumen, gefolgt von Cefuroxim [51]. In den letzten Jahren konnte bei den Cephalosporinen (vor allem Cefuroxim) ein deutlicher Anstieg der Verordnungen festgestellt werden.

Im Verordnungsreport des medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK) Baden-Württemberg von 2013 ist die Entwicklung der Versorgung mit β -LA dargestellt (Tabelle 16) [52].

Tabelle 16: Betalaktam-Untergruppen, DDD-Mengen 2006-2011 [52]

Modifiziert nach Verordnungsreport Baden-Württemberg - MDK Baden-Württemberg [52]
 DDD = Defined Daily Dose, Gen. = Generation

	2006	2008	2010	2011	2010 → 2011
Benzylpenicilline	2.918.794 ST	2.703.402 ST	2.418.739 ST	2.133.025 ST	- 12%
Isoxazolympenicilline	31.228 ST	31.844 ST	30.124 ST	30.814 ST	2%
Aminopenicilline Mono/Kombi	8.101.199 ST	9.343.636 ST	9.480.781 ST	9.267.604 ST	-2%
Acylaminopenicilline Mono/Kombi	273 ST	565 ST	561 ST	595 ST	6%
Cephalosporine 1. Gen.	332.953 ST	311.316 ST	270.720 ST	236.657 ST	- 13%
Cephalosporine 2. Gen.	2.728.860 ST	4.184.647 ST	6.043.825 ST	6.470.444 ST	7%
Cephalosporine 3. Gen.	1.041.628 ST	1.266.038 ST	1.346.798 ST	1.346.014 ST	0%
Cephalosporine 4. Gen.	9 ST	163 ST	320 ST	445 ST	39%
Carbapeneme	954 ST	2.126 ST	2.339 ST	2.769 ST	18%
Monobaktame		8 ST	1.484 ST	6.832 ST	360%

In Tabelle 16 ist zu erkennen, dass Aminopenicilline schon seit mehr als 10 Jahren die führende Substanz sind. Außerdem ist zu erkennen, dass die Anzahl der verordneten Cephalosporine der 2. Generation in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat.

Das Überwiegen einer Allergie gegen Aminopenicilline gegenüber Cephalosporinen wurde auch in anderen Studien nachgewiesen [36, 53, 54]. Eine dänische Studie zeigt jedoch

eine ganz andere Häufigkeitsverteilung: Von 452 untersuchten Patienten war in 55% der Fälle Penicillin die verdächtige Substanz, Aminopenicillin nur in 16,6%. Bei Patienten mit positivem Testresultat bestand eine Penicillinallergie bei 47%, eine Allergie gegen Aminopenicilline bei 27,5% [47].

Ferech et al stellten in ihrer Studie dar, dass in den verschiedenen europäischen Ländern verschiedene β -LA verschrieben werden. Während in Nordeuropa vor allem Antibiotika mit einem engen Wirkungsspektrum wie Penicillin G und V verschrieben werden, werden in den südeuropäischen Ländern häufig Aminopenicilline verschrieben.

So erklärt sich auch die unterschiedliche Häufigkeit der verschiedenen Untergruppen in den internationalen Studien [12, 15, 55].

4.3 Diagnostik

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten anhand eines diagnostischen Algorithmus untersucht, der so auch in den meisten anderen Studien angewendet wurde. Anhand der Anamnese wurden die Patienten selektiert, bei allen wurde ein Pricktest auf alle Untergruppen der β -LA durchgeführt und bei allen Patienten mit negativem Pricktest zusätzlich ein IC-Test. Fielen alle Hauttests negativ aus, wurden die Patienten exponiert.

Die Diagnostik wird länderspezifisch etwas anders durchgeführt. Zwar gibt es Leitlinien zum Ablauf, allerdings unterscheiden sich diese in den verschiedenen Ländern, zum Beispiel werden bei den Hauttests verschiedene Reagenzien verwendet und gegen andere Vertreter der jeweiligen Untergruppen getestet. Ein IgE-Wert von $>0,35\text{kU/l}$ wird in manchen Ländern als positiv = allergisch gewertet, in der vorliegenden Studie wird in-vitro-Tests keine hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit attestiert.

