

Aus der Klinik für Pneumologie
des Universitätsklinikums und der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg

**Validität von anamnestischen Angaben auf eine
Betalaktam-Antibiotikaallergie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(doctor medicinae)

vorgelegt von Katharina Luwich

aus Schönebeck/Elbe

Magdeburg, 2021

Bibliographische Beschreibung

Luwich, Katharina:

Validität von anamnestischen Angaben auf eine Betalaktam–Antibiotikaallergie

2021 – 81 Bl., 25 Abb., 4 Tab., 3 Anl.

Kurzreferat

Anamnestischen Angaben zufolge sollen ca. 10 % der Bevölkerung von einer Penicillinallergie betroffen sein [5]. Dies wird jedoch oft nicht kritisch hinterfragt und eine klinische Testung in den meisten Fällen nicht durchgeführt. Infolge dessen ist die Wahl einer antibiotischen Behandlung eingeschränkt und infolge dessen wird auf alternative Antibiotika wie beispielsweise Makrolide, Chinolone oder Glykopeptide ausgewichen, welche ein geringeres Wirkungspotential haben und stärkere Nebenwirkungen hervorrufen können. Des Weiteren können sie mögliche bakterielle Resistenzen fördern und sind kostenintensiver [43,69].

Die vorliegende Studie untersucht die Validität von anamnestischen Angaben auf eine Antibiotikaallergie, um zu prüfen, wie oft sich eine echte Allergie nachweisen lässt und ob mit einer gezielten allergologischen Diagnostik eine Antibiotikatherapie optimiert werden kann.

106 Patienten mit der Angabe einer Betalaktam-Antibiotikaallergie wurden mittels standardisierter Tests überprüft. Zur Erfassung der wesentlichen klinischen und anamnestischen Allergiemerkmale diente ein Fragebogen. Weiterhin erfolgten eine serologische Untersuchung auf spezifische IgE-Antikörper und ein Hauttest in Form eines Prick-Tests. Eine systemische Provokationstestung wurde nicht durchgeführt.

Nur bei fünf von 106 Patienten ließ sich eine Allergie verifizieren. Somit konnte nachgewiesen werden, dass ein Großteil der anamnestischen Angaben zur Allergie nicht valide sind. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass es sinnvoll ist, Betalaktam-Antibiotikaallergien gezielt zu hinterfragen.

Schlüsselwörter

Penicillin, Betalaktam, Antibiotikum, unerwünschte Arzneimittelwirkung, Allergie, Hauttest

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Betalaktam-Grundstrukturen	3
Abbildung 2: Beispiel eines Allergieausweises	9
Abbildung 3: Darstellung einer umfassenden Diagnostik bei Verdacht auf Allergien gegen Betalaktam-Antibiotika	10
Abbildung 4: Untersuchungsablauf	17
Abbildung 5: Geschlechterverteilung; n=106.....	21
Abbildung 6: Verteilung der Fachrichtungen; n=106	22
Abbildung 7: Vorhandensein eines Allergiepasses; n=106.....	23
Abbildung 8: Betalaktam-Antibiotika als Allergene; n=122	24
Abbildung 9: Symptomatik der Betalaktam-Antibiotikaallergie; n=159	25
Abbildung 10: Gleichzeitig auftretende Reaktionen; n=109	26
Abbildung 11: Häufigkeit von kutanen Reaktionen laut Fragebogen; n=188	27
Abbildung 12: Gleichzeitig auftretende kutane Reaktionen laut Fragebogen; n=57	28
Abbildung 13: Angegebene Nesselsucht-Soforttyp- oder Spättypreaktion; n= 65	29
Abbildung 14: Begleitumstände während der Medikamenteneinnahme; n=110	29
Abbildung 15: Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen nach Medikamenteneinnahme; n= 106	30
Abbildung 16: Wiederholtes Auftreten der Allergie; n= 106	30
Abbildung 17: Intervall zwischen Zeitpunkt des Auftretens der Allergie und Befragung; n= 106	31
Abbildung 18: Ko-Allergien; n= 106.....	31
Abbildung 19: Arten von Ko-Allergien; n=36.....	32
Abbildung 20: Messung der spezifischen IgE-Antikörper; n=106	33
Abbildung 21: Ergebnisse der Prick-Testung.....	34
Abbildung 22: Verteilung der Allergene bei positivem Prick-Test	34
Abbildung 23: Anamnese bei positivem Prick-Test; n= 6	35
Abbildung 24: Vorhandensein eines Allergiepasses bei positivem Prick-Test; n=5	36
Abbildung 25: Ko-Allergien und Ergebnis Prick-Test; n=20.....	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vor- und Nachteile der Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper.....	12
Tabelle 2: Auswertung des Prick-Tests	18
Tabelle 3: CAP-Klassen	19
Tabelle 4: Patienten mit der Bestätigung der Diagnose einer Betalaktam-Antibiotikaallergie	37

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BAT	Basophilenaktivierungstest
BLA	Betalaktam-Antibiotikum
BP	Benzylpenicillin
CAP	Carrier-Polymer-System
CAST	Cellular-Antigen-Stimulation-Test
DPT	Drug-Provocation-Test
DRESS	drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzym-Linked-Immunosorbent-Assay
ELISpot	Enzym-Linked-Immunosorbent-Spot
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HRT	Histamin-Release-Test
Ig	Immunglobulin
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
kU/l	kilo-Units pro Liter
LTT	Lymphozytentransformationstest
ml	Milliliter
OP	Operation
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
VRE	Vancomycin-resistente-Erreger
MRSA	Multiresistenter Staphylokokkus aureus

Inhalt

1	EINFÜHRUNG	1
1.1	Betalaktam-Antibiotika	2
1.1.1	Aufbau und Wirkungsweise	2
1.1.2	Unerwünschte Wirkungen	3
1.2	Arzneimittelallergien	4
1.2.1	Klassifikation	5
1.2.2	Risikofaktoren	6
1.2.3	Penicillin-Allergie	6
1.2.3.1	Pathophysiologie der Haptene	7
1.2.3.2	Kreuzreaktionen	7
1.2.3.3	Amoxicillin-Exanthem	8
1.2.3.4	Allergietherapie	8
1.3	Diagnostische Verfahren in der Allergologie	10
1.3.1	Anamnese	10
1.3.2	Hauttestung	11
1.3.2.1	Prick-Testung	12
1.3.2.2	Intrakutantestung	12
1.3.3	Labordiagnostik	12
1.3.3.1	Immunoassay	12
1.3.3.2	Basophilenaktivierungstest	13
1.3.3.3	Lymphozytentransformationstest (LTT)	13
1.3.4	Provokationstestung	14
1.4	Hypothese	15
2	MATERIAL UND METHODEN	16
2.1	Patienten	16
2.2	Fragebogen	17
2.3	Prick-Test	17
2.4	Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper	18
2.5	Mitteilung der Ergebnisse	19

2.6 Ethik	20
2.7 Statistische Analyse	20
3 ERGEBNISSE	21
3.1 Charakterisierung der Probanden	21
3.2 Ergebnisse der Untersuchungsmethoden	22
3.2.1 Auswertung der anamnestischen Angaben	22
3.2.2 Auswertung der Serologie	32
3.2.3 Auswertung des Prick-Tests	33
3.3 Vergleich der Untersuchungsergebnisse	35
3.3.1 Vergleich von Fragebogen und Serologie	35
3.3.2 Vergleich von Fragebogen und Prick-Test	35
3.3.3 Vergleich von Serologie und Prick-Test	37
4 DISKUSSION	38
4.1 Hauptergebnisse	38
4.2 Interpretation der Untersuchungsergebnisse	38
4.2.1 Bedeutung des Fragebogens	38
4.2.2 Bedeutung des Prick-Tests	41
4.2.3 Bedeutung der serologischen Diagnostik	42
4.3 Methodik	44
4.4 Klinische Relevanz	48
5 ZUSAMMENFASSUNG	55
6 LITERATURVERZEICHNIS	56
7 DANKSAGUNG	62
8 EHRENERKLÄRUNG	63
9 DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES	64
10 ANLAGEN:	65
10.1 Patientenfragebogen	65
10.2 Aufklärung	68

1 Einführung

Betalaktam-Antibiotika wie bspw. Penicilline sind sehr gut wirksame, verträgliche und kostengünstige Medikamente, die gegenüber anderen Antibiotikaklassen den Vorteil besitzen, weniger bakterielle Resistenzen hervorzurufen [24]. Penicilline bzw. Betalaktam-Antibiotika gehören im medizinischen Alltag zu den häufig genutzten Medikamenten. Jedoch zählen sie zu den Substanzen, die bekannt dafür sind, allergische Reaktionen auslösen können [6]. Ein immer häufiger werdendes Problem der Kliniken und Praxen besteht darin, dass zahlreiche Patienten eine Penicillin-Allergie in der Anamnese angeben und deshalb ein Reserveantibiotikum bekommen, was in den meisten Fällen unnötig gewesen wäre. Hierzulande sei davon auszugehen, dass nur 10-20 % der anamnestisch genannten Penicillin- bzw. Betalaktam-Allergien als solche zu diagnostizieren sind [24]. In der Literatur wird beschrieben, dass bei genauer Bewertung der Antibiotikaallergien bei einer Vielzahl der befragten Patienten noch nie eine allergische Sofortreaktion, wie Urtikaria oder Anaphylaxie aufgetreten seien, sondern meist harmlose Spätreaktionen, wie das verzögert auftretende Exanthem. Dieses stellt aber keinen Beweis für eine Allergie dar. Hierbei besteht das Problem, dass Patienten im Nachhinein oft nicht einschätzen können, ob es sich um eine Urtikaria oder ein verzögert auftretendes makulopapulöses Exanthem gehandelt hat [24,61].

Daraus lässt sich erkennen, dass eine Notwendigkeit darin besteht, die Diagnose „Allergie“ im Falle der Betalaktam-Antibiotika mit diagnostischen Maßnahmen zu überprüfen. Dabei kann bereits eine ausführliche Anamnese zielführend sein. Weitere Möglichkeiten bestehen in verschiedenen Labortestungen wie die Untersuchung von Blutproben auf spezifische IgE-Antikörper mittels Immunoassay sowie der Basophilenaktivierungstest und der Lymphozytentransformationstest. Eine Hauttestung mittels Prick- oder Intrakutantest bietet weitere diagnostische Möglichkeiten. Der Provokationstest als mögliche klinische Untersuchungsmethode kann ebenfalls eine Allergie diagnostizieren [20,55,68].

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse von Haut- und Bluttestung sowie die Ergebnisse eines allergieorientierten Fragebogens an 106 Patienten mit der anamnestischen Angabe „Betalaktam-Antibiotikaallergie“ dargestellt und diskutiert.

1.1 Betalaktam-Antibiotika

Betalaktam-Antibiotika gehören zu wichtigsten und im medizinischen Alltag häufig genutzten Antibiotika [30]. Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme zählen zu den bekanntesten Vertretern [10]. Weiterhin sind der Klasse der Betalaktame Monobactame sowie die Betalaktamase-Inhibitoren angehörig [25].

Penicilline lassen sich vier Gruppen zuordnen: Penicillin G und seine direkten Derivate, Isoxazolylpenicilline, Aminopenicilline und Acylaminopenicilline. Der bekannteste Vertreter ist das Penicillin G (Benzylpenicillin), welcher sich durch eine exzellente Wirksamkeit bei schmalem Wirkungsspektrum und sehr guter Verträglichkeit auszeichnet [2,25]. Da Penicilline durch bakterielle Betalaktamasen gespalten werden können, setzt man Clavulansäure, Tazobactam und Sulbactam als Betalaktamase-Inhibitoren ein. Dadurch werden vorrangig Penicillinasen irreversibel gehemmt. Betalaktamase-Inhibitoren werden in Kombination mit Penicillinen verabreicht. Üblicherweise werden Clavulansäure und Amoxicillin, Tazobactam und Piperacillin sowie Sulbactam und Ampicillin miteinander kombiniert [2,25].

1.1.1 Aufbau und Wirkungsweise

Betalaktam-Antibiotika besitzen als kennzeichnende Gemeinsamkeit einen viergliedrigen, zentral im Molekül gelegenen Betalaktam-Ring. Diese Struktur bedingt die antibakterielle Wirksamkeit, da durch ihre Instabilität kovalente Bindungen eingegangen werden können [2]. Das Vorhandensein oder Fehlen eines zusätzlichen fünf- oder sechsgliedrigen Ringes im Molekül sowie die sogenannten Seitenketten bestimmen jedoch zu einem großen Anteil die Immunogenität und Kreuzreaktivität einzelner Betalaktam-Antibiotika [46].

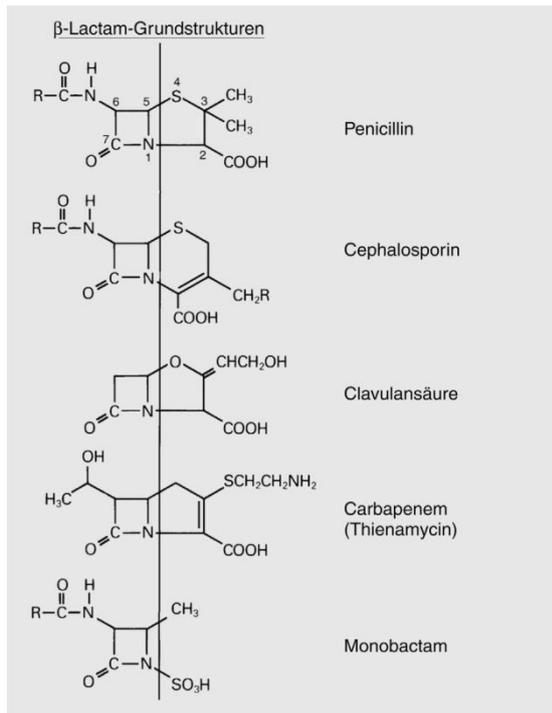


Abbildung 1: Betalaktam-Grundstrukturen [2]

Der für diese Substanzgruppe typische Angriffspunkt ist die bakterielle Peptidoglykanschleuse. Hierbei werden Enzyme, sog. Peptidoglykansynthetasen, welche das für die bakterielle Zellwandsynthese unabdingbare Murein herstellen, an das Betalaktam gebunden und so irreversibel in ihrer Wirkung gehemmt. Diese Synthetasen werden daher auch als „Penicillin-bindende-Proteine“ bezeichnet. Der beschriebene bakterizide Wirkmechanismus ist jedoch ausschließlich auf in der Proliferation befindliche Bakterien anwendbar, da nur in der Phase des bakteriellen Wachstums aktiv Mureinsynthese betrieben wird [2,25]. Die Elimination geschieht typischerweise renal. [2].

1.1.2. Unerwünschte Wirkungen

Durch Veränderungen in der körpereigenen Bakterienflora, die durch die Einnahme von Betalaktam-Antibiotika beeinflusst wird, kommt es häufig zu gastrointestinalen Beschwerden. Dabei reicht das Spektrum von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe bis hin zur seltenen Antibiotika-assoziierten Kolitis durch das Bakterium *Clostridium difficile* [2].

Durch Veränderung der Darmflora und somit der Vitamin-K produzierenden Bakterien, kann es zu einer gestörten Blutgerinnung kommen, da Vitamin-K eine wichtige Rolle in der Hämostase spielt.

Weiterhin können allergische Reaktionen hervorgerufen werden. Am häufigsten ist eine Allergie gegen Penicillin zu verzeichnen [25]. Die schwerste Form ist der anaphylaktische Schock, welcher bei 0,05 % der Patienten auftritt [2]. Außerdem wurden kutane Symptome wie das makulopapulöse Exanthem, Urtikaria und Angioödeme beobachtet.

Vor allem bei Aminopenicillinen treten häufiger pseudoallergische Reaktionen in Form von Hautexanthenen auf, die sich meistens nach fünf bis zehn Tagen ausbilden. Neurotoxische Auswirkungen können Betalaktam-Antibiotika erzielen, wenn sie in höheren Dosen oder intrathekal verabreicht werden [2]. Serumelektrolytverschiebungen sind ebenfalls durch eine hohe Dosierung von intravenösen Infusionen provozierbar. Eine Alkohol-unverträglichkeit können einige Vertreter der Cephalosporine verursachen. Dies kann bereits bei kleinsten Mengen, wie beispielweise in Salben oder Hustensäften, auftreten [25]. Besonders die parenterale hochdosierte Therapie kann ab dem Zeitraum des 10. Behandlungstages Nebenwirkungen wie Neutropenie, Fieber, Lymphadenopathie oder verschiedene Hautmanifestationen herbeiführen [46].

1.2 Arzneimittelallergien

Arzneimittelallergien sind schädliche Überempfindlichkeitsreaktionen, die durch potentiell harmlose Antigene, wie in diesem Fall pharmakologische Wirkstoffe, verursacht werden können [45]. Hierbei kommt es zu einer unerwünschten Reaktion des Immunsystems, die durch das in therapeutischer Dosis verabreichte Medikament hervorgerufen wird [16]. Diese unerwünschten Arzneimittelreaktionen lassen sich in zwei Gruppen kategorisieren: Für Typ A ist kennzeichnend, dass unerwünschte Reaktionen vorhersehbar sind, beispielsweise im Falle einer Überdosierung. Dazu zählen ebenfalls bekannte Nebenwirkungen des Medikaments, aber auch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Unerwünschte Reaktionen treten hier dosisabhängig auf. Typ A nimmt Bezug auf die pharmakologischen Eigenschaften eines Arzneistoffes. Konträr dazu steht der weniger häufig vorkommende Typ B, die unvorhersehbaren Reaktionen. In diese Kategorie lässt sich die typische immunvermittelte Arzneimittelallergie einordnen [16,42,70].

1.2.1 Klassifikation

Durch Arzneimittel hervorgerufene allergische Reaktionen können grundsätzlich nach dem immunologischen Pathomechanismus und nach zeitlichen Aspekten klassifiziert werden [74]. Durch Coombs und Gell erfolgte die Einteilung der immunvermittelten Reaktionen in vier verschiedene Klassen, die jeweils durch die für sie charakteristischen Antikörper bzw. Immunzellen klassifiziert werden [70]:

Typ-I-Reaktionen werden als unmittelbar nach der Einnahme des Medikaments bis maximal eine Stunde danach auftretende Sofortreaktionen charakterisiert, welche IgE-Antikörpervermittelt sind. Diese führen zur Ausbildung von Urtikaria, Asthma oder auch zum Entstehen von anaphylaktischen Reaktionen, die eine schnelle Therapie erfordern. Im schlimmsten Fall können auch Ödeme im Bereich des Gehirns oder des Larynx auftreten.

Typ-II-Reaktionen werden durch IgM- und IgG-Antikörper hervorgerufen, die mit zellständigen Isoantigenen Immunkomplexe ausbilden. Folglich kommt es zur Aktivierung zytotoxischer T-Zellen und des Komplementsystems, was eine Zytolyse nach sich zieht. Beispiele hierfür sind die hämolytische Anämie und die Nephritis.

Typ-III-Reaktionen zeichnen sich durch lösliche Immunkomplexe aus, die ebenfalls das Komplementsystem aktivieren und so zu Gefäßentzündungen führen, was beispielsweise die Serumkrankheit auslösen kann.

Typ-IV-Reaktionen sind zellvermittelt, sodass hierbei sensibilisierte T-Zellen Lymphokine freisetzen, die u.a. zu einer Kontaktdermatitis oder makulopapulösen Exanthemen führen können [10,17,71].

Klinisch bedeutsam sind im Falle der Betalaktam-Antibiotikaallergien besonders Typ-I (Soforttyp) und Typ-IV-Reaktionen (T-Zell vermittelte Spätreaktionen). Bei den Reaktionen vom Spättyp kann eine vorherige Sensibilisierung mit der betreffenden Substanz den zeitlichen Verlauf beeinflussen. So wurde beobachtet, dass bei sensibilisierten Patienten schon nach 1-2 Tagen eine Reaktion auftritt. Nach 8-12 Tagen wird eine Spättypreaktion ohne vorhergehende Sensibilisierung erwartet. Anamnestisch beschriebene Allergiesymptome lassen sich im medizinischen Alltag jedoch nicht in jedem Fall eindeutig Soforttyp- und Spättypreaktionen zuordnen [71].

1.2.2 Risikofaktoren

Es existieren einige Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit erhöhen, eine Arzneimittelallergie zu entwickeln. Dazu zählen u.a. Alter, weibliches Geschlecht, genetische Polymorphismen, Virusinfektionen sowie bereits vorherige Medikationen. Arzneimittelallergien treten häufiger bei Personen jüngeren oder mittleren Alters auf. Genetische Polymorphismen im humanen Leukozytenantigen (HLA) können den Medikamentenstoffwechsel beeinflussen. Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus sowie HIV-Infektionen spielen ebenso eine wichtige Rolle bei der Entstehung allergischer Reaktionen auf Arzneimittel. Weiterhin neigen Patienten mit anamnestisch bekannten Arzneimittelallergien dazu, auch auf weitere Arzneimittel zu reagieren. Neben den vom Patienten abhängigen Faktoren zählen die Eigenschaften des Arzneimittels und die Art und Dauer der Verabreichung ebenfalls zu wichtigen Einflussfaktoren. Arzneimittel, die aus Makromolekülen bestehen oder die Eigenschaft besitzen, Haptene mit Blut- oder Gewebsproteinen zu bilden, können Immunreaktionen auslösen. Hinzuzufügen ist außerdem, dass die intravenöse, intramuskuläre und topische Verabreichungsform mit höherer Wahrscheinlichkeit eine allergische Reaktion verursacht als die orale Gabe. Weiterhin gilt, dass die Verabreichung eines Medikaments über einen längeren Zeitraum in höheren Dosen oder die häufige Einnahme zu Überempfindlichkeitsreaktionen führen kann [4,6,17,42,51,70].

1.2.3 Penicillin-Allergie

Der Begriff „Penicillin-Allergie“ wird im Allgemeinen überwiegend genutzt, ist jedoch aufgrund des weiten Spektrums der Betalaktam-Antibiotika recht unpräzise. Zur Vereinfachung verzichtet man trotzdem auf die korrekte Formulierung „Betalaktam-Antibiotikaallergie“ [68]. Anamnestischen Angaben zufolge sind ungefähr 10 % der Bevölkerung von einer Penicillin-Allergie betroffen, sowohl in Klinik als auch Praxis mit steigender Tendenz [42,69,70]. Betreibt man eine präzisere Diagnostik, stellen sich jedoch nur zwischen 2-25 % der untersuchten Allergien als korrekt heraus [19,42,68,70].

Prinzipiell können alle Betalaktam-Antibiotika eine spezifische Immunreaktion auslösen. Jedoch sind es vor allem Penicilline und Cephalosporine, die aufgrund ihres vermehrten Einsatzes häufiger allergische Reaktionen hervorrufen [6]. Zu den am häufigsten dokumentierten Arzneimittelallergien gehört die „echte“ Penicillin-Allergie, die mindestens 10 %

aller Überempfindlichkeitsreaktionen ausmacht [19]. Patienten unter Penicillin-Therapie entwickeln schätzungsweise in 2 % aller Fälle eine allergische Reaktion [43]. Das Risiko eine Soforttypreaktion auszubilden kann ungefähr mit 5 Fällen von 10.000 behandelten Patienten beschrieben werden [69]. Bei Verdacht auf ein anaphylaktisches Geschehen bei Betalaktam-Antibiotika ist in 50 % der Fälle eine Allergie nachweisbar, bei Urtikaria in 12 % und bei Exanthenen in ca. 11 % [23]. Inzwischen zählt auch der Betalaktamase-Inhibitor Clavulansäure zu den häufiger auslösenden Substanzen, obwohl Amoxicillin nach wie vor unverändert das Arzneimittel mit der höchsten Rate an unerwünschten Reaktionen ist [20].

1.2.3.1 *Pathophysiologie der Haptene*

Die Hapten-Hypothese nach Landsteiner erläutert den pathophysiologischen Mechanismus der anaphylaktischen Reaktion bei Betalaktam-Antibiotika. Haptene sind kleine Moleküle, die nicht in der Lage sind, selbstständig eine Immunreaktion hervorzurufen. Dafür ist die Entstehung eines Hapten-Carrier-Komplexes notwendig. Carrier sind körpereigene Proteine, mit denen das Hapten eine kovalente Bindung eingehen kann, was eine Konformationsänderung des Proteins nach sich zieht. Infolgedessen werden veränderte Proteine vom Immunsystem erkannt und lösen eine spezifische Immunantwort aus. Es werden spezifische IgE-Antikörper und T-Zellen gebildet. Dies kann bei der ersten Exposition ohne weitere Konsequenzen verlaufen, bei jeder weiteren Reexposition können plötzlich typische Symptome auftreten. In einigen Fällen kommt es ohne vorherige Sensibilisierungsphase bei der ersten Exposition zur Ausbildung allergischer Reaktionen. Grund dafür sind bereits vorhandene IgE-Antikörper, die mit dem Hapten-Carrier-Komplex reagieren und über eine Mastzelldegranulation Symptome verursachen können. Penicilline und Cephalosporine sind Betalaktam-Antibiotika, die typische Eigenschaften eines Haptens besitzen [42,46].

1.2.3.2 *Kreuzreaktionen*

Eine Kreuzreaktion zwischen Arzneimitteln wird definiert als immunvermittelte Reaktion, die nach der Einnahme von Arzneimitteln mit gleichartiger oder ähnlicher Molekülstruktur auftreten kann [16]. Im Falle der Betalaktam-Antibiotika ist der Betalaktam-Ring die zielführende Struktur, sodass ein Patient mit Penicillin-Allergie ein Risiko für die Allergie gegen das gesamte Spektrum der Betalaktam-Antibiotika aufweist [74]. Kreuzreaktionen sind

innerhalb einer Betalaktam-Klasse häufig. Beispielsweise sind bei allergischer Reaktion gegen Cephalosporine alle Vertreter aus dieser Klasse zu meiden, [46].

Die bekannteste Kreuzreaktion zwischen Penicillinen oder Cephalosporinen wird meist viel höher eingeschätzt als in Wirklichkeit vorhanden; Studien zufolge liegt das Risiko, eine Penicillin-Cephalosporin-Kreuzallergie zu entwickeln, bei 1,5-1,6 % [57].

1.2.3.3 *Amoxicillin-Exanthem*

Ein sogenannter „Rash“, ein makupapulöses Hautexanthem, welches sich nach Einnahme von Amoxicillin bei Patienten mit Infektiöser Mononukleose ausbildet, ist ein häufig beobachtetes Phänomen [48]. Der exakte Pathomechanismus dieser Reaktion ist allerdings noch nicht vollständig erforscht. Es ist unklar, ob es sich hierbei tatsächlich um eine allergische Reaktion handelt oder die Hautreaktion viraler Genese ist. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass es sich um eine vorübergehende Arzneimittelunverträglichkeit handelt, die ebenfalls viral ausgelöst wurde. In 4,2-13 % aller Fälle entwickelt sich ein Rash ohne Medikamenteneinnahme, allerdings werden in den meisten Fällen Antibiotika, bevorzugt Amoxicillin verordnet, wobei der Hautausschlag meist wenige Tage nach der Einnahme des Antibiotikums auftaucht. Betrachtet man ausschließlich Patienten mit akuter Infektiöser Mononukleose unter Amoxicillin, so entwickeln sich Hautreaktionen bei 27,8-69 % der Patienten. In der Pädiatrie sind fast alle Patienten mit akuter Infektiöser Mononukleose und Amoxicillin betroffen [48].

Im Allgemeinen ist der Amoxicillinausschlag im Kindesalter einer der häufigsten durch Arzneimittel ausgelöste Hautreaktionen [49].

1.2.3.4 *Allergietherapie*

Bei einer sicher vorhandenen Betalaktam-Allergie sollte man das betreffende Arzneimittel und Gruppenvertreter der Cephalosporine sowie Penicilline zukünftig vermeiden. Im Falle einer Kreuzreaktivität sollte man Soforttyp- und Spättypreaktionen getrennt betrachten. Die meisten Hautexantheme sind ungefährlich und treten verzögert auf. Hierbei darf man auf Alternativen der Betalaktam-Klasse zurückgreifen. Bei Soforttypreaktionen sollte auf Penicilline und Cephalosporine verzichtet werden, um anaphylaktische Reaktionen zu vermeiden. Nur bei gründlichster allergologischer Testung, die eine Toleranz bescheinigt, dürfen jene Substanzen unter Vorbehalt bei zwingender Indikation verordnet werden.

Betroffene Patienten sollten einen Notfallausweis erhalten, in dem entsprechende Substanzen notiert sind [46]. In der folgenden Abbildung 2 ist ein Beispiel für einen vollständigen und korrekt ausgefüllten Allergiepass dargestellt, der als Leitfaden für die weitere medizinische Behandlung dient.

<p>Die folgenden Ausweichpräparate wurden im Provokationstest vertragen (generischer Name, maximal tolerierte Dosis):</p> <p>Penicillin V (1,5 Mega)</p> <p>Cefalexin (1g)</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Bemerkungen (z.B. Prämedikation):</p> <p>Keine Einschränkungen für Penicillinpräparate</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>Nachname _____</p> <p>Vorname _____</p> <p>Geburtsort _____</p> <p>Ggf. Kontaktsensorenname/Nummern _____</p> <p style="color: red; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">Allergiepass</p> <p style="font-size: 0.8em;">Dieser Pass ist ein ärztliches Dokument und darf nur vom behandelnden Arzt geändert werden!</p>	<p>Folgende Arzneimittel können zu Reaktionen führen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cefuroxim (A,B) _____ 2. Cefotaxim (B) _____ 3. Ceftriaxon (B) _____ 4. Andere Betalaktame mit einer Methoxyimino-Gruppe (Cefodizim, Cefepime, Ceftazidim) aufgrund wahrscheinlicher Kreuzreaktivität _____ <p>Diagnosebestätigung durch: A: Anamnese B: Hauttest C: Labortest (bitte angeben), D: Provokation</p> <p>Diagnose gestellt durch: (Stempel der Arztpraxis/Klinik)</p>	<p>Überempfindlichkeit äußert sich als:</p> <p>Ggf. lebensbedrohlich!</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Urtikaria, Dyspnoe, RR-Abfall (Anaphylaxie) _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ <p>Telefonnummer für Nachfragen: _____</p> <p>Ausstellungsdatum / Arztunterschrift _____</p> <p>Ggf. Datum einer geplanten Reevaluation: _____</p> <p>Keine geplant _____</p>
--	--	--	--

Abbildung 2: Beispiel eines Allergieausweises [73]

Die Leitlinienempfehlungen weisen darauf hin, dass umgehend nach einer allergischen Reaktion und wenn möglich erfolgter Diagnostik ein Allergiepass ausgestellt werden sollte. Aus diesem sollte eindeutig erkennbar sein, welche Substanzen zukünftig zu meiden sind und ebenso auch mögliche Ausweichpräparate aus dem Spektrum der Betalaktame im Falle einer alternativlosen Indikation. Diese sollten sich in einer vorausgehenden Diagnostik als geeignet herausstellen. Welche Diagnostik durchgeführt wurde und ob eine erneute Testung geplant ist, wird ebenfalls vermerkt. Desweiteren wird empfohlen ferner die aufgetretene klinische Symptomatik im Allergiepass zu dokumentieren [73].

Ist eine Penicillin-Therapie bei Patienten mit Allergie unausweichlich, so kann eine Hyposensibilisierung versucht werden. Hierbei wird eine stufenweise Höherdosierung des Medikamentes angestrebt, wobei der Patient unter ständiger Beobachtung stehen muss. [63]

1.3 Diagnostische Verfahren in der Allergologie

Viele Patienten werden fälschlicherweise als allergisch auf Penicillin und andere Betalaktame eingestuft [74]. Um dieser Tatsache entgegenzuwirken, ist eine gezielte Testung dieser Allergie notwendig.

Im Folgenden wird die leitliniengerechte diagnostische Abklärung beim Verdacht auf eine Betalaktam-Antibiotikaallergie dargestellt. Abbildung 3 gibt hierbei einen Überblick über die korrekte stufenweise Diagnostik bei bestehendem Verdacht auf eine Allergie gegen Betalaktam-Antibiotika.

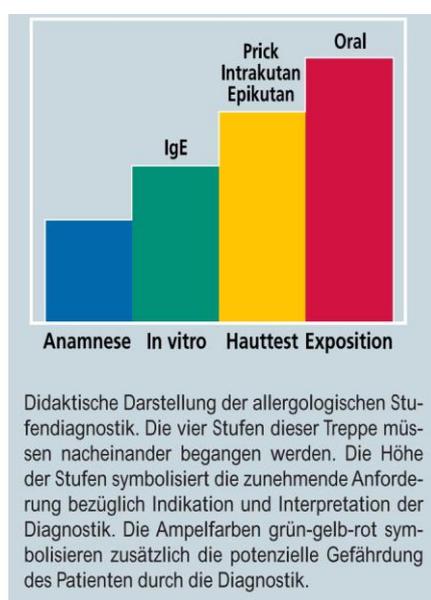


Abbildung 3: Darstellung einer umfassenden Diagnostik bei Verdacht auf Allergien gegen Betalaktam-Antibiotika [34]

1.3.1 Anamnese

Der erste Schritt zur Bewertung einer fraglichen Betalaktam-Antibiotikaallergie sollte bereits in der Anamnese erfolgen. Hierbei soll die Vorgeschichte der Allergie so gründlich wie möglich dokumentiert werden [36]. Fragen nach spezifischen Symptomen und dem zeitlichen Verlauf sind essentiell. Ebenfalls sollte die Verabreichungsform des Medikaments und der weitere Therapieverlauf erfragt werden [22]. Der behandelnde Arzt ist meistens allein auf die Schilderungen des Patienten zur Allergiesymptomatik angewiesen. Sollte die Symptomatik noch vorhanden sein, ist eine gründliche körperliche Untersuchung und anschließend genaueste Dokumentation wichtig. Dabei sollten eine präzise Beschreibung

aufgetretener Hautreaktionen und deren Dynamik erfolgen. Weiterhin können die Recherche in Krankenakten oder Informationen von ärztlichen Kollegen hilfreich sein. Eine gezielte allergologische Anamnese soll die Einordnung der Symptomatik in anaphylaktische Soforttypreaktion oder kutane Spättypreaktion erleichtern [22,68,71]. Sollten in der Anamnese Krankheitsbilder wie toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Hepatitis, interstitielle Nephritis, hämolytische Anämie oder andere schwerwiegende systemische Erkrankungen, hervorgerufen durch Betalaktame, auftauchen, ist auf eine weitere allergologische Testung zu verzichten. Patienten mit anaphylaktischen, kutanen und gastrointestinalen Symptomen können grundsätzlich allergologisch getestet werden. Dazu zählen auch Patienten, die sich nicht mehr an die aufgetretenen Symptome erinnern können [41].

1.3.2 Hauttestung

Hauttestungen gelten als ideale Methoden, um IgE-Antikörper-vermittelte Allergien auf Betalaktam-Antibiotika zu beurteilen. Diese Verfahren gelten als sehr sicher. Hauttestungen sollten unter geeigneten Bedingungen durchgeführt werden, wozu geschultes Personal und ein Notfallset im Falle einer anaphylaktischen Reaktion gehören. Die Risiken, systemische Reaktionen hervorzurufen, sind gering. Sie sollten jedoch nicht außer Acht gelassen werden [27]. Die Sensitivität dieser Verfahren ist abhängig davon, welche Komponenten, Major- oder Minordeterminanten und Testsubstanzen wie bspw. Amoxicillin und Ampicillin genutzt werden. Sie soll ca. 70 % und die Spezifität ca. 97 % betragen [56]. Zur Optimierung der Sensitivität sollten verschiedene Hauttestungen miteinander kombiniert werden [68].

Getestet werden soll eine größere Bandbreite an wichtigen Betalaktamen sowie, wenn möglich, die Substanz, welche bereits allergische Reaktionen hervorgerufen hat. Somit können Kreuzreaktionen ausgeschlossen werden und geeignete Ausweichpräparate aus der Reihe der Betalaktame gefunden werden. Betalaktam-Lösungen, die für die intravenöse Verabreichung hergestellt wurden, eignen sich gut als Testsubstanzen. Vor allem bei in der Patienten-Anamnese auftauchenden schweren anaphylaktischen Reaktionen hat es sich bewährt, schrittweise vorzugehen, indem man zunächst den Prick-Test, danach den Intra-kutantest und abschließend eine weitere Testung mittels Provokationstest durchführt [68].