Um die Sensitivität und Spezifität der Hauttests messen zu können, ist ein Goldstandard nötig, der als beste diagnostische Methode in der Lage ist, zu unterscheiden, ob ein Patient tatsächlich allergisch ist oder nicht. Die Spezifität beziehungsweise den positiv prädiktiven Wert von Hauttests zu bestimmen ist ethisch problematisch, da ein Provokationstest in diesen Fällen nicht als Goldstandard benutzt werden kann. Es wäre unethisch, Patienten mit positiver Anamnese und Hauttest noch einer Provokationstestung zu unterziehen, da das Risiko für eine allergische Reaktion zu hoch wäre und die Patienten diesem Risiko nicht unnötig ausgesetzt werden sollten. In der vorliegenden Studie wurden bei den Patienten demnach bei positivem Hauttest keine Expositionstests durchgeführt, die Bestimmung der falsch positiven Patienten war somit nicht möglich.

Obwohl man den Provokationstest als Goldstandard sieht, kann auch dieser in seltenen Fällen falsch negativ ausfallen, er hat also keine Sensitivität von 100%.

Die Spezifität konnte in der vorliegenden Studie beim Spättyp nicht berechnet werden, da es keine Kontrollgruppe gab. Allerdings konnte die Spezifität beim Soforttyp anhand einer Kontrollgruppe, nämlich Patienten mit Spättyp-Allergie, bestimmt werden.

Weiterhin ist zu erwähnen, dass bei einigen Patienten keine vollständige Diagnostik durchgeführt wurde. Lehnte ein Patient nach negativem Hauttest die Provokationstestung ab, wurde dieser mit in die Studie aufgenommen, galt aber als nicht-allergisch.

4.4 Spättyp

Eine Allergie vom Spättyp manifestiert sich häufig durch makulöse oder makulopapulöse Exantheme. Die Diagnose kann in den meisten Fällen mittels einem IC-Test mit Spätablesung oder einem EC-Test erfolgen. In der vorliegenden Studie konnte bei 70,9% der allergischen Patienten die Allergie mithilfe von Hauttests bestätigt werden. Dabei zeigte sich für den EC-Test ein leicht besseres Ergebnis: Durch ihn konnten 61% aller Patienten diagnostiziert werden, während durch den IC-Test mit Spätablesung 59% diagnostiziert wurden. Beide Tests in Kombination führten zu dem besten Testergebnis (70,9%).

Auch in anderen Studien konnte in der Mehrheit der Fälle ein Hauttest die Allergie diagnostizieren. In einer Studie von Atanaskovic-Markovic et al waren Hauttests in 75% positiv, 25% der Patienten mussten exponiert werden, damit die Diagnose bestätigt werden konnte [46].

Der IC-Test erwies sich in den meisten Studien, im Gegensatz zu vorliegender Studie als etwas sensitiver als der EC-Test [46, 54, 56, 57]. Gründe dafür könnten zu niedrige Konzentrationen beim EC-Test sein, die Tatsache, dass die Haptene andere Moleküle innerhalb der Haut binden oder dass die Substanz nicht fähig ist, in die Haut zu penetrieren. Ein Vorteil der IC-Testung ist, dass sie sowohl bei der Diagnostik des Soforttyps als auch bei der Diagnostik des Spättyps angewendet werden kann, was in unklaren Fällen hilfreich sein kann.

Aber auch der EC-Test stellt eine wichtige und vor allem sichere Möglichkeit der Allergiediagnostik dar [59].

Kreuzreaktivität

Im Rahmen der allergologischen Diagnostik ist es möglich, durch zusätzliche Testung anderer β -LA-Vertreter Kreuzallergien feststellen zu können. Dies ist vor allem im Hinblick auf die weiterführende Therapie relevant, die eventuell mit anderen β -LA fortgesetzt werden kann, falls keine Kreuzallergien vorliegen.