1.3.2.1 *Prick-Testung*

Der Prick-Test ist eine diagnostische Methode zum Nachweis von Typ-I-Sofortreaktionen. Üblicherweise wird der Test auf dem volaren Unterarm oder dem Rücken durchgeführt. Bei der Beurteilung des Hauttestes sind auf Umgebungeerytheme und Quaddeln zu achten, die bei einer IgE vermittelten Sofortreaktion auftreten [68].

1.3.2.2 *Intrakutantestung*

Dieses Verfahren kann im Anschluss an einen negativen Prick-Test angewandt werden. Der Unterschied besteht darin, dass das verdächtige Allergen direkt intradermal injiziert wird.

1.3.3 Labordiagnostik

1.3.3.1 *Immunoassay*

Zur Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper wird ein Immunoassay durchgeführt. Hierbei ist die Messung auf Antikörper gegen Penicilloyl, Amoxicilloyl, Ampicilloyl und Cefaclor, als einziges Cephalosporin, beschränkt. Die Sensitivität dieses Verfahrens wird mit ca. 43-75 % angegeben [20,44,68]. Sie kann sehr stark variieren, abhängig von der Zeitdauer zwischen Auftreten der Symptome und Messung der IgE-Antikörper. Das Zeitintervall sollte so gering wie möglich gehalten werden, da die spezifischen IgE-Antikörper bereits in weniger als einem Jahr meist nicht mehr messbar sind [44,68]. Im Falle einer abgelaufenen anaphylaktischen Reaktion auf Betalaktame soll die Sensitivität des Immunoassay deutlich erhöht sein. Die Spezifität des Verfahrens liegt bei 70-80 %.

Diese Labordiagnostik sollte zusammen mit einer Hauttestung erfolgen und kann beispielsweise bei Patienten mit Anaphylaxie eine sichere Alternative zum oralen Provokationstest sein [44]. Die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper bringt Vor- und Nachteile mit sich [73].

Vorteile	Nachteile
Risikolose Durchführung	Geringere Sensitivität
Lagerung und Transport des Serums ohne größeren Aufwand realisierbar	Beeinflussung der Reaktion durch Zeitintervall zw. Reaktion u. Testung
Möglichkeit zur automatischen Durchführung der Diagnostik	Geringere Verfügbarkeit von Testsubstanzen

Tabelle 1: Vor- und Nachteile der Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper

1.3.3.2 **Basophilenaktivierungstest**

Der BAT ist ein diagnostisches Verfahren in der Allergologie, welches die Durchflusszytometrie nutzt. Hierbei wird die Degranulation basophiler Granulozyten *in vitro* untersucht. Gemessen werden freigesetzte Mediatoren wie Histamin. Daraus können Schlussfolgerungen über die Funktion der IgE-Antikörper gezogen werden. Somit kann der BAT Typ-I-Sofortreaktionen widerspiegeln [28]. Die Sensitivität wird mit 39 %-50 % angegeben [26]. Besonders hilfreich ist der BAT bei Patienten mit Allergien auf Betalaktam-Antibiotika, die bereits einen positiven Hauttest vorweisen können. Auch bei diesem Verfahren sollte das Zeitintervall zwischen aufgetretenen Symptomen und Diagnostik möglichst gering gehalten werden [20,26]. Der besondere Vorteil des BATs liegt darin, dass *in vivo* ablaufende Reaktionen besser repräsentiert werden können als bei den üblicherweise verwendeten Verfahren zur IgE-Messung.

1.3.3.3 **Lymphozytentransformationstest (LTT)**

Der LTT ist das einzige allergologische *In-vitro*-Verfahren, welches eine Sensibilisierung des spezifischen zellulären Immunsystems beurteilen kann. Hierbei werden humane Lymphozyten isoliert und *in vitro* mit dem spezifischen Antigen in Kontakt gebracht. Die folgende Proliferation der Lymphozyten wird gemessen [20]. Sensitivität und Spezifität des Verfahrens werden mit 56 % bzw. 94 %, angegeben. Der LTT wird zur Detektion von Spätreaktionen eingesetzt [68].

Der LTT wie auch der BAT sind zum Großteil spezialisierten immunologischen Zentren vorbehalten und zählen somit noch nicht zu standardmäßig zugänglichen Diagnostikverfahren. Ihr gemeinsamer Vorteil besteht darin, dass sie als *in-vitro* durchgeführte Maßnahmen für die Patienten vollkommen unbedenklich sind, was beispielweise bei Patienten mit Anaphylaxie, schweren systemischen Reaktionen oder bullösen Hautveränderungen ein sinnvolles diagnostisches Verfahren darstellen könnte. Weiterhin erlauben diese Methoden im Gegensatz zu den auf ein kleines Spektrum beschränkten IgE-Messungen die Untersuchung auf Allergien bei allen gängigen Betalaktam-Antibiotika, [68].

1.3.4 Provokationstestung

Bei einer Provokationstestung wird dem Patienten schrittweise in steigender Dosis das verdächtige Allergen verabreicht. Im Falle der Betalaktam-Antibiotika geschieht dies oral. Da die Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion besteht, sollte diese Testung durch geschultes Personal und eine Notfallausrüstung abgesichert werden.

Der Patient erhält vier bis fünf Einzeldosen des Antibiotikums und muss für einen längeren Zeitraum nach der Einnahme unter Beobachtung stehen, welcher sich am zeitlichen Verlauf vorhergehender allergischer Reaktionen des Patienten orientiert.

Durch dieses Verfahren lassen sich alternative Betalaktam-Antibiotika finden, die der Patient toleriert [68].

1.4. Hypothese

Ein schwerwiegendes Problem unseres Gesundheitswesens besteht in der oft unangemessenen Verordnung von Antibiotika. Der unsachgemäße Gebrauch von Breitspektrum-Antibiotika trägt zur vermehrten Ausbildung von unerwünschten Nebenwirkungen bei, geht einher mit einer verlängerten Hospitalisierungsrate und fördert bakterielle Resistenzen. Weiterhin treten gefürchtete Clostridium-difficile-Infektionen deutlich häufiger auf. Folglich belasten die daraus entstandenen Kosten das Gesundheitswesen [36,67,74].

Die Verschreibung von Antibiotika wird stark beeinflusst von der Anamnese des Patienten. Werden hier Allergien angegeben, wie typischerweise eine Penicillin-Allergie, verordnen Ärzte eher ein Antibiotikum aus einer anderen Wirkstoffklasse und meiden eine Behandlung mit Betalaktam-Antibiotika [66].

Anamnestische Angaben über eine vorhandene Antibiotikaallergie sind jedoch nicht immer verlässlich. Bei einem Großteil betroffener Patienten werden die potentiellen Allergien nicht kritisch hinterfragt oder allergologisch abgeklärt. Eine adäquate Testung deckt falsche Allergien auf und stellt sich somit für Patient und behandelnden Arzt als vorteilhaft heraus. Bis zu 95 % aller anamnestischen Penicillin-Allergien können nicht nachgewiesen werden. Diese Patienten tolerieren Penicillin [66,67]. Diese Tatsache bedingt die Notwendigkeit einer routinemäßigen Testung im Falle eines Verdachts auf Betalaktam-Antibiotikaallergien. Durch einen kombinierten Einsatz von verschiedenen Verfahren, wie Hauttestungen und Labordiagnostik sowie gezielter Anamnese können falsche Angaben revidiert und somit aus der Patientenakte gestrichen werden. Allein die gründliche Anamnese ergibt, dass es sich bei vielen vermeintlichen Allergien um bestimmte Nebenwirkungen des Medikamentes handelt, wie bspw. gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen oder atypische kutane Erscheinungen. Betalaktame wie Penicillin sind wirksame und kostengünstige Medikamente und sollten aus diesem Grund nicht leichtfertig als potentielles Allergen vermieden werden [46].

Mit dieser Studie sollte somit geprüft werden, inwieweit sich die anamnestischen Angaben auf eine Antibiotikaallergie durch eine gezielte Diagnostik bestätigen oder falsifizieren lassen. Es sollte geklärt werden, welche klinischen Erscheinungen und anamnestischen Angaben dieser Verdachtsdiagnose zu Grunde lagen.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

In der klinisch-prospektiven Studie wurden 106 Patienten, davon 45 Männer (42 %) und 61 Frauen (58 %) mit dem Durchschnittsalter von 59 Jahren (18 bis 97 Jahre), eingeschlossen, die in der Anamnese eine Betalaktam-Antibiotikaallergie angaben.

Diese Angaben wurden mit Hilfe eines strukturierten allergiespezifischen Fragebogens sowie mittels Serologie auf spezifische IgE-Antikörper und Hauttestung (Prick-Test) auf gängige Betalaktam-Antibiotika sowie Fluorchinolone überprüft.

Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung und Unterzeichnung einer schriftlichen Einwilligungserklärung (s. Anhang) wurden die Patienten gebeten, den Fragebogen (s. Anhang) auszufüllen.

Für die serologische Untersuchung wurde bei den Patienten ein Serumröhrchen von 5 ml aus einer peripheren Vene abgenommen und zeitnah weiterverarbeitet. Im Anschluss erfolgte die kutane Allergietestung (Prick-Test) (s.u.).

Eine leitliniengerechte intraoperative Antibiotikaprofylaxe, die in einigen Fällen indiziert war oder sonstige Therapie, wurde hierbei nicht beeinflusst.

In der folgenden Abbildung 4 ist schematisch der Ablauf der allergologischen Diagnostik dargestellt.

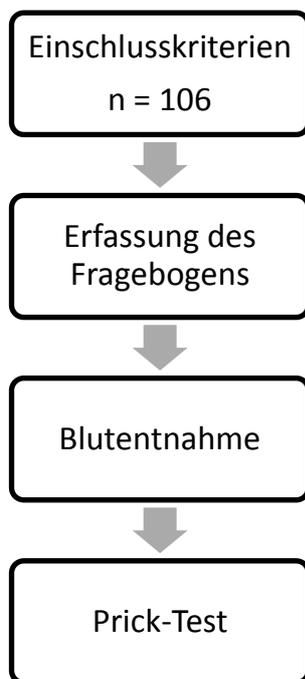


Abbildung 4: Untersuchungsablauf

2.2 Fragebogen

Der speziell auf eine allergologische Zielsetzung ausgerichtete Fragebogen (s. Anhang) sollte eine gezielte Anamnese nachbilden. Hierbei waren vor allem Fragen nach der Allergiesymptomatik und zeitliche Aspekte von Bedeutung. Die möglichen Symptome wurden nach betroffenen Arealen geordnet: Haut, Schleimhäute, Atmung, Herz-Kreislauf-System. Zusätzliche, nicht aufgelistete Möglichkeiten wurden unter „Sonstiges“ angegeben. In jeder Sparte wurden den Patienten einige Symptome angeboten. Weiterhin wurden die Patienten dazu aufgefordert, zu vermerken, wann diese Symptomatik aufgetreten ist. Die Dokumentation der zeitlichen Verläufe sollte eine Einordnung in Soforttyp- oder Spättypreaktion ermöglichen und klären, ob diese Symptomatik einmalig oder wiederholt aufgetreten ist. Desweiteren wurden die Patienten aufgefordert, mögliche Begleitumstände, die die Symptomatik beeinflusst haben könnten, zu schildern. Hierzu zählten Alkoholgenuss, körperliche Belastung, Stress und Menstruationsbeschwerden, die im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme stehen. Außerdem konnten die Patienten angeben, ob sie bereits im Besitz eines Allergiepasses sind.

2.3 Prick-Test

Beim Prick-Test wurden die Antibiotikaallergene Amoxicillin, Cefuroxim, Ampicillin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Benzylpenicillin, Piperacillin/Tazobactam und Meropenem auf

den volaren Unterarm oder Rücken in Tropfenform aufgetragen. Hierbei wurden pro Allergen vier verschiedene Verdünnungen 1:1, 1:10, 1:100 und 1:1000 in aufsteigender Konzentration genutzt. Mit einer feinen Lanzette wurde ein kleiner Stich durch den Tropfen mit der Allergenlösung in die Haut gesetzt, um die allergenhaltige Flüssigkeit in tiefere Hautschichten zu bringen [55]. Nach 15 Minuten erfolgt die Beurteilung der Hautreaktion. Neben den untersuchten Allergenen wurden zusätzliche Lösungen, Kochsalzlösung und Histamin, aufgetragen, die als negative und positive Kontrolle dienten. Mit den Kontrolllösungen erhält man die Möglichkeit zur Einschätzung der Reaktionsbereitschaft des Patienten [27,55].

In der folgenden Übersicht wird dargestellt, wie der Quaddeldurchmesser die Bewertung des Hauttestes beeinflusst.

Beurteilung	Quaddeldurchmesser
negativ	keine Quaddel
fraglich positiv	< 3 mm
positiv = +	3 – 4 mm
zweifach positiv = ++	4 – 5 mm
dreifach positiv = +++	5 – 6 mm
vierfach positiv = ++++	> 6 mm

Tabelle 2: Auswertung des Prick-Tests [3]

Bei einem Quaddeldurchmesser, welcher größer als 3 mm beträgt, wurde das Ergebnis als positiv gewertet. Dies bedeutet, dass die getestete Person auf die jeweilige Substanz allergisch reagiert.

2.4 Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper

Die serologische Allergiediagnostik erfolgte mittels Phadia[®] 250. Dieses Gerät ermittelte spezifisches und Gesamt-IgE. Hierbei handelt es sich um einen Sandwich-ELISA. Das jeweilige

Allergen reagiert kovalent gebunden an das ImmunoCAP[®] mit dem spezifischen IgE in den Serumproben der Patienten. Der gebundene Allergen-IgE-Komplex wird mittels eines enzymgekoppelten Anti-IgE-Antikörpers und eines fluorogenen Substrats nachgewiesen.

Diese Methode basiert auf einer extrem hohen Gesamtbindefähigkeit, die durch die hohe Bindekapazität der Cellulose in der festen Phase erreicht wird. Dies stellt unabhängig von der Antikörperaffinität die Bindung aller relevanten Antikörper sicher und gewährleistet eine geringe unspezifische Bindung. Die feste Phase des ImmunoCAP[®] besteht aus einem Cellulosederivat, das in einer Kapsel eingeschlossen ist. Das hydrophile, stark verzweigte Polymer bietet eine ideale Mikroumgebung für Allergene und bindet diese irreversibel, wobei deren native Struktur aufrecht erhalten wird.

Untersucht wurden spezifische IgE-Antikörper gegen Penicilloyl G, Penicilloyl V, Amoxicilloyl, Ampicilloyl und Cefaclor. Somit erfolgte die Zuordnung in verschiedene CAP-Klassen. Messungen ab 0,2 kU/l wurden als auffällig gewertet.

CAP-RAST-Klasse 0	≤ 0,35 kU/l
CAP-RAST-Klasse 1	0,35 – 0,70 kU/l
CAP-RAST-Klasse 2	0,7 – 3,5 kU/l
CAP-RAST-Klasse 3	3,5 – 17,5 kU/l
CAP-RAST-Klasse 4	17,5 – 50 kU/l
CAP-RAST-Klasse 5	50 – 100 kU/l
CAP-RAST-Klasse 6	≥ 100 kU/l

Tabelle 3: CAP-Klassen

2.5 Mitteilung der Ergebnisse

Nachdem die Patienten den Untersuchungsablauf abgeschlossen hatten, wurden die Testergebnisse zusammengetragen und ausgewertet. Die Ergebnisse aller Testungen wurden schriftlich in Form eines Arztbriefes zusammengefasst und mit weiteren Empfehlungen an den Hausarzt des Patienten zugesandt.

2.6 Ethik

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität am 08.01.2018 geprüft und positiv votiert (Studie 200/17). Alle Patienten gaben nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis.

Die Aufklärung beinhaltete auch die Information, zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen und ohne dass daraus irgendwelche Nachteile entstehen könnten, die Einwilligung zurückziehen zu können.

2.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2007. Die Ergebnisse des Fragebogens wurden zusammengetragen und mit denen der Serologie und des Prick-Tests tabellarisch eingefügt. Anfänglich wurden deskriptive Analysen in Form von Häufigkeiten durchgeführt. Diese wurden dann in Diagrammform abgebildet, die Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen des Fragebogens und denen der allergologischen Testungen darstellen sollten.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Probanden

In der vorliegenden Arbeit wurden bei einer selektiven Stichprobe von 106 Patienten mit dem Einschlusskriterium anamnestischer Angaben auf eine Betalaktam-Antibiotikaallergie standardisierte Verfahren zur Verifizierung oder Falsifizierung dieser Angaben durchgeführt. Es nahmen 44 Männer und 62 Frauen daran teil (Abb. 5).

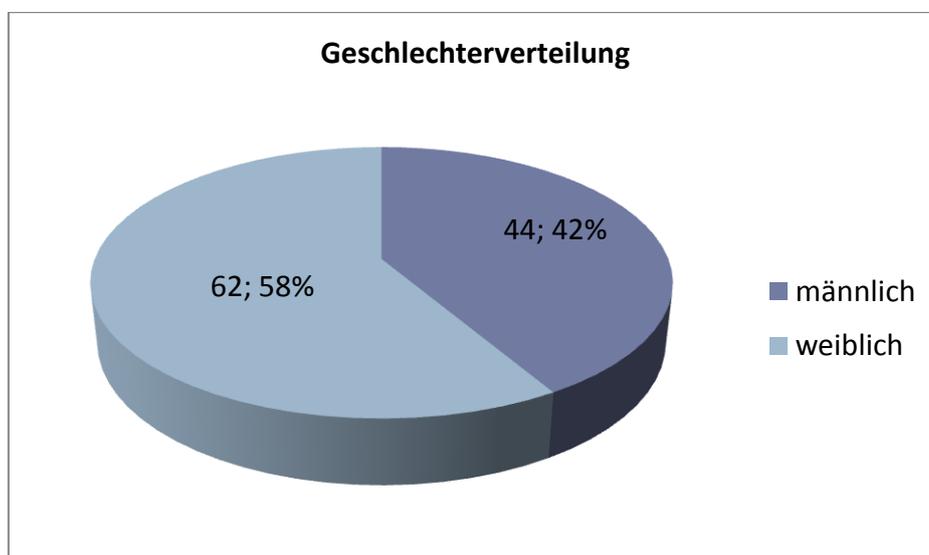


Abbildung 5: Geschlechterverteilung; n=106

Der größte Anteil der Patienten wurde in der präoperativen Narkosesprechstunde der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg rekrutiert. Die anderen Patienten kamen aus den Fachrichtungen Allgemeinmedizin, Kardiologie und Pneumologie, wie in Abbildung 6 dargestellt.

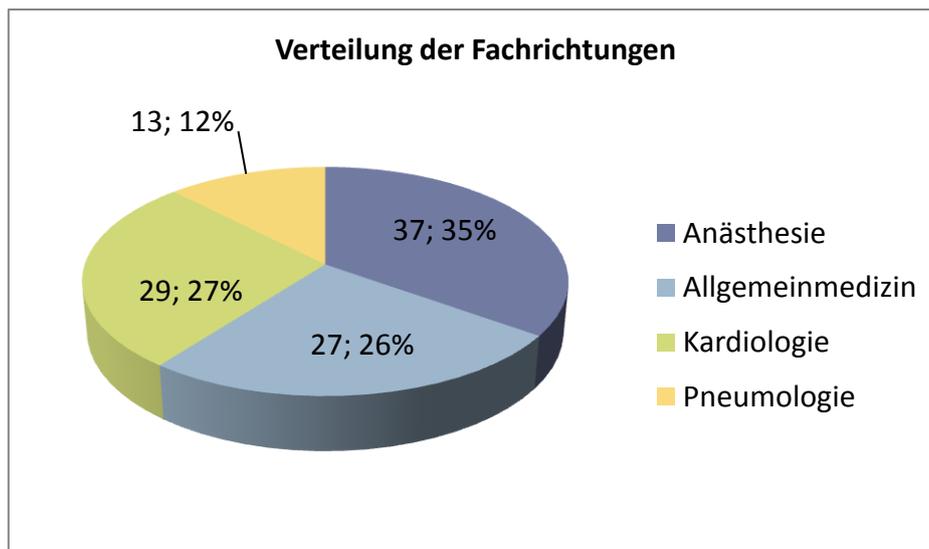


Abbildung 6: Verteilung der Fachrichtungen; n=106

3.2 Ergebnisse der Untersuchungsmethoden

Bei fünf der 106 Patienten konnte in den Untersuchungsergebnissen eine eindeutige Betalaktam-Allergie nachgewiesen werden.

3.2.1 Auswertung der anamnestischen Angaben

Aus den anamnestischen Angaben lässt sich entnehmen, dass mehr als die Hälfte der Patienten keinen Allergiepass besaß oder das Antibiotikum als Allergen nicht verzeichnet ist (Abb. 7).

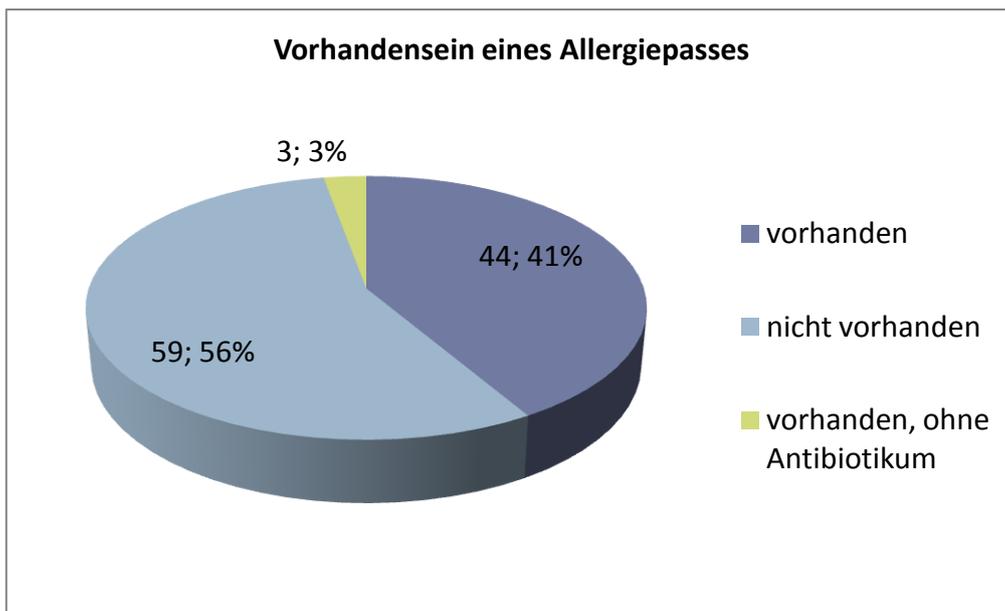


Abbildung 7: Vorhandensein eines Allergiepasses; n=106

Die im allergiespezifischen Fragebogen angegebenen potentiellen Allergene sind in Abbildung 8 dargestellt. Mit zwei Dritteln der Gesamtheit tritt das Penicillin als häufigstes anamnestisch angegebenes Allergen auf, weitere im klinischen Alltag gebräuchliche Betalaktam-Antibiotika wie Amoxicillin oder Ampicillin werden seltener mit jeweils 11 und 8 % angegeben. Carbapeneme wurden im Fragebogen nicht als Allergene verzeichnet.

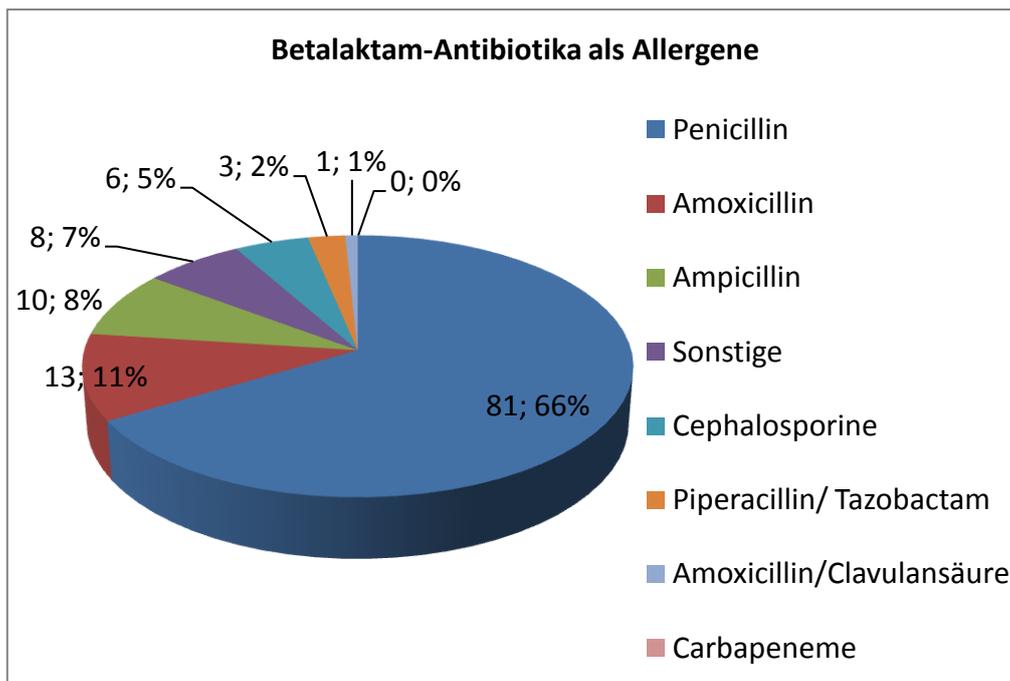


Abbildung 8: Betalaktam-Antibiotika als Allergene; n=122

Bei den 106 untersuchten Patienten zeigten sich laut Anamnese die folgenden Symptome (Abb. 9). Die überwiegende Mehrheit der Symptomatik stammt mit 52 % aus dem Bereich der kutanen Reaktionen. Schleimhautreaktionen, die Mundhöhle oder Rachen betrafen, zählen mit 10 % zu den zweithäufigsten Symptomen, gefolgt von Reaktionen des Gastrointestinaltraktes, wie Emesis, Nausea, Diarrhö, Bauchschmerz oder -krämpfe mit 9 % der Gesamtheit.

Bei 7 % zeigten sich Symptome aus dem Bereich des Herz-Kreislaufs-Systems wie Schwindel, Ohnmacht, Schüttelfrost oder Herzrasen. Die Atmung war bei 6 % aller Patienten auffällig gewesen. Hierzu zählen Kurzatmigkeit, pfeifende Atmung, Husten oder Atemnot.

Ungefähr 13 % aller Symptome entstammten der Gruppe „Sonstiges“. Darunter aufgeführt waren Kopfschmerzen, Fieber und Benommenheit als Häufigste, sowie weitere vom Patienten individuell eingetragene Symptome. 3 % aller befragten Patienten konnten keine Angaben zur Allergiesymptomatik machen.

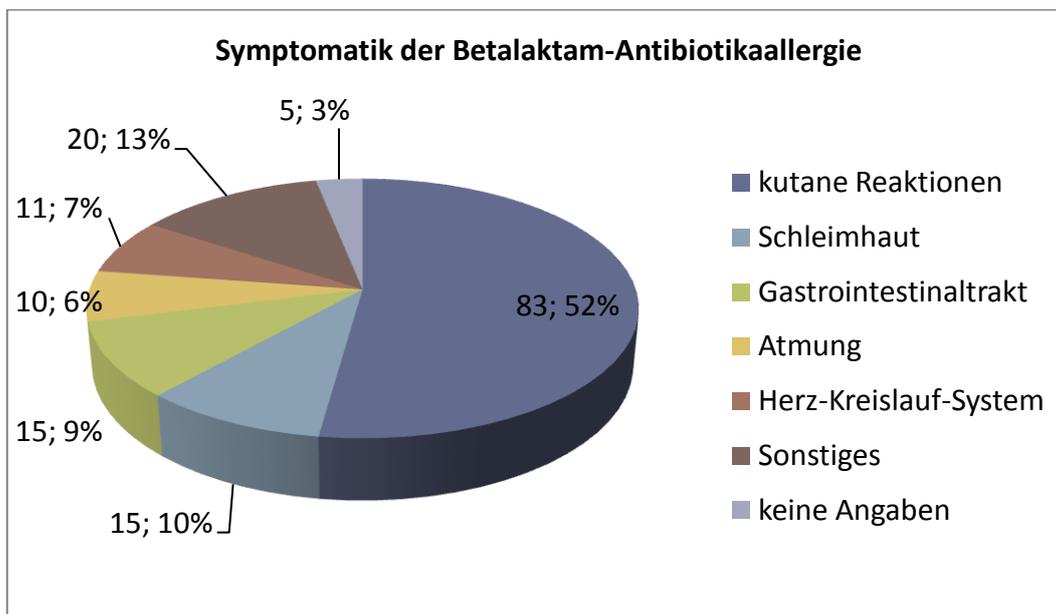


Abbildung 9: Symptomatik der Betalaktam-Antibiotikaallergie; n=159

Kutane Reaktionen treten in den meisten Fällen einzeln auf. In den ausgewerteten Fragebögen wurden 57-mal ausschließlich kutane Reaktionen vermerkt. Bei den übrigen Angaben von kutanen Reaktionen traten diese ungefähr gleich häufig zusammen mit anderen allergischen Reaktionen aus den übrigen angegebenen Bereichen auf. Die Gruppe „Sonstiges“ steht hierbei mit 14 Fällen an erster Stelle (s. Abb. 10).

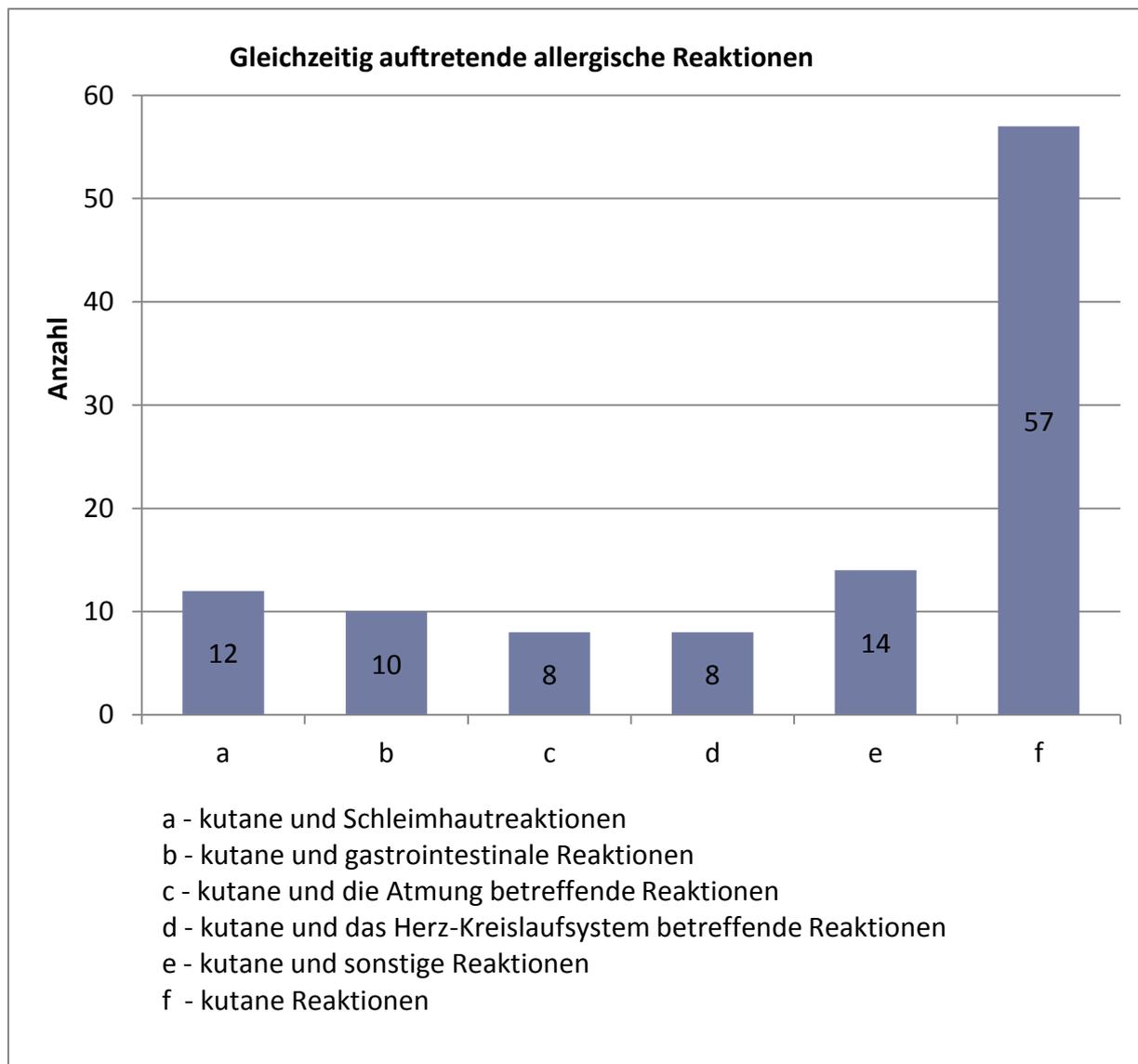


Abbildung 10: Gleichzeitig auftretende Reaktionen; n=109

Im Spektrum der kutanen Symptomatik, wie in der folgenden Abbildung 11 zu sehen, lässt sich erkennen, dass zu einem Großteil Beschwerden wie Juckreiz, Rötung oder Nesselsucht auftreten. Ödeme, Gesichtsschwellung oder Hitzegefühl werden hingegen nur von einer Minderheit der Befragten angegeben.

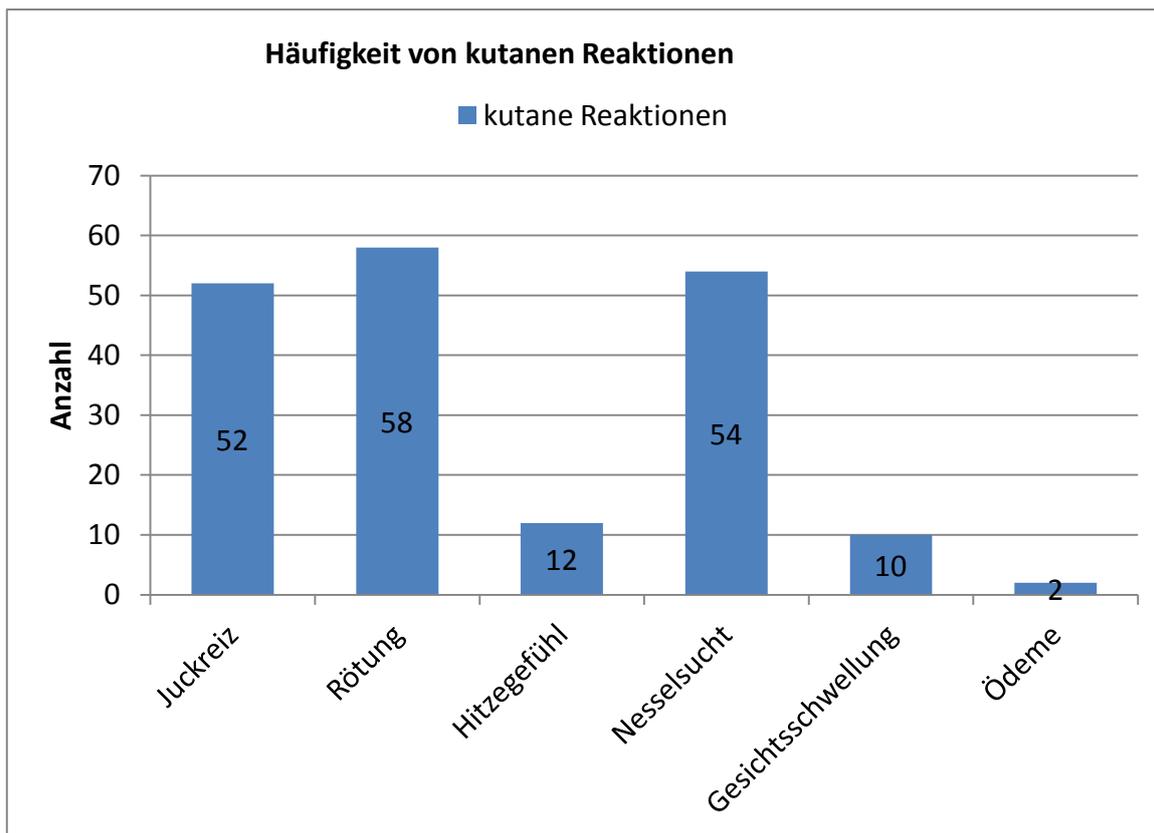


Abbildung 11: Häufigkeit von kutanen Reaktionen laut Fragebogen; n=188

Da in den meisten Fällen mehr als eine Reaktion angegeben wurde, ist in der folgenden Abbildung verzeichnet, welche Symptome wiederholt zusammen auftreten. Auffallend häufig treten Juckreiz, Rötung und Nesselsucht in 33 von 57 Fällen zusammen auf.