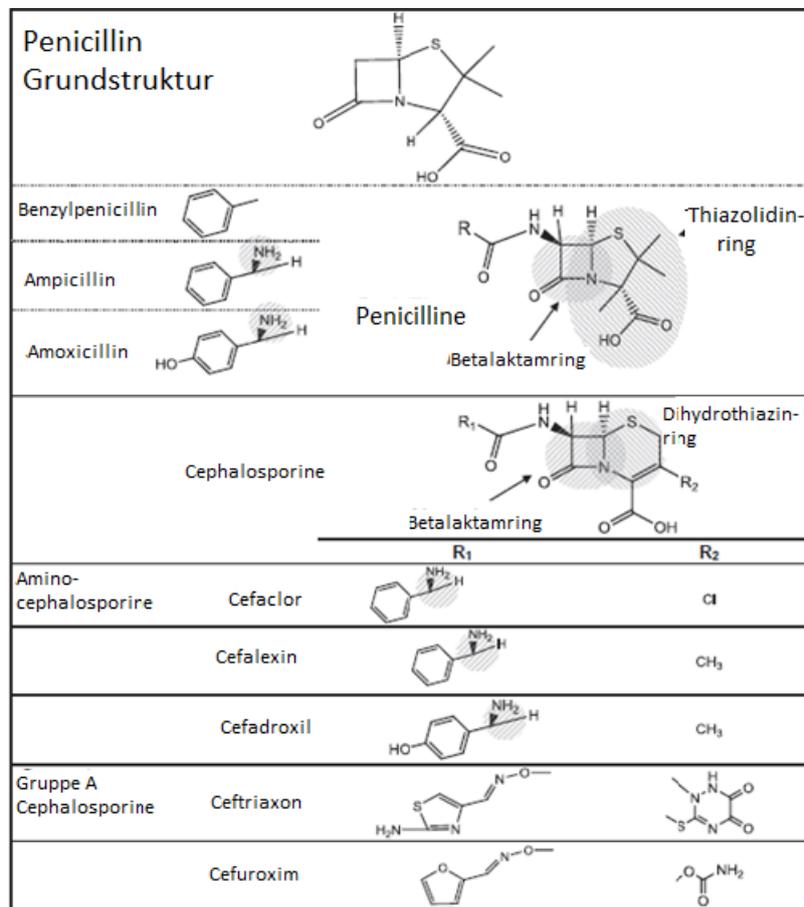
In der vorliegenden Studie ergibt sich eine Kreuzreaktivität bei 27% der allergischen Patienten. Davon weist der Großteil eine Allergie gegen Aminopenicilline und Penicilline auf (17,8%).

In einer Studie von Treka et al lag die Kreuzreaktivität zwischen Penicillinen und Aminopenicillinen bei 28,2%. Dies ähnelt den Beobachtungen der vorliegenden Studie (17,8%). Daraus lässt sich schließen, dass bei einer beträchtlichen Menge an Patienten nicht die R1-Seitenkette, sondern der Betalaktam-Ring die für die Allergie verantwortliche Determinante darstellt [19].

In unserer Studie reagierten 9,7% (7/72) der Patienten zusätzlich zu Aminopenicillinen auf ein Cephalosporin. Davon reagierten drei Patienten auf Cefaclor, welches ein Aminoccephalosporin darstellt und die selbe Seitenkette wie Aminopenicilline aufweist. 2 Patienten reagierten auf Cefuroxim, ein Cephalosporin der 2. Generation mit einer anderen R1-Seitenkette. Zwei Patienten mit einer Pan-Betalaktam-Allergie reagierten zusätzlich zu Aminopenicillinen sowohl auf Penicilline als auch auf alle getesteten Cephalosporine der 2. und 3. Generation. Es ist zu vermuten, dass bei diesen Patienten eine Allergie gegen die Grundstruktur, den Betalaktam-Ring, vorhanden ist. Eine Übersicht über die Struktur der verschiedenen Betalaktame zeigt Abbildung 12.

Abbildung 12: Die chemische Struktur verschiedener Betalaktame

Modifiziert nach Romano et al [60]



Eine Studie von Romano et al stellte bei einem Patientenkollektiv von 214 Patienten eine Kreuzreaktivität zwischen Aminopenicillinen und Aminocephalosporinen (Cefaclor, Cefalexin, Cefadroxil) bei circa 20% fest. Keiner der Patienten reagierte in dieser Studie auf Cephalosporine der 2. oder 3. Generation (Cefuroxim und Ceftriaxon) [60]. In anderen Studien konnten auch Reaktionen gegen Cephalosporine der 2. oder 3. Generation mit anderer R1-Seitenkette in der Hauttestung oder der Exposition gefunden werden [19, 61]. In Tabelle 17 ist ein Überblick über verschiedene Studien gegeben.

Tabelle 17: Kreuzreaktivität in verschiedenen Studien

Gen. = Generation

Autor	Anzahl der Patienten	Kreuzreaktivität Cephalosporine gesamt	1. Gen.	2. Gen.	3. Gen.
Romano et al [60]	214	41 (19%)	41 (19%)	-	-
Trcka et al [19]	71	2 (2,8%)	-	-	2 (2,8%)
Phillips et al [62]	16	5 (31%)	5 (31%)	-	-
Schiavino et al [63]	20	3 (15%)	3 (15%)	-	-
Untersuchtes Kollektiv	73	7 (9,6%)	4 (5,5%)	3 (4,1%)	2 (2,7%)

Zusammenfassend lässt sich daraus schließen, dass Kreuzallergien zwar insgesamt selten auftreten, eine Diagnostik aber immer vollständig abgeschlossen werden sollte, damit auf andere β -LA zurückgegriffen werden kann. Vor allem β -LA mit einer anderen Seitenkette, wie beispielsweise Cephalosporine der 3. Generation, werden in der Mehrheit der Fälle toleriert.