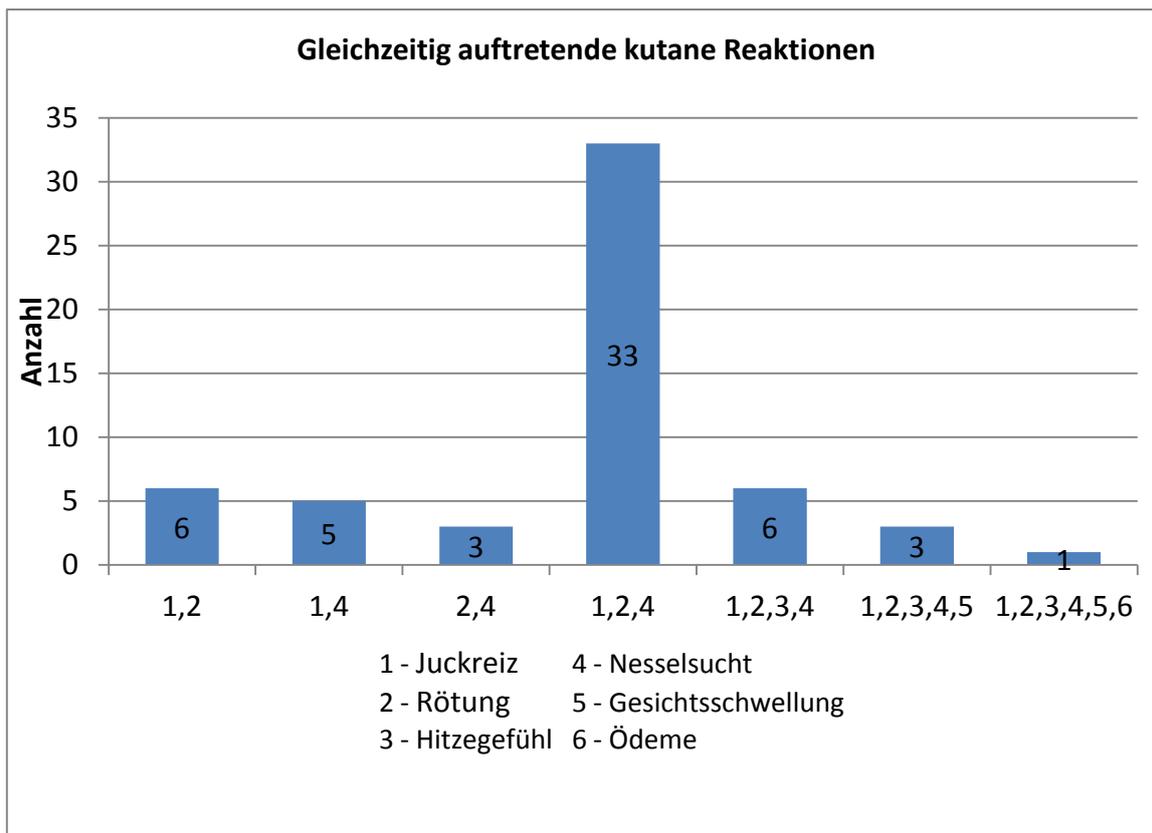


Abbildung 12: Gleichzeitig auftretende kutane Reaktionen laut Fragebogen; n=57

In der Auswertung des Fragebogens fiel auf, dass, wie schon in den vorhergehenden Abbildungen 11 und 12 dargestellt, „Nesselsucht“ überdurchschnittlich häufig als Symptom angegeben wurde. Fraglich war hierbei, ob der Begriff „Nesselsucht“ von den Patienten in jedem Fall als Urtikaria verstanden wurde.

Zur Klärung, ob es sich wirklich um eine Urtikaria vom Soforttyp gehandelt hat oder um eine Spättypreaktion wie bspw. das makulopapulöse Exanthem, wurde nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik nach Medikamenteneinnahme gefragt. Nur in 21 Fällen entsprach der zeitliche Verlauf einer Soforttypreaktion, fünf Befragte konnten keine Angaben dazu machen. Bei 44 Befragten zeigte sich, dass es sich hierbei um eine Spättypreaktion gehandelt haben musste. Folglich wäre eine typische Nesselsucht eher unwahrscheinlich. Dies ist in der folgenden Abbildung 13 veranschaulicht.

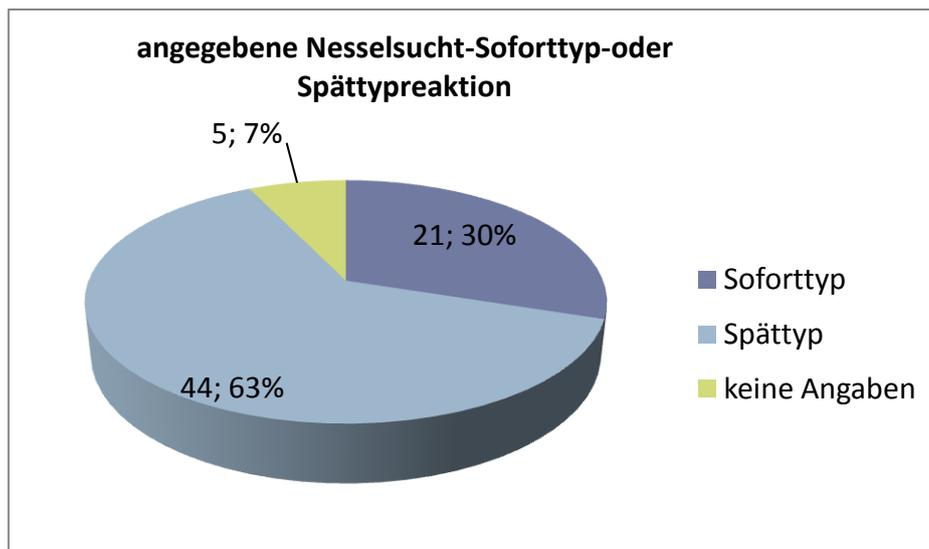


Abbildung 13: Angegebene Nesselsucht-Soforttyp- oder Spättypreaktion; n= 65

Zur Erfassung von Störfaktoren, die mögliche Allergiesymptome beeinflussen können, wurden im Fragebogen Begleitumstände aufgelistet. Dazu zählten Stress, körperliche Belastung, Alkohol sowie Menstruationsbeschwerden. Die folgende Abbildung 14 zeigt die Verteilung der Begleitumstände, welche Patienten während der Medikamenteneinnahme ausgesetzt waren.

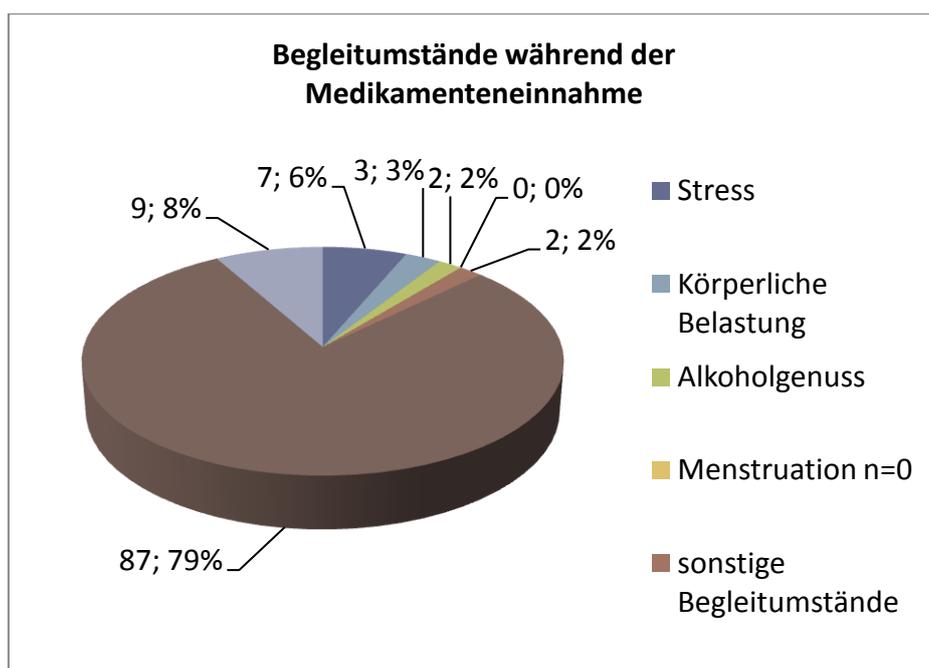


Abbildung 14: Begleitumstände während der Medikamenteneinnahme; n=110

Die Verteilung nach dem Zeitpunkt des Auftretens von Allergiesymptomen stellt sich in der folgenden Abbildung 15 dar. Als verzögert gelten Reaktionen, die länger als 6—24 Stunden nach Medikamenteneinnahme auftreten.

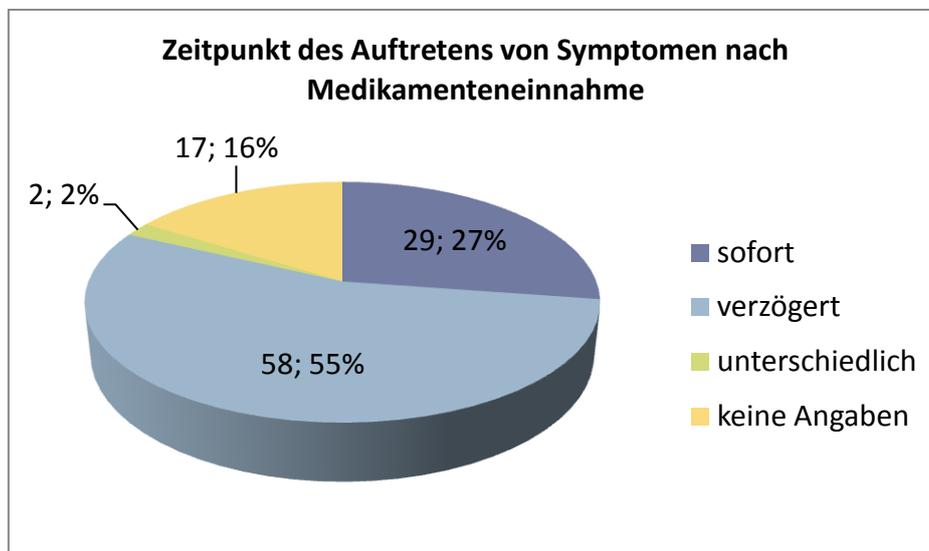


Abbildung 15: Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen nach Medikamenteneinnahme; n= 106

In einigen Fällen trat die Allergiesymptomatik mehrmals auf. Die unten stehende Abbildung 16 gibt einen Überblick über die Häufigkeit von wiederholt aufgetretenen Betalaktam-Antibiotikaallergien. In 76 % aller Fälle präsentierte sich dieses Ereignis nur einmalig.

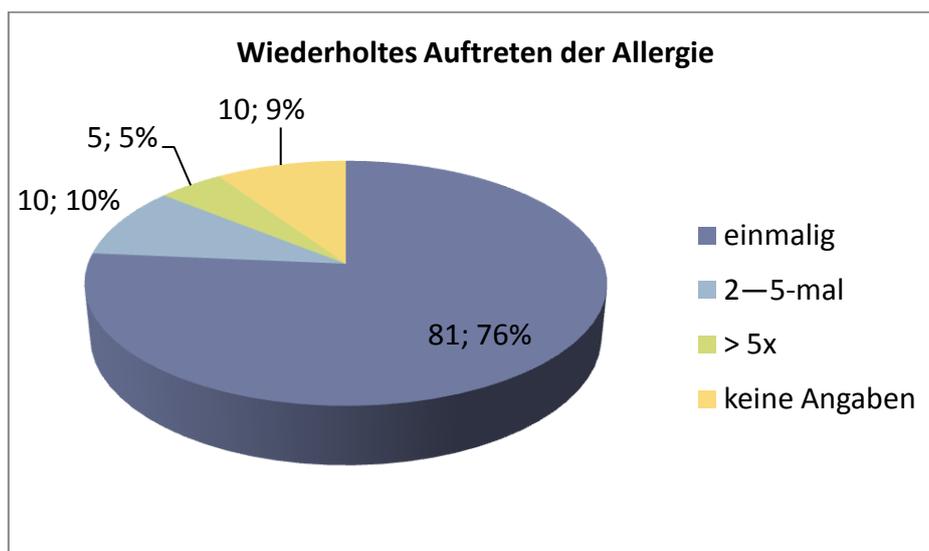


Abbildung 16: Wiederholtes Auftreten der Allergie; n= 106

Das Auftreten der Allergie liegt zum Zeitpunkt der Befragung mit 48 % bei einer Vielzahl der Befragten schon länger als 10 Jahre zurück (s. Abb. 17).

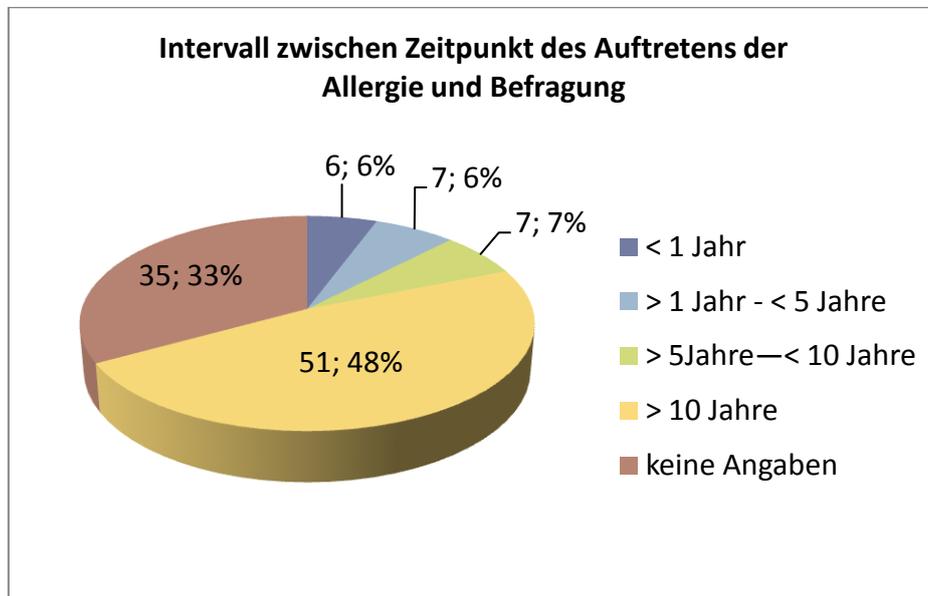


Abbildung 17: Intervall zwischen Zeitpunkt des Auftretens der Allergie und Befragung; n= 106

Zusätzlich wurde auf dem Fragebogen vermerkt, ob bei den befragten Patienten noch Allergien außerhalb des Spektrums „Betalaktam-Antibiotika“ bekannt sind. Dies ist bei 19 % aller Befragten zutreffend (s. Abb. 18).

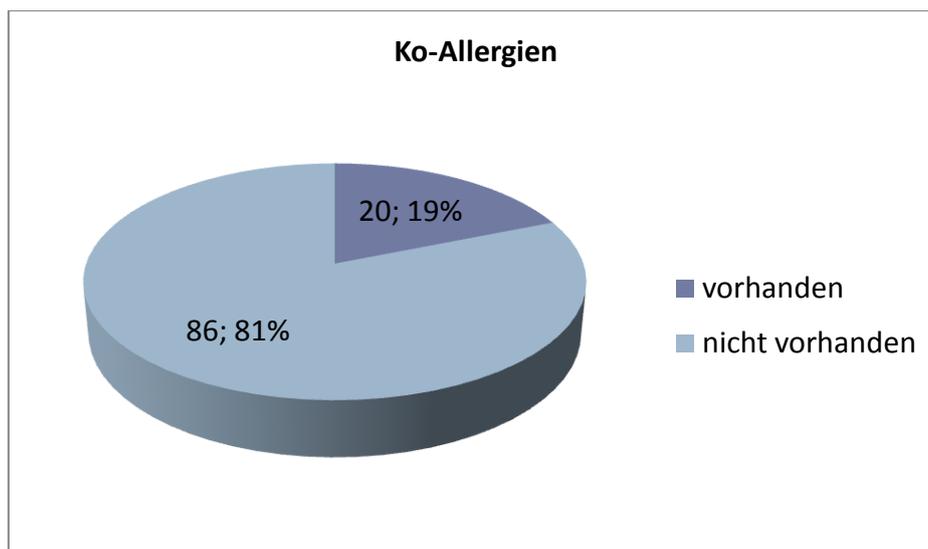


Abbildung 18: Ko-Allergien; n= 106

In der folgenden Abbildung sind Ko-Allergien aufgelistet, die die befragten Personen zusätzlich zur Betalaktam-Allergie angegeben haben.

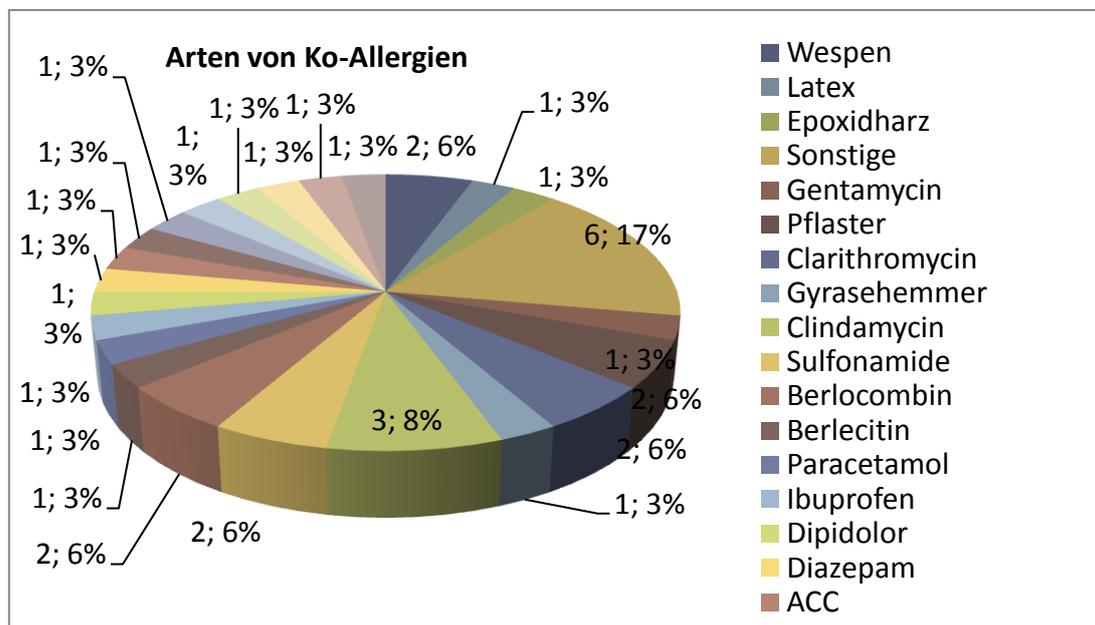


Abbildung 19: Arten von Ko-Allergien; n=36

3.2.2 Auswertung der Serologie

Die serologische Untersuchung einer aus dem Patientenblut entnommenen Probe ergab in 99 % aller Fälle CAP-Klasse 0 für alle getesteten Allergene. Einmalig wurde die CAP-Klasse 1 entdeckt. In der Untersuchung wurden zweimalig Werte über 0,2 kU/l detektiert, dabei einmalig CAP-Klasse 1 mit 0,68 kU/l auf Penicillin V. Dies stellt ein grenzwertig positives Ergebnis dar.

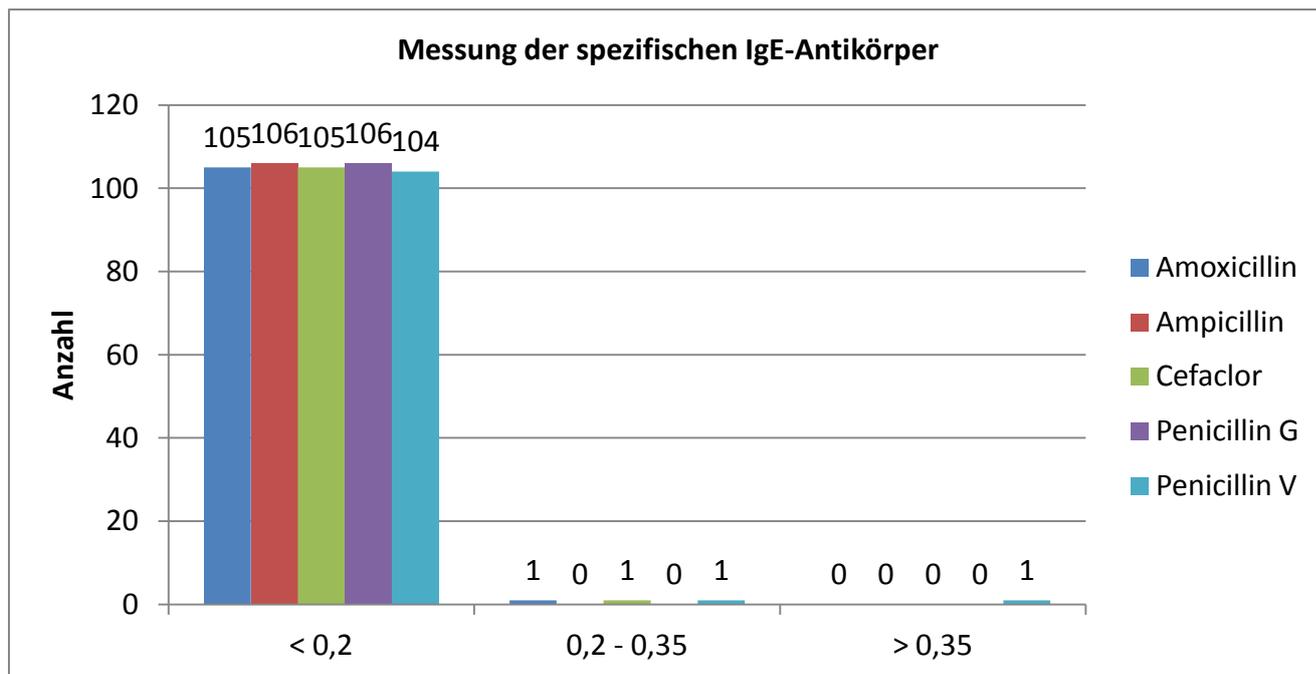


Abbildung 20: Messung der spezifischen IgE-Antikörper; n=106

3.2.3 Auswertung des Prick-Tests

Die Ergebnisse des Prick-Tests sind in der folgenden Abbildung 21 dargestellt. Bei 93 % aller Befragten fiel die Testung mit allen getesteten Medikamenten negativ aus. Positive Ergebnisse zeigten sich bei 5 %. In einem Fall zeigte sich auch bei der Negativkontrolle Natriumchlorid eine Reaktion, sodass dieses Ergebnis nicht auswertbar war. Eine fraglich positive Reaktion fiel bei einem Patienten auf, der sich einige Tage nach dem Prick-Test telefonisch meldete und von einer Spättypreaktion berichtete.

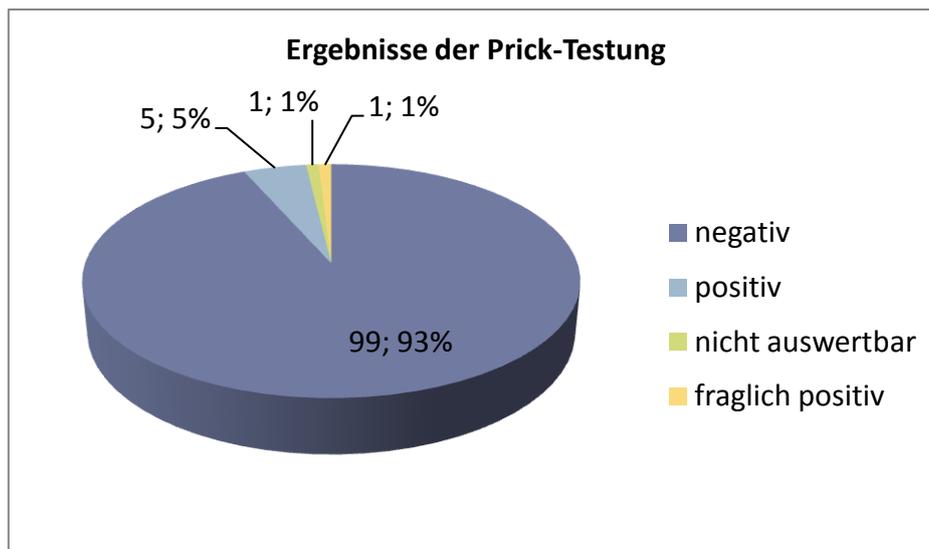


Abbildung 21: Ergebnisse der Prick-Testung

Die folgende Abbildung 22 verschafft einen Überblick über die Allergene, die in der Prick-Testung positiv reagiert haben.

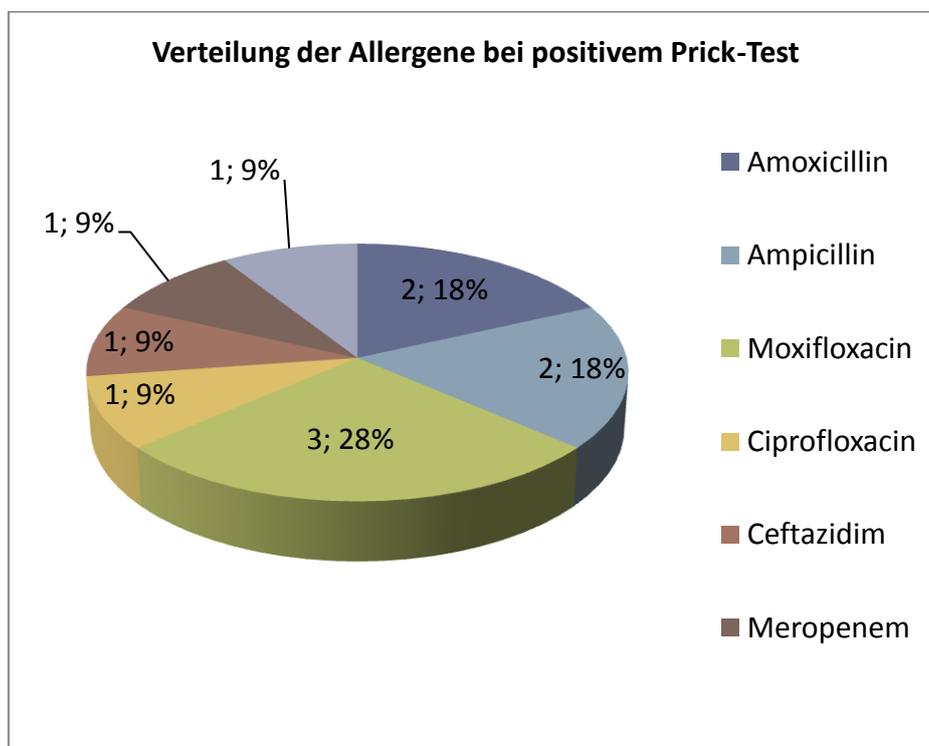


Abbildung 22: Verteilung der Allergene bei positivem Prick-Test

3.3 Vergleich der Untersuchungsergebnisse

3.3.1 Vergleich von Fragebogen und Serologie

Die einmalig positive Reaktion der Serologie auf Penicillin V ergab sich bei einer 50-jährigen Patientin, die anamnestisch eine Allergie auf Penicillin und Cephalosporine angab. Die Allergie soll einmalig 2003 aufgetreten und in ihrem Pass vermerkt worden sein. Die Symptomatik zeigte sich mit Rötungen, Nesselsucht und Gesichtsschwellung sowie Herzrasen, Kopfschmerzen, Schwellungen im Rachenbereich und Atemnot. Diese Symptomatik trat laut Befragung sofort nach Einnahme des Antibiotikums auf. Begleitumstände wurden verneint.

3.3.2 Vergleich von Fragebogen und Prick-Test

Im Folgenden kommt zur Darstellung, welche anamnestische Symptomatik die Patienten mit positivem Prick-Test in der Befragung angegeben haben. In 80 % aller Fälle sind es kutane Reaktionen. Positive Hautreaktionen bei Patienten mit Symptomen aus anderen Bereichen sind nicht aufgetreten.

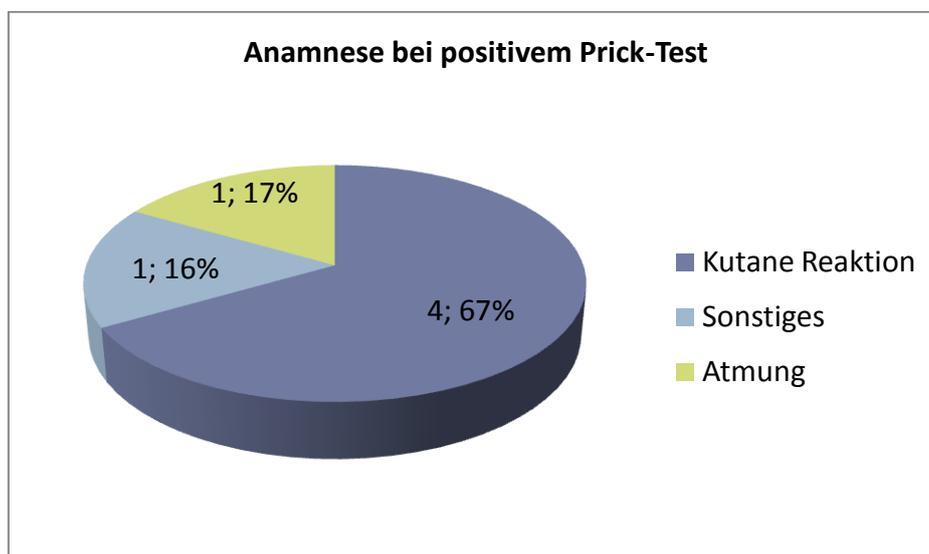


Abbildung 23: Anamnese bei positivem Prick-Test; n= 6

Bei den meisten Patienten mit positivem Prick-Test handelt es sich um ein einmaliges Ereignis. Lediglich in einem Fall wurde von mehreren Ereignissen berichtet.

80 % der Befragten besitzen einen Allergiepass, was in der folgenden Abbildung 24 dargestellt wird.

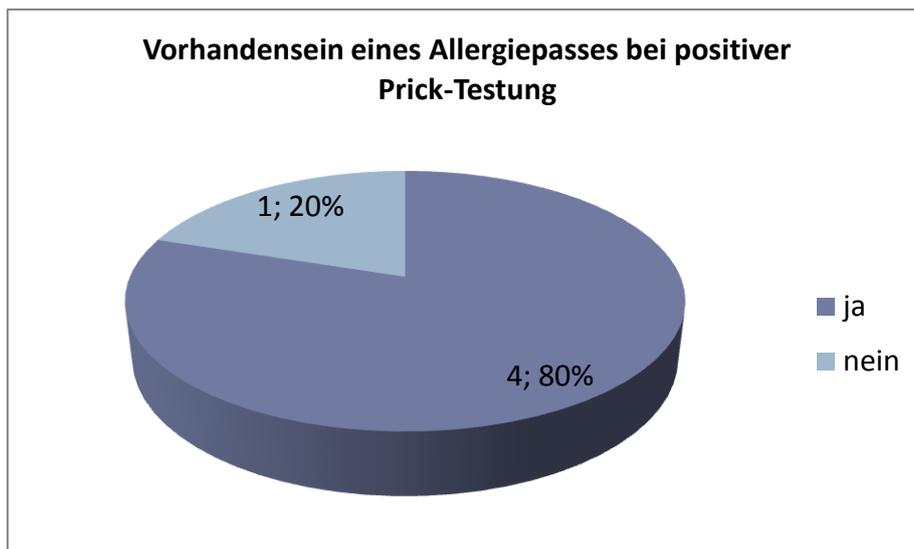


Abbildung 24: Vorhandensein eines Allergiepasses bei positivem Prick-Test; n=5

Um den Zusammenhang zwischen Ko-Allergien und Betalaktam-Antibiotika zu klären, wurde in dieser Studie bestimmt, bei wie vielen Patienten mit vorbekannten Allergien, eine Allergie auf Betalaktame reproduzierbar ist. Nur in einem Fall, von 20 angegebenen Patienten mit Ko-Allergien kam ein eindeutig positives Prick-Test-Ergebnis zustande, wie in Abbildung 25 dargestellt.

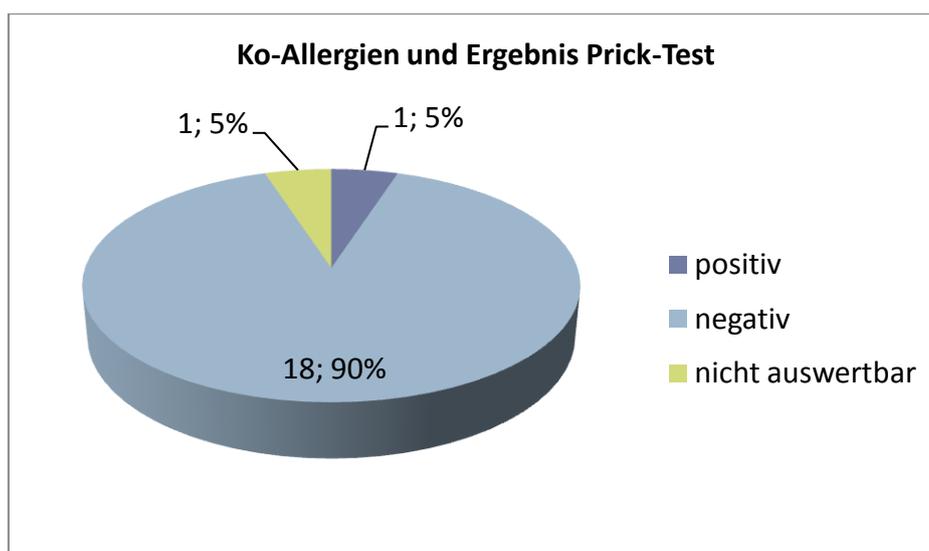


Abbildung 25: Ko-Allergien und Ergebnis Prick-Test; n=20

3.3.3 Vergleich von Serologie und Prick-Test

In zwei Fällen erschien in der Serologie ein Testergebnis, welches über 0,2 kU/l spezifische IgE-Antikörper auf Betalaktam-Antibiotika anzeigte. In einem Fall war es Penicillin V und in einem anderen Amoxicillin und Penicillin V. Diese Patienten zeigten wiederum keine positive Reaktion im Prick-Test. In den fünf Fällen eines positiven Prick-Tests fiel keiner der getesteten Blutproben durch eine positive Serologie auf. Auch in einem Fall einer fraglichen positiven Hautreaktion zeigte sich keine Erhöhung der spezifischen IgE-Antikörper.