4.5 Soforttyp

Bezüglich der Ergebnisse der Hauttest beim Soforttyp weisen andere Studien ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Studie auf.

Eine Studie von Torres et al beispielsweise unterstützt die Beobachtungen der vorliegenden Studie. Die Autoren untersuchten in ihrer Studie bei 290 Patienten mit einer Allergie gegen β -LA die Sensitivität der Hauttests. Insgesamt ergab sich eine Sensitivität der Hauttests von 70%, wobei der Pricktest eine geringe Sensitivität als der IC-Test aufwies (circa 30% versus circa 65%) [53]. Außerdem wurde in der Studie die Spezifität der Hauttests untersucht. Mit einer Spezifität von circa 98% lag diese etwas höher als in dem hier untersuchten Patientenkollektiv (94%) [53]. Andere Studien kamen auf ähnliche Ergebnisse bezüglich der Sensitivität von Hauttests [12, 36, 39, 49, 56].

Durch PPL und MDM konnte in der vorliegenden Studie nur bei 6 Patienten (15%) eine Allergie festgestellt werden. Reagierten die Patienten in der Hauttestung auf PPL oder MDM, wurde ihnen eine Pan-Betalaktam-Allergie angelastet, da diese Patienten teilweise auch anamnestisch schon eine starke/lebensbedrohliche Reaktion zeigten. Da PPL und MDM von der Grundstruktur des Betalaktam-Rings ausgehende Allergene darstellen, ist eine strikte Karenz zu allen β -LA erforderlich. Hier wurde die Diagnostik allerdings nicht einheitlich durchgeführt, da bei zwei Patienten, die auf PPL oder MDM reagierten, zusätzlich eine Exposition mit Cephalosporinen durchgeführt wurde, die jeweils negativ ausfiel.

Insgesamt kann man feststellen, dass in der vorliegenden Studie PPL und MDM eine geringe Aussagekraft haben und nur in 15% aller Fälle positiv ausfielen.

Die Relevanz von PPL und MDM wurde schon in vielen Studien weltweit untersucht, mit allgemein unterschiedlichen Ergebnissen. In vielen Studien konnten die Autoren weitaus häufiger eine positive Reaktion im Hauttest auf PPL oder MDM feststellen [14, 53, 64, 65].

Die Bedeutung von PPL und MDM wird in einer Studie von Bousquet et al hervorgehoben: Bei 136 untersuchten Patienten mit β -LA-Allergie konnten 20 Patienten nur durch einen positiven Hauttest auf PPL oder MDM diagnostiziert werden. Dies entspricht knapp 15% aller allergischen Patienten, 15%, die unter anderen Bedingungen unnötigerweise einer Provokation unterzogen worden wären [66]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine andere Studie, in der einige Patienten nur durch einen positiven Hauttest auf PPL oder MDM diagnostiziert werden konnten [16]. In der vorliegenden Studie konnte dies nur bei einem Patienten beobachtet werden. Die Aussagekraft ist an dieser Stelle in der vorliegenden Studie durch die kleine Gruppengröße eingeschränkt. Insgesamt kann man aus den Untersuchungen schließen, dass zur Identifikation möglichst vieler Patienten eine Kombination aus PPL und MDM und den anderen Reagenzien im Hauttest durchgeführt werden sollte, um möglichst wenig Patienten einer Provokation unterziehen zu müssen und die diagnostische Lücke zu schließen.

In-Vitro-Testung

In der vorliegenden Studie wurde bei Verdacht auf Soforttyp-Allergie ein in-vitro-Test zwar bei fast allen Patienten durchgeführt, es ergaben sich aber sehr schlechte Resultate: Nur bei wenigen Patienten erwies sich der in-vitro-Test als positiv, und nicht immer war das Ergebnis deckend mit den Haut- und Provokationstests. Bei zwei Patienten zeigten sich trotz negativer Provokationsergebnisse positive IgEs im Serum. Die Annahme aus vielen anderen Studien, dass ab einem CAP $>0,35$ kU/L eine Sensibilisierung vorliegt, mag nicht korrekt sein.

In vielen anderen Studien ergab sich eine weitaus höhere Sensitivität und auch eine hohe Spezifität bei der in-vitro-Testung im Gegensatz zur vorliegenden Studie [68-70]. In einer Studie wurden 16,5% aller Patienten allein durch positives IgE ($>0,35$ kU/L) diagnostiziert [36]. Eine Arbeit von Fontaine et al kam bei gleicher Fragestellung zu dem Ergebnis, dass die Spezifität zwar sehr hoch ist (83,3-100%) die Sensitivität allerdings mit 0-25% nur sehr gering [71].

Es wird auch davon ausgegangen, dass die Sensitivität der in-vitro-Test mit der Zeit sinkt, in einigen Studien wurde die in-vitro-Testung nur bei Patienten durchgeführt, die vor weniger als einem Jahr reagierten [12, 36]. Einige Autoren deuten an, dass eine in-vitro-Testung mit IgE nicht verlässlich ist [69, 70]. Die in-vitro-Testung kann bei Patienten eine wichtige Rolle spielen, die im Hauttest nicht reagiert haben, bei denen eine Provokation aber zu gefährlich wäre, da sie anamnestisch eine höhergradige Anaphylaxie aufgewiesen haben [71].

Kreuzallergien beim Soforttyp

Beim untersuchten Patientenkollektiv traten Kreuzallergien beim Soforttyp vergleichsweise häufig auf. Bei 15% wurde eine Pan-Betalaktam-Allergie diagnostiziert, jeweils 5% reagierten zusätzlich zu Penicillinen/Aminopenicillinen auf Cephalosporine. Eine Allergie gegen Penicilline und Aminopenicilline ergab sich bei 10%. Insgesamt sind in dem untersuchten Kollektiv 14 Patienten (35%) gegen mehr als eine Untergruppe der β -LA allergisch, 20% reagierten zusätzlichen zu Penicillinen/Aminopenicillinen auf Cephalosporine.

Zahlreiche Studien untersuchten Kreuzallergien zwischen Penicillinen/Aminopenicillinen und Cephalosporinen. Eine Kreuzallergie zwischen Amoxicillin und speziellen Cephalosporinen ist aufgrund der ähnlichen R1-Seitenketten möglich (vor allem Cephalosporine der ersten und zweiten Generation, zum Beispiel Cefadroxil). In einer Studie von Sastre et al reagierten 12% aller Patienten mit Allergie gegen Aminopenicilline auch auf Cefadroxil [72]. In einer ähnlichen Studie reagierten 38% der Patienten mit Aminopenicillinallergie zusätzlich auf Cefadroxil, keiner auf Cefamandole, ein Cephalosporin mit einer anderen R1-Seitenkette [73]. In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass eine Kreuzreaktivität zwischen Penicillinen (hier waren auch Aminopenicilline eingeschlossen) und Cephalosporinen in circa 11% vorliegt [74]. Neuere Generationen von Cephalosporinen haben andere Seitenketten als Penicilline, was zu einer geringeren Kreuzreaktivität führt [2, 75]. So können Patienten, die eine Cephalosporinallergie aufweisen, durchaus mit Cephalosporinen einer anderen Generation therapiert werden, die eine andere Seitenkette aufweist [20].

Zusammenfassend lässt sich daraus schließen, dass es wichtig ist, Hauttests und Ausweichexpositionen durchzuführen, da Kreuzreaktionen vorliegen können, und diese detektiert werden sollten.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie ermittelte die Prävalenz des Sofort- und Spättyps bei einem Patientenkollektiv mit vermuteter β -Laktam-Antibiotika (β -LA)-Allergie.

Im Design einer retrospektiven Studie wurden 553 Patienten analysiert, die zwischen 2010 und 2015 in der Hautklinik Tübingen vorstellig wurden. Neben der Prävalenz wurden die verfügbaren Testmethoden, Prick- und IC-Test beim Soforttyp und IC-Test mit Spätablesung und EC-Test beim Spättyp evaluiert. Zudem wurde untersucht, wie häufig eine Kreuzreaktion zwischen den verschiedenen Untergruppen der Betalaktame vorliegt.

Trotz der hohen Fallzahl konnte nur bei circa einem Drittel aller Patienten eine Allergie nachgewiesen werden. Die Prävalenz präsentierte sich mit 21% beim Soforttyp und 34% beim Spättyp. Im Hinblick auf die einzelnen Untergruppen ergab sich beim Soforttyp ein ausgewogenes Bild, beim Spättyp überwogen klar die Aminopenicilline.