Pat.Nr.	Geschlecht	Alter	Allergen	Symptomatik	Zeitintervall Reaktion bis Testung	Prick-Test, positiv auf:	Serologie
1	männlich	82	Levofloxacin, Penicillin	Achillodynie	Unbekannt	Ampicillin Ciprofloxacin Piperacillin/ Tazobactam	unauffällig
2	weiblich	69	Amoxicillin, Ciprofloxacin	Juckreiz, Rötung, Hitzegefühl, Nesselsucht	Vor 10-12 Jahren	Moxifloxacin	unauffällig
3	weiblich	27	Penicillin	Juckreiz, Rötung, Nesselsucht	Vor 4 Jahren	Amoxicillin Ampicillin Ciprofloxacin	unauffällig
4	weiblich	62	Penicillin	Nesselsucht	Vor 25 Jahren	Meropenem	unauffällig
5	weiblich	48	Amoxicillin	Juckreiz, Rötung, Hitzegefühl, Nesselsucht, Atemnot	Vor 13 Jahren	Amoxicillin	unauffällig

Tabelle 4: Patienten mit der Bestätigung der Diagnose einer Betalaktam-Antibiotikaallergie

4 Diskussion

4.1 Hauptergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde die Validität der anamnestischen Angabe einer Allergie auf Betalaktam-Antibiotika bei 106 Patienten mittels Haut-und Bluttestung sowie einer gezielten Anamnese untersucht. Die vorliegende Studie beschreibt die Ergebnisse einer umfassenden medikamentenallergologischen Diagnostik. Von 106 anamnestisch angegebenen Allergien konnten nur fünf mit den durchgeführten Testungen bestätigt werden. Es ist somit festzustellen, dass Patientenangaben über stattgehabte Allergien in einem Großteil aller Fälle nicht verlässlich sind. Die Ergebnisse dieser Studie sollen verdeutlichen, wie bedeutsam eine gezielte und zeitnahe Allergiediagnostik im Falle des Verdachts auf eine Betalaktam-Antibiotikaallergie ist, um folglich eine bessere medikamentöse Behandlung zu erzielen und die damit verbundenen Konsequenzen zu vermeiden.

4.2 Interpretation der Untersuchungsergebnisse

4.2.1 Bedeutung des Fragebogens

Der allergiespezifische Fragebogen ermöglicht eine strukturierte Anamnese, die der Stratifizierung in hohes oder niedriges Risikopotential dient, je nach aufgetretener Schwere der Symptomatik und zeitlichem Ablauf der Reaktion [51].

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass mehr als die Hälfte aller Patienten, die eine Betalaktam-Antibiotikaallergie angaben, keinen Allergiepass besaßen oder das Antibiotikum nicht im Allergiepass vermerkt wurde. Dies verdeutlicht, dass die Dokumentation von Allergien noch Defizite aufweist. Bei Patienten ohne einen ärztlich ausgestellten Allergiepass ist es zudem fraglich, ob die Diagnose „Betalaktam-Antibiotikaallergie“ medizinisch korrekt diagnostiziert wurde.

Hinzu kommen oftmals unklare oder fehlende Angaben über das Auftreten, den Verlauf oder andere Informationen bezüglich des allergischen Geschehens. Die Evidenz, dass ein Allergiepass nach jeder Arzneimittelreaktion ausgestellt werden sollte, begründet sich u.a. darin, dass in der vorliegenden Studie 80 % aller Patienten mit positivem Prick-Test einen Allergiepass besaßen. Diese Tendenz zeigt, dass eine Verifizierung von Allergien mittels ausgestellten Passes möglich ist und somit die allergologische Anamnese sowie die weitere

Therapie deutlich erleichtern. In einer Studie von Shah et al. wurde herausgefunden, dass es von großer Bedeutung ist, eine vermeintliche Allergiesymptomatik genauestens zu dokumentieren. Denn je mehr Informationen bei Verdacht auf eine Allergie dokumentiert werden, desto größer wird die Wahrscheinlichkeit, Patienten wieder Betalaktam-Antibiotika zu verordnen [59]. Auch eine Studie von Rosman et al. unterstützt die These, dass eine detaillierte Anamnese im Falle von Antibiotikaallergien eine wichtige Rolle in der allergologischen Diagnostik spielt. In diesem Fall ging es um die Einschätzung durch einen Facharzt für Allergologie, der aufgrund der Anamnese zwischen Soforttyp- und Spättypreaktion entscheiden sollte. Das Fehlen von typischen Merkmalen einer Soforttypallergie schließt diese laut Rosman et al. fast vollständig aus [53]. Somit erschließt sich die Bedeutung des wie auch in der vorliegenden Arbeit genutzten allergiespezifischen Fragebogens.

Zwei Drittel aller Befragten gaben im Fragebogen Penicillin als auslösendes Allergen an, wobei Patienten „Penicillin“ oft als Synonym für andere Antibiotika gebrauchen. Lediglich 11 % beschrieben Amoxicillin als Allergen und 1 % die Kombination aus Amoxicillin/Clavulansäure. Heutzutage tritt Amoxicillin in der Literatur als Arzneimittel mit der höchsten Quote an unerwünschten Reaktionen auf. Immer häufiger werden auch Reaktionen durch den Betalaktamase-Inhibitor Clavulansäure verzeichnet [18,20]. Diese Tendenzen lassen sich in der vorliegenden Arbeit nicht nachweisen. Dieser Unterschied könnte aus dem Gebrauch des Synonyms „Penicillin“ als Stellvertreter für alle Betalaktam-Antibiotika und für andere Antibiotikaklassen resultieren, denn hier wurde sich zum großen Anteil auf die subjektiven Angaben des Patienten bezogen. Patientenakten oder andere medizinischen Unterlagen wurden nur sehr selten vorgelegt.

Die Mehrheit aller Penicillinallergien wird entweder als Hautreaktion oder als unbekannte Reaktion beschrieben [8, 60]. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. 52 % aller Befragten gaben eine Hautreaktion an, während 3 % keine Angaben machen konnten. Nesselsucht und Hautausschlag zählen hierbei zu den häufigsten beobachteten Reaktionen in der vorliegenden Studie. Auch in der Literatur werden im Falle von Betalaktam-Antibiotikaallergien überwiegend gutartige Hautreaktionen beschrieben [1, 74]. Die Ergebnisse dieser Arbeit präsentieren Nesselsucht, Juckreiz und Rötung in Kombination mit 33 % als häufigste Symptomatik. Über die Hälfte (55 %) aller Patienten gaben an, dass eine verzögerte Reaktion stattgefunden habe. In Zusammenschau dieser Fakten lässt sich

vermuten, dass es sich bei diesen verzögert auftretenden Hautreaktionen um ein makulopapulöses Exanthem vom Spättyp gehandelt haben könnte. In der Literatur wird dieses als häufigste Reaktion auf Betalaktam-Antibiotika angegeben [60, 65].

16 % aller Patienten konnten keinerlei Angaben zur zeitlichen Abhandlung machen, was die Einteilung in Sofort- und Spättypreaktion deutlich erschwerte. Dieses Phänomen wurde auch in anderen Studien erkennbar. In einer Studie von Trcka et al. waren es ca. 10 % aller Befragten, bei denen diese wichtige Frage unbeantwortet blieb [69]. Es fällt außerdem auf, dass gastrointestinale Symptome in dieser Studie keinen positiven Prick-Test und keine auffälligen spezifischen IgE-Antikörper ergaben. Da sich in Studien gezeigt hat, dass derartige Symptome eher als eine Nebenwirkung anstatt einer Allergie zu werten sind, kann man im Praxisalltag bereits mit gezielter Nachfrage die Allergie aus der Anamnese entfernen [65]. Im Konsens dazu lässt sich in der vorliegenden Arbeit feststellen, dass anamnestisch angegebene Allergien, die sich auf den Magen-Darm-Trakt beziehen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhöe, hier in keinem Fall als Allergie verifiziert werden konnten. 9 % der Probanden gaben eine Allergie aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden an. Das bedeutet, dass fast jede zehnte angegebene Allergie auf Betalaktame bereits anamnestisch widerlegt werden kann, soweit sie eine gastrointestinale Symptomatik aufweist.

Untersucht man das zeitliche Intervall zwischen der letzten allergischen Reaktion und dem Zeitpunkt der Testung, stellt man fest, dass bei 48 % aller Befragten unserer Studie das Ereignis schon länger als 10 Jahre zurückliegt (s. Abb. 17). Teilweise geschahen diese unerwünschten Arzneimittelreaktionen in der Kindheit. Damit ließe sich auch erklären, warum Patienten oft keine Angaben zur Allergie machen konnten, zumal das Durchschnittsalter der Befragten 59 Jahre betrug. Dieses Phänomen ließ sich auch in anderen Studien erkennen [13]. In einer Studie von Fernández et al. betrug dieses Zeitintervall fast 7 Jahre [19]. Es wird berichtet, dass auch in anderen Studien immer wieder Patienten mit bis zu 40 Jahre zurückliegenden Arzneimittelreaktionen erscheinen [7].

Studien bewiesen, dass bestehende Allergien einen Risikofaktor für die Ausbildung einer Arzneimittelallergie darstellen [4]. In der vorliegenden Arbeit konnte dieser Risikofaktor nicht bestätigt werden. Von den 106 befragten Patienten haben ca. ein Fünftel Ko-Allergien angegeben (s. Abb. 18). Nur in einem Fall von 20 Patienten mit vorbekannten Allergien wurde eine Betalaktam-Antibiotikaallergie im Prick-Test bestätigt (s. Abb. 25). Hier lässt sich diskutieren, ob Patienten, die bereits allergische Reaktionen erlebt haben, dazu tendieren,

bei unklaren Reaktionen auf Allergien zu schließen. Es lässt sich vermuten, dass Patienten mit bereits durchlebten unerwünschten Arzneimittelreaktionen vorsichtiger werden und so eher dazu geneigt sind, selbstdiagnostizierte Allergien in die Anamnese aufzunehmen. Möglicherweise hätte bei einer größeren Stichprobe mit mehr bestätigten Allergien der Zusammenhang zwischen vorhandenen Allergien als Risikofaktor besser untersucht werden können.

4.2.2 Bedeutung des Prick-Tests

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass 93 % aller getesteten Personen keine durch den Prick-Test bestätigte Unverträglichkeit gegen Betalaktam-Antibiotika aufweisen, in diesem Falle also keine Allergie vom Soforttyp nachweisbar war [60]. In ähnlichen Studien konnten Ergebnisse von 90,5 bzw. 90 % bis hin zu 95 % Betalaktamtoleranz erzielt werden [14, 60, 62].

In der Auswertung der Prick-Tests unserer Studie lässt sich eine klare Tendenz erkennen. Vor allem kutane Reaktionen sowie die Atmung betreffende Reaktionen und Reaktionen aus dem Spektrum „Sonstiges“ sind mit einem positiven Ergebnis im Prick-Test zu verzeichnen. Den Kreislauf oder die Schleimhäute betreffende Reaktionen zeigten sich nicht mit positiven Prick-Tests, obwohl man dies bei derartigen Reaktionen vermuten würde. In einigen Studien wird darauf hingewiesen, dass nach 10 Jahren 80 % aller Hauttest-positiven Patienten ihre Sensibilisierung auf Penicillin verloren haben [64]. Hieraus könnte man schließen, dass nach einem gewissen Zeitintervall die Aussagekraft des Prick-Tests eingeschränkt wird. In den Daten der vorliegenden Studie war das Zeitintervall bei einem Großteil der Probanden größer als 10 Jahre. Von denjenigen, die durch einen positiven Prick-Test aufgefallen sind, wiesen drei ein Zeitintervall von mindestens 10 Jahren auf, nur in einem Fall lag es 4 Jahre zurück. Bei einer Person war keine Angabe zum Zeitintervall möglich. Dieses große Zeitintervall von über 10 Jahren könnte von der Altersstruktur unserer Studie beeinflusst worden sein. Das Durchschnittsalter lag bei 59 Jahren. Bei einigen Patienten wurde aufgrund einer unerwünschten Arzneimittelreaktion in der Kindheit oder Jugend die Diagnose „Antibiotikaallergie“ gestellt, jedoch für einen langen Zeitraum nicht kritisch hinterfragt.

4.2.3 Bedeutung der serologischen Diagnostik

Es bestehen kontroverse Diskussionen in der Diagnostik der spezifischen IgE-Antikörper. Positive spezifische IgE-Antikörper müssen nicht unbedingt klinisch relevant sein [73].

In einigen Studien wird beschrieben, dass die Überempfindlichkeit gegenüber Betalaktamen mit verlängertem Zeitintervall verloren gehen kann. Die Reaktivität nehme mit der Zeit ebenfalls ab [21], sodass nach 10 Jahren 80 % aller Patienten Penicillin tolerieren können [24, 54, 60] und die Allergie somit überwunden ist [33]. In einigen Quellen wird ebenfalls demonstriert, dass ein Großteil aller Penicillinallergien vom Soforttyp nach einem gewissen Zeitintervall verschwinden kann, da mit einem Abfall von 10 % der spezifischen IgE-Antikörper pro Jahr zu rechnen ist [1, 74]. Andererseits wird in diversen Studien darauf verwiesen, dass ein Abfall der spezifischen IgE-Antikörper nicht mit dem Verschwinden einer möglichen Allergie gleichzusetzen ist [15, 29]. Ein zeitabhängiger Abfall spezifischer IgE-Antikörper bedeutet nicht unbedingt, dass bei einer Reexposition mit Penicillin keine erneute Allergie auftreten kann. Ein Wiederanstieg der IgE-Antikörper ist durchaus möglich [29].

In der Serologie der vorliegenden Studie zeigten sich nur in zwei Fällen (1,8 %) über 0,2 kU/l erhöhte spezifische IgE-Antikörper. Diese wurden wiederum nicht im Prick-Test bestätigt. Dies zeigt, dass jene In-vitro-Methode kritisch hinterfragt werden sollte und beide Methoden, Hauttestung und Serologie, komplementär angewandt werden sollten. Eine orale Provokation hätte Klarheit in diesem Sachverhalt geben können. Diese wurde in unserer Studie nicht durchgeführt, da es sich bei einem Großteil aller Probanden um Patienten gehandelt hat, die schwere Komorbiditäten aufwiesen und/oder präoperativ oder präinterventionell stationär aufgenommen wurden. Um den geplanten Ablauf nicht zusätzlich zu gefährden, wurde auf diese Testung verzichtet. Hinzu kommt, dass in einigen Fällen nicht eindeutig geklärt werden konnte, ob es sich bei der damaligen unerwünschten Arzneimittelreaktion um eine Sofortreaktion gehandelt habe, sodass es hier angebracht erschien, lediglich Haut- und Bluttestung durchzuführen.

Betrachtet man in der vorliegenden Arbeit beide Fälle erhöhter spezifischer IgE-Antikörper, lässt sich erkennen, dass im ersten Fall eine Reaktion vom Soforttyp vorlag, die schon über 10 Jahre zurücklag. Es traten Urtikaria, ein Angioödem, Atemnot, Schwellung des Rachens, Kopfschmerzen und Herzrasen auf.

Im zweiten Fall lag eine Spättypreaktion vor, die allerdings schon öfter als fünf Mal aufgetreten sei und schon länger zurückliege. Genauere Angaben konnten nicht gemacht werden. Hierbei handelte es sich um eine Hautreaktion mit Juckreiz und Nesselsucht. Desweiteren ist anzumerken, dass keiner der Patienten mit positivem Prick-Test eine Erhöhung der spezifischen IgE-Antikörper vorweisen konnte. In einer vergleichbaren Studie von Trcka et al. wurden 4 % aller untersuchten Patienten positiv auf IgE-Antikörper getestet und unter Zuhilfenahme ihrer Anamnese eindeutig als betalaktam-intolerant diagnostiziert. Diese Unterschiede ergeben sich u. a. daraus, dass in jener Studie bei 50 % aller Teilnehmer die Reaktion ein Jahr zurückliegt, im Gegensatz zur vorliegenden Studie, in welcher dies mehrheitlich länger als 10 Jahre der Fall ist [69].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bezüglich der serologischen Diagnostik finden Übereinstimmung mit denen von anderen Studien. Hierbei wurde festgestellt, dass von fünf Patienten, die positiv im Prick-Test reagiert haben, keiner erhöhte spezifische IgE-Antikörper aufwies. Diese Unstimmigkeiten bezüglich der serologischen Antikörperdiagnostik in der vorliegenden Studie führen zur Diskussion, ob die Messung spezifischer IgE-Antikörper eine geeignete Methode in der Allergietestung ist, weisen aber zusätzlich daraufhin, wie wichtig eine zeitnahe Abklärung nach Auftreten einer allergischen Reaktion ist, um die In-vitro-Diagnostik einfacher zu gestalten.

In einer Studie der TU München wurde festgestellt, dass der ELISA eine Sensitivität von 17 % und eine Spezifität von 73 % besitzt. Hier lässt sich diskutieren, ob der ELISA zur Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper durch alternative In-vitro-Methoden wie bspw. den Flow2-CAST[®] ersetzt werden kann [37]. Der ELISA erweist sich als sinnvoll bei Patienten mit schwerer anaphylaktischer Reaktion in der Vorgeschichte. Er sollte vor der jeweiligen Hauttestung durchgeführt werden, um das Wiederauftreten der Anaphylaxie durch den Hauttest zu vermeiden oder sogar im Falle von Nichtverfügbarkeit oder einer Kontraindikation zur Hauttestung wie Schwangerschaft, schlechtem Allgemeinzustand, Dermographismus oder Immunsuppression zu ersetzen [51]. Des Weiteren können im Falle von positiven Ergebnissen in der In-vitro-Testung orale Provokationstestungen, vor allem bei stattgehabten schweren anaphylaktischen Reaktion, vermieden werden [51].

Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass In-vitro-Testungen für die Detektion von Betalaktam-Antibiotikaallergien in bestimmten Fällen nützlich sein können, jedoch das meist

große Zeitintervall zwischen allergischer Reaktion und Testung die Aussagekraft enorm einschränkt. Für die Zukunft sollten Verfahren mit verbesserter Sensitivität entwickelt werden, um den Stellenwert der In-vitro-Diagnostik zu erhöhen.

4.3 Methodik

Es handelt sich bei der durchgeführten Studie um eine allergologische Testung einer Stichprobe von Patienten aus verschiedenen medizinischen Fachabteilungen. In der Auswahl der Probanden könnte es aufgrund der unterschiedlichen Verteilungen der medizinischen Fachrichtungen zu einer Selektionsbias gekommen sein. Somit lässt sich diskutieren, ob diese ungleiche Zusammensetzung von präoperativen, stationären und ambulant getesteten Patienten zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt hat, was wir aber für unwahrscheinlich halten. Das Vorhandensein einer Allergie lässt sich mit großer Wahrscheinlichkeit nicht durch die Auswahl eines Patientenguts aus den Fachrichtungen, die an dieser Studie teilnahmen, beeinflussen.

Aufgrund des geringeren Vorhersagewertes der anamnestischen Angaben durch den Patienten und der sich daraus ergebenden Unklarheiten entschieden wir im Fragebogen angegebene Soforttyp- und Spättypreaktionen mit identischer Diagnostik zu untersuchen [29]. Ein durchgeführter Hauttest ohne DPT kann zwar keine hundertprozentige Gewissheit geben, schließt aber die Möglichkeit einer lebensgefährlichen allergischen Soforttypreaktion aus. Zudem empfiehlt es sich bei Patienten, die keine sicheren Angaben zur Herkunft ihrer Allergie machen können, einen Hauttest durchzuführen [24].

Im allergologisch orientierten Fragebogen waren Patienten aufgefordert, ihre Allergien aufzulisten. In zwei Drittel aller Fälle wurde „Penicillin“ als allergene Substanz angegeben. Fraglich ist hierbei jedoch, ob wirklich die Substanz Penicillin gemeint war oder ob es sich um das Synonym für ein anderes Antibiotikum gehandelt hat. Penicillin gehört zur Klasse der Betalaktame. Doch nicht jedes Betalaktam ist wiederum ein Penicillin. Da „Penicillinallergie“ im Volksmund sehr häufig als Synonym für Antibiotikaallergie genutzt wird, lässt sich vermuten, dass es sich hierbei teilweise um den ungenauen Wortlaut handelt.

Eine weitere Unklarheit ergibt sich aus dem Begriff „Nesselsucht“, welches ein Synonym für Urtikaria als Zeichen einer Soforttypreaktion ist. Jedoch ist bei diesem Begriff unklar, ob es sich hierbei um den medizinisch korrekt gewählten Begriff handelte oder eine andere Form von Hautexanthenen, wie bspw. das makulopapulöse Exanthem der allergischen Spät-

typreaktion [14]. Um dies zu verdeutlichen, wurde eine Graphik (s. Abb.13) erstellt, die zeigt, dass in der vorliegenden Studie nur in 21 Fällen der „Urtikaria“ eine Sofortreaktion aufgetreten ist. Fünf Patienten konnten keinerlei Angaben zum zeitlichen Verlauf machen, während bei 44 diese Hautreaktion als verspätet angegeben wurde. Hiermit lässt sich darauf schließen, dass es sich bei der Spättypreaktion um eine gutartige Hautreaktion wie bspw. das makulopapulöse Exanthem gehandelt haben könnte. Patienten kennen den Unterschied zwischen diesen beiden Reaktionstypen jedoch oft nicht [24], sodass es hier besonders wichtig ist, eine gezielte Anamnese durchzuführen.

Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich aus dem meist langem Zeitintervall zwischen Auftreten der Symptomatik und der diagnostischen Abklärung, denn je größer dieses Intervall ist, desto schwieriger wird eine präzise Rekonstruktion des allergischen Geschehens [51]. In diesem Fall lag die Reaktion bei 48 % aller Patienten um mehr als 10 Jahre zurück. Die diagnostischen Testungen sollten im Zeitraum eines Jahres erfolgen, was in dieser Konstellation der Studienteilnehmer mehrheitlich nicht gegeben war, sodass auch hier mit Einschränkungen der Testreaktivität zu rechnen ist. Das in den Leitlinien für die spezifische IgE-Antikörper-Diagnostik empfohlene Zeitfenster von zwei Wochen bis sechs Monaten nach Ablauf des allergischen Geschehens wurde in der Studie in der Mehrheit aller Fälle nicht eingehalten [73].

In der Literatur wird angegeben, dass besondere Begleitumstände, wie z. B. Stress, Einfluss auf die Ausbildung von unerwünschten Arzneimittelreaktionen haben können [16]. Es zeichnet sich ab, dass nur wenige Patienten unserer Studie Begleitumstände im Fragebogen angaben. Hierbei stellt sich die Frage, ob die genannten Begleitumstände (Stress, Alkoholgenuß, körperliche Belastung, Menstruation) häufige Begleitumstände präsentieren, die zu einer unerwünschten Reaktion führen. Darüber hinaus hätte gezielter abgefragt werden können, ob zu diesem Zeitpunkt Erkrankungen wie Atemwegsinfektionen oder EBV-Infektionen vorlagen oder Eingriffe wie Zahnextraktionen oder andere chirurgische Eingriffe vorgenommen wurden. Zudem hätte zusätzlich nachgefragt werden können, wie oft bzw. in welchem Zeitraum der Patient das Medikament erhielt, sowie nach Verabreichungsform, Dosis, Begleitmedikation, Vorerkrankungen und Verordnungsgrund. All diese Faktoren können Einfluss auf die Ausbildung einer allergischen Reaktion haben [16, 23, 73].

Ferner wurden keine Kinder getestet. Vorhergehende Studien zeigten bereits, dass im Kindesalter allergische Ereignisse meist noch nicht lange zurückliegen, sodass eine Testung hier zielführend ist. In einigen Studien wurden Kinder und Säuglinge mittels oraler Provokation getestet und Ergebnisse von 94–100 % Betalaktamtoleranz erzielt. Da Virusexantheme, die oft fälschlicherweise für eine Allergie gehalten werden oder Antibiotika-assoziierte gutartige Hautreaktionen gerade im Kindes- und Jugendalter eine Rolle spielen, wäre es wichtig für zukünftige Forschungen, in dieser Patientengruppe weitere Testungen durchzuführen [1, 60, 73].

In der vorliegenden Studie wurde zur Hauttestung lediglich ein Prick-Test durchgeführt. Der Intrakutantest stellt sich sensitiver als der Prick-Test dar. Ebenso kann er bei mehrmaliger Ablesung nach bestimmten Zeitintervallen auch Spättypreaktionen detektieren [23]. Allerdings werden häufiger anaphylaktische Reaktionen und Hautreizungen ausgelöst [73], sodass es bei den in dieser Studie ambulant, stationär und perioperativ getesteten Patienten risikoärmer erschien, den Prick-Test durchzuführen. Für die alleinige Durchführung des Prick-Tests spricht außerdem, dass laut Literaturangaben die Bestimmung von Prick-Test und IgE-Antikörpern mit negativem Ergebnis im oralen Provokationstest zu 95 % bestätigt werden kann [5].

In einer US-amerikanischen Studie wurde herausgefunden, dass eine Möglichkeit zur sicheren Testung mittels Prick-Test auf Penicilloyl-Poly-Lysin und Penicillin G sowie einer oralen Provokationstestung mit Amoxicillin besteht. Ziel dieser Studie war es zu zeigen, dass nicht alle Minordeterminaten für den Prick-Test benötigt werden, um den Umgang mit Penicillinallergien einfacher zu gestalten. Eine Hauttestung in Kombination mit oraler Provokation reicht aus [39]. Zum Thema „Prick-Test“ wäre es hilfreich gewesen, im Fragebogen frühere Hauttestungen zu erfragen. Dies hätte zusätzlich eine Beurteilung ermöglicht, wie sich die Aussagekraft mit zunehmendem Zeitintervall zwischen stattgehabter Reaktion und allergologischer Testung entwickelt.

Um die allergologische Diagnostik leitliniengerecht zu vervollständigen, wäre es notwendig gewesen, eine orale Provokationstestung durchzuführen. Aufgrund dessen, dass ein großer Anteil unserer Probanden perioperativ getestet wurde oder sich aufgrund einer Erkrankung im stationären Aufenthalt befand, war dies nicht realisierbar. Das Risiko bestehende Therapien oder die OP-Planung zu beeinflussen, war hier der ausschlaggebende Faktor. Ein

oralen Provokationstest wäre notwendig gewesen, um endgültig Spättypreaktionen oder IgE-vermittelte Urtikaria, die bis zu einem Tag nach Provokation auftreten können, ausschließen zu können [39]. Dies könnte man als einen Schwachpunkt der Studie betrachten. Allerdings wurde in einer Studie von Solensky et al. herausgefunden, dass ein alleiniger Prick-Test mit negativem Ergebnis einen negativen Vorhersagewert von ca. 95 % übersteigt, sodass man in dieser Studie davon ausgehen kann, dass die absolute Mehrheit aller im Prick-Test negativ Getesteten nicht auf Betalaktame allergisch ist [60]. Auch in anderen Studien wurde dieser hohe negative Vorhersagewert bestätigt [33, 34]. Die Durchführung des DPT nach Hauttestung ergab, dass nur bei 1–3 % aller Getesteten Allergiesymptomatik von mildem und selbstlimitierendem Charakter auftrat [33].

Ein weiterer Kritikpunkt besteht darin, dass keine nachfolgenden Befragungen an den Probanden durchgeführt wurden. In einer Studie, durchgeführt von Sundquist et al., wurden im allgemeinmedizinischen Sektor Patienten mit Penicillinallergien untersucht. Hierbei ging es neben der Evaluation der Penicillinallergie auch um die Patientenzufriedenheit bezüglich der Testung. Nach sechs Monaten wurden die Patienten dazu aufgefordert, sich über die Testung zu äußern. Mehrheitlich gab es positive Rückmeldungen und 90 % der Getesteten würden Penicillin oder Amoxicillin in Zukunft einnehmen. Eine anschließende Befragung ist wichtig, um für zukünftige Testungen das Procedere so zu gestalten, dass Patienten gewillt sind, daran teilzunehmen und im Falle eines negativen Testergebnisses Betalaktam-Antibiotika erneut einzunehmen [64]. Diese Annahme wird ebenso von Lutfeali et al. unterstützt. Vorhergehende Studien haben festgestellt, dass zwischen 9-51 % aller Patienten, die allergologisch negativ auf Penicillin getestet wurden, weiterhin die Diagnose „Penicillinallergie“ mit sich führen. Ziel der Studie von Lutfeali et al. war es, ein Bewusstsein bei Ärzten und Patienten für die Wichtigkeit dieser Testungen zu wecken. Durch Hinweise in der elektronischen Patientenakte sollten zukünftig behandelnde Ärzte davon abgehalten werden, erneute Versuche „Penicillinallergie“ als Diagnose aufzunehmen und so dem „Relabelling“ entgegenzuwirken. Zusätzlich wurde ein Ausweis, der das negative Testergebnis dokumentierte, ausgestellt [38]. In unserer Studie wurde lediglich dem behandelnden Hausarzt ein Arztbrief, der die Durchführung und Ergebnisse der Testungen dokumentierte, zugesandt. Wie der weiterbehandelnde Arzt mit dieser Thematik umgegangen ist und ob eine Löschung im Falle einer falschen Allergie stattfand, wurde nicht

weiterverfolgt. Um die Ergebnisse der Studie langfristig zu sichern, wäre ein Austausch mit dem behandelnden Hausarzt sowie mit den betroffenen Patienten zielführend gewesen.

Es ist wichtig zu überprüfen, ob allergologische Testungen zu einer vermehrten Einnahme von Betalaktam-Antibiotika anstatt von Alternativantibiosen führen. Dies könnte Gegenstand von Folgestudien sein.

4.4 Klinische Relevanz

Die Evidenz, dass eine gezielte allergologische Abklärung bei anamnestisch angegebenen Penicillinallergien notwendig und sinnvoll ist, ergibt sich daraus, dass schätzungsweise 95 % aller angegebenen Reaktionen auf Betalaktame keine eindeutigen Allergien sind [60]. Vergleichsweise waren es in der vorliegenden Arbeit ca. 93 % (s. Abb. 21). Überwiegend sind es verzögert auftretende gutartige Hautreaktionen, Spätreaktionen vom Typ IV nach Coombs und Gell. Dies wurde auch in der vorliegenden Arbeit verzeichnet (s. Abb. 9–13; 15) [8]. Beim Vorliegen eines sogenannten „Rash“, einem makulopapulösen gutartigen Exanthem ohne Indurationen stellen Betalaktam-Antibiotika in der Mehrzahl aller Fälle keine Kontraindikation dar [46]. Allerdings wird es in der Literatur als unsicher beschrieben, ob diese Reaktionen ein zweites Mal bei einer Reexposition mit Penicillin auftreten können [60]. Eine widerlegte Penicillinallergie bringt den Vorteil mit sich, dass antibiotische Behandlungen optimiert und kostengünstiger gestaltet werden können. Beispiele ergeben sich in der Endokarditis-Prophylaxe mit Amoxicillin bei zahnärztlichen Eingriffen von Risikopatienten sowie in der perioperativen Prophylaxe mit Cefazolin. Der Gebrauch von anderen Antibiotika-Klassen geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Das Risiko für Clostridium-difficile-, MRSA- und VRE-Infektionen steigt ebenfalls beim Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika anstelle von Betalaktamen [52, 60, 64, 72]. Diese medizinischen Aspekte, die für die Beseitigung von vermeintlichen Antibiotikaallergien sprechen, wurden auch in einer Studie von Neu et al. bestätigt. Hierbei wurden die negativen gesundheitlichen Folgen von Betalaktam-Allergien in einer Hochrisikopopulation von Veteranen, die bereits mehrere Komorbiditäten aufwiesen, dargestellt. Die Behandlung mit Breitspektrumantibiotika sollte laut Neu et al. durch eine ordnungsgemäße Allergiedokumentation und -bewertung vermieden werden [47].

In einem Review von Wolfson et al. über Betalaktam-Antibiotikaallergien beim hospitalisierten Patienten wurde herausgefunden, dass allergologische Testungen auf Betalaktam-Antibiotikaallergien ein nützliches Werkzeug für die Verbesserung der „Antibiotic Stewardship“ sind [72]. Zhang et al. untersuchten schwangere Frauen mit Penicillinallergien und kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Hier erfolgte ähnlich wie in der vorliegenden Studie zuerst eine Risikostratifizierung mittels standardisiertem Fragebogen, der wegweisend für die nachfolgenden Testungen sein sollte. Bei jeder der 66 Patientinnen, die die Testungen durchlaufen haben, konnte die Diagnose „Penicillinallergie“ widerlegt werden. Hiermit konnte bewiesen werden, dass auch bei Schwangeren eine routinemäßige und sichere Abklärung von Penicillinallergien, ein „Delabelling“, möglich ist [75]. In einigen Fällen wie bspw. beim hospitalisierten Patienten mit anamnestischer Betalaktam-Antibiotikaallergie, der aufgrund dringlichen Handlungsbedarfs keiner Hauttestung oder oraler Testung unterlaufen kann, ist es trotzdem möglich, Antibiotika aus einer anderen Betalaktam-Klasse zu verabreichen. Dies wurde in einer Studie von Jeffres et al. untersucht. Patienten, die trotz ihrer angegebenen Allergie Betalaktam-Antibiotika erhielten, zeigten ein besseres Outcome als jene mit einem Alternativpräparat [31]. Diese Studien verifizieren also, dass kritisches Hinterfragen von Betalaktam-Allergien wesentliche Vorteile mit sich bringt.

In der Praxis stehen behandelnde Ärzte oft vor der Fragestellung, welche Antibiose sie bei einer anamnestisch angegebenen Penicillinallergie verabreichen dürfen. Cephalosporine werden hierbei trotz der geringen Rate an Kreuzreaktionen selten als Alternative genutzt. Grund dafür sind die strukturelle Ähnlichkeit zwischen Penicillinen und Cephalosporinen auf molekularer Ebene [11, 12, 50].

Kreuzreaktionen zwischen Penicillinen und Cephalosporinen treten weitaus seltener auf, als in der Literatur mit ca. 10 % beschrieben. Im Allgemeinen kann man davon ausgehen, dass diese Häufigkeit bei Patienten mit anamnestisch angegebener Allergie weitaus geringer ist und etwa 1 % beträgt. Bei durch allergologische Diagnostik bestätigter Allergie beträgt die Wahrscheinlichkeit ca. 2,55 %. Für den behandelnden Arzt ergibt sich somit die Möglichkeit der Verordnung von Cephalosporinen bei Penicillinallergie, wenn die Seitenketten möglichst verschieden sind. Es empfiehlt sich Cephalosporine aus der ersten Generation zu vermeiden. Dritt- oder Viertgenerationscephalosporine sind als Alternativtherapie angebracht [11, 12].

Mit rechtlichen Aspekten von Betalaktam-Antibiotika-Verordnung trotz angegebener Allergie hat sich eine US-amerikanische Studie von Jeffres et al. beschäftigt. Behandelnde Ärzte greifen oftmals auf Reserveantibiotika zurück, da sie aus medizinischer Sicht unerwünschte Arzneimittelreaktionen vermeiden wollen und es vielerorts Behandlungsstandard ist. Hinzu kommt jedoch die oftmals uneindeutige juristische Situation. Rechtsstreitigkeiten aufgrund von medikamentösen Behandlungsfehlern betreffen in 10 % aller Fälle Penicillin. Rechtsfälle mit dieser Thematik wurden unter Jeffres et al. untersucht. Hierbei erhielten Patienten mit angegebener Betalaktam-Antibiotikaallergie vom behandelnden Arzt ein Betalaktam-Antibiotikum, entwickelten eine unerwünschte Arzneimittelreaktion und klagten. Überraschenderweise setzte sich der Kläger nur in der Minderheit aller Fälle durch. Evidenzbasierte Leitlinien befürworten den Gebrauch von Cephalosporinen bei Penicillinallergie. Allerdings ist die rechtliche Situation bei auftretenden unerwünschten Reaktionen nicht eindeutig geklärt. So werden aus Furcht vor Behandlungsfehlern und den damit verbundenen medizinischen und rechtlichen Konsequenzen andere Strategien verfolgt [61]. Letztendlich sollte diese Thematik juristisch eindeutig geklärt werden, damit eine sichere Rechtsgrundlage verfügbar ist.

Desweiteren empfiehlt es sich Schulungen für Ärzte anzubieten. Hausarztpraxen, Facharztpraxen, aber auch der stationäre Bereich eignen sich für Allergietestungen [24]. Die einfachste Möglichkeit stellen ambulante Testungen bei Patienten im guten Allgemeinzustand dar. Allerdings bedarf es hierbei angemessener Verbesserung der dafür notwendigen