Die Analyse der einzelnen Testmethoden ergab, dass der Hauttest bei circa 70% die Allergie nachweisen konnte. Dabei war die Sensitivität von IC-Test mit Spätablesung und EC-Test beim Spättyp ähnlich (61%, 59%), eine Kombination beider Tests ergab allerdings die größte Empfindlichkeit (70%), was postuliert, beide Testmethoden anzuwenden. Beim Soforttyp überwog stark die Sensitivität des IC-Tests gegenüber dem Pricktest.

Eine Exposition, die als Goldstandard gilt, allerdings auch die Risiken einer Anaphylaxie birgt, musste in 30% aller Fälle durchgeführt werden, um eine Allergie bestätigen zu können, so dass 30% aller Allergien nicht durch Hauttestungen detektiert wurden.

Spezifische IgE-Antikörper gegenüber β -LA im Serum waren nur bei einem geringen Teil des Kollektivs vom Soforttyp nachweisbar, auch der negativ prädiktive Wert war hoch, so dass deren Einsatz überdacht werden sollte.

Zudem konnte durch die Studie gezeigt werden, dass Kreuzreaktionen zwischen den einzelnen Untergruppen der β -LA bestehen. Beim Soforttyp treten Kreuzreaktionen häufiger auf (35% beim Soforttyp versus 27% beim Spättyp) und Reaktionen sind allgemein stärker und gefährlicher. Kreuzreaktionen zwischen Penicillinen und Aminopenicillinen treten am häufigsten auf, aber auch zwischen Aminopenicillinen und Cephalosporinen mit ähnlicher R1-Seitenkette, sodass Ausweichtestungen sinnvoll erscheinen.

6 Literaturverzeichnis

1. Brockow, K., et al., Leitlinie Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. *Allergo J Int*, 2015. 24(3): p. 94-105.
2. Joint Task Force on Practice, P., et al., Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010. 105(4): p. 259-273.
3. Ziemer M (2014) Kutane Arzneimittelreaktionen vom Spättyp. *Hautarzt* 2014, 65:397-408.
4. Romano, A., et al., Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. 127(3 Suppl): p. S67-73.
5. Nizankowska-Mogilnicka, E., et al., EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*, 2007. 62(10): p. 1111-8.
6. Solensky, R. and D.A. Khan, Evaluation of antibiotic allergy: the role of skin tests and drug challenges. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014. 14(9): p. 459.
7. Svensson, C., et al., Cutaneous Drug Reactions. *Pharmacol Rev*, 2000. Vol. 53: p. 357–379.
8. Demoly, P., et al., International Consensus on drug allergy. *Allergy*, 2014. 69(4): p. 420-37.
9. Mirakian, R., et al., BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy*, 2009. 39(1): p. 43-61.
10. Renaudin, J.M., et al., Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy*, 2013. 68(7): p. 929-37.
11. De With, K., et al., Antibiotic use in Germany and European comparison. *Dtsch Med Wochenschr*, 2004. 129(38): p. 1987-92.
12. Torres MJ, B.M., Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer and B.K. W, Pichler WJ, Demoly P, EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. 2003(58): p. 961-72.
13. Rossignoli, A., A. Clavenna, and M. Bonati, Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007. 63(12): p. 1099-106.
14. Walker T, J.E., Bayerl C, Penizillinallergie als ein diagnostisches Problem. Eine Übersicht und eigene Untersuchungen. *Hautarzt*, 2000(51): p. 838–845.

15. Ferech, M., et al., European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe. *J Antimicrob Chemother*, 2006. 58(2): p. 408-12.
16. Treudler, R. and J.C. Simon, PPL and MDM skin test: new test kit is helpful in detecting immediate-type allergy to beta-lactams. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2007. 5(4): p. 286-92.
17. Pichichero, M.E. and R. Zagursky, Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014. 112(5): p. 404-12.
18. Gonzalez-Estrada, A. and C. Radojicic, Penicillin allergy: A practical guide for clinicians. *Cleve Clin J Med*, 2015. 82(5): p. 295-300.
19. Trcka, J., et al., Aminopenicillin-induced exanthema allows treatment with certain cephalosporins or phenoxymethyl penicillin. *J Antimicrob Chemother*, 2007. 60(1): p. 107-11.
20. Romano, A., et al., IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*, 2015. 136(3): p. 685-691 e3.
21. Atanaskovic-Markovic, M., et al., Tolerability of meropenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Allergy*, 2008. 63(2): p. 237-40.
22. Atanaskovic-Markovic, M., et al., Tolerability of imipenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 124(1): p. 166-7.
23. Bircher, A.J. and K. Scherer Hofmeier, Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. *J Allergy Clin Immunol*, 2012. 129(1): p. 263-4; author reply 265-6.
24. Macy, E., Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014. 14(11): p. 476.
25. Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Lindfors A. Penicillin allergy—a rare paediatric condition? *Archives of Disease in Childhood*. 1988;63(11):1342-1346.
26. Surtees SJ, Stockton MG, Gietzen TW. Allergy to penicillin: fable or fact? *BMJ: British Medical Journal*. 1991;302(6784):1051-1052.
27. Macy, E. and R. Contreras, Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin „allergy“ in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. 133(3): p. 790-6.
28. Jeffres, M.N., et al., Consequences of avoiding beta-lactams in patients with beta-lactam allergies. *J Allergy Clin Immunol*, 2015.
29. Li, M., et al., A real-time prospective evaluation of clinical pharmaco-economic impact of diagnostic label of 'penicillin allergy' in a UK teaching hospital. *J Clin Pathol*, 2014. 67(12): p. 1088-92.

30. Demoly P., K.R., Bircher A., Pichler WJ, Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999, 1999(54): p. 999-1003.
31. Fernandez, T.D., et al., Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy*, 2009. 64(2): p. 242-8.
32. Barbaud, A., Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014. 14(6): p. 442.
33. Brockow, K., et al., General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002, 2002(57): p. 45–51.
34. Demoly, P., et al., Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy*, 2010. 65(3): p. 327-32.
35. Gomes, E., et al., Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*, 2004. 34(10): p. 1597-601.
36. I García Núñez, M.B.V., MA Algaba Mármol, C Moreno and F.G.P. Aguilar, Diagnosis of Patients With Immediate Hypersensitivity to β -Lactams Using Retest. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012. Vol. 22(1): p. 41-47.
37. Macy, E. and K.Y.T. Poon, Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med*, 2009. 122(8): p. 778 e1-7.
38. Romano, A., et al., Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*, 2004. 59(11): p. 1153-60.
39. Bousquet, P.J., et al., Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*, 2008. 38(1): p. 185-90.
40. Martin, R.M., et al., Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*, 1998. 46: p. 505-511.
41. Domecq, C., et al., Sex-related variations in the frequency and characteristics of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1980. 18(8): p. 362-6.
42. Park, M.A., et al., Female sex as a risk factor for penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007. 99(1): p. 54-8.
43. Marwood, J., et al., De-labelling self-reported penicillin allergy within the emergency department through the use of skin tests and oral drug provocation testing. *Emerg Med Australas*, 2017. 29(5): p. 509-515.
44. Stember, R.H., Prevalence of skin test reactivity in patients with convincing, vague, and unacceptable histories of penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc*, 2005. 26(1): p. 59-64.
45. Fazlollahi, M.R., et al., Frequency and Risk Factors of Penicillin and Amoxicillin Allergy in Suspected Patients with Drug Allergy. *Arch Iran Med*, 2017. 20(1): p. 34-37.

46. Atanaskovic-Markovic, M., et al., Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children - our 10-year experience in allergy work-up. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016. 27(5): p. 533-8.
47. Hjortlund, J., et al., Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy*, 2013. 68(8): p. 1057-64.
48. Wong, B.B., P.K. Keith, and S. Wasserman, Clinical history as a predictor of penicillin skin test outcome. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006. 97(2): p. 169-74.
49. Blanca-Lopez, N., et al., Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. *Allergy*, 2015. 70(8): p. 1013-9.
50. Ponvert, 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): p. 411-8.
51. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. *Antiinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2016.
52. https://www.mdkbw.de/adbimage/398/asset-original/verordnungsreport_bw_2013.pdf [Zugriff 29.08.2018]
53. Torres, M.J., et al., Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*, 2001. 56(9): p. 850-6.
54. Romano, A., et al., Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests. *Int Arch Allergy Immunol*, 2002. 129(2): p. 169-74.
55. Torres, M.J., et al., The role of IgE recognition in allergic reactions to amoxicillin and clavulanic acid. *Clin Exp Allergy*, 2016. 46(2): p. 264-74.
56. Barbaud, A., et al., The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*, 1998. 139(1): p. 49-58.
57. Osawa, J., et al., Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions. *J Dermatol*, 1990. 17(4): p. 235-9.
58. Torres, M.J., et al., Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy*, 2004. 59(2): p. 219-24.
59. Pinho, A., et al., Patch testing - a valuable tool for investigating non-immediate cutaneous adverse drug reactions to antibiotics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017. 31(2): p. 280-287.
60. Romano, A., et al., Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol*, 2016. 138(1): p. 179-86.

61. Buonomo, A., et al., Cross-reactivity and Tolerability of Cephalosporins in Patients With Cell-Mediated Allergy to Penicillins. Vol. 24. 2014. 331-7.
62. Phillips, E., et al., Cephalexin tolerated despite delayed aminopenicillin reactions. *Allergy*, 2001. 56(8): p. 790-790.
63. Schiavino, D., et al., Delayed Allergy to Aminopenicillins: Clinical and Immunological Findings. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2006. 19(4): p. 831-840.
64. Walker, T., E.G. Jung, and C. Bayerl, Penizillinallergie als ein diagnostische ProblemEine Übersicht und eigene Untersuchungen. *Der Hautarzt*, 2000. 51(11): p. 838-845.
65. Green, G.R., A.H. Rosenblum, and L.C. Sweet, Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. A cooperative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 1977. 60(6): p. 339-45.
66. Bousquet, P.J., et al., Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2005. 115(6): p. 1314-6.
67. Rosenfield, L., C. Kalicinsky, and R. Warrington, A retrospective comparison of false negative skin test rates in penicillin allergy, using pencilloyl-poly-lysine and minor determinants or Penicillin G, followed by open challenge. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2015. 11: p. 34.
68. Blanca, M., et al., Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy*, 2001. 56(9): p. 862-70.
69. Sanz, M.L., et al., Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy*, 2002. 32(2): p. 277-86.
70. Sanz, M.L., et al., Specific IgE determination in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 1996. 6(2): p. 89-93.
71. Fontaine, C., et al., Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy*, 2007. 62(1): p. 47-52.
72. Sastre, J., et al., Clinical cross-reactivity between amoxicillin and cephadroxil in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance of penicillin. *Allergy*, 1996. 51(6): p. 383-86.
73. Miranda, A., et al., Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol*, 1996. 98(3): p. 671-7.
74. Romano, A., et al., Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med*, 2004. 141(1): p. 16-22.

75. Lee, Q.U., Use of cephalosporins in patients with immediate penicillin hypersensitivity: cross-reactivity revisited. *Hong Kong Med J*, 2014. 20(5): p. 428-36.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt zu haben. Es wurden außer den angegebenen Quellen keine weiteren Hilfsmittel verwendet.

Die Arbeit wurde an der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Professor Dr. A. Yazdi durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte ebenfalls durch Herrn Professor Dr. A. Yazdi und mich. Die Erhebung der Daten wurde von mir, Annika Falkner, eigenhändig durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte durch Herrn Professor Dr. A. Yazdi, Herrn Dr. Fischer und mich.

Tübingen, den 31.08.2018

Annika Falkner

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der letzten Jahre beim Gelingen dieser Arbeit und im Studium unterstützt und motiviert haben.

Außerordentlicher Dank gebührt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. A. Yazdi. Mein Dank gilt seinem Engagement und seiner Hilfsbereitschaft. Vielen Dank für die gute Zusammenarbeit, die raschen Rückmeldungen und Hilfestellungen bei meiner Doktorarbeit.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Dr. Jörg Fischer bedanken, der mir jederzeit bei allen meinen Fragen weitergeholfen hat und mich wissenschaftlich und methodisch unterstützt hat. Vielen Dank für die Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner Daten, die fachlichen Ratschläge und die weiterführenden Diskussionen!

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Martin Röcken, Direktor der Hautklinik Tübingen.

Ich möchte mich auch bei den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Allergologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen, insbesondere bei Selma Cetinkaya, Elisabeth Merkle, Jutta Schatz, Catrin Walker und Dr. med. Stephan Forchhammer bedanken. Vor allem während der Datenerhebung standen sie mir immer mit Rat und Tat zur Seite.

Meinem Bruder Jannik Falkner danke ich für die Unterstützung bei allen technischen Fragen, der Erstellung der Abbildungen und der Formatierung meiner Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere bei Julia Eckardt bedanken, welche stets ein offenes Ohr für meine Fragen hatten und mir mit Rat und Tat zur Seite standen. Auch bei meinen Eltern möchte ich mich von Herzen für ihre Geduld und Unterstützung während der letzten Jahre bedanken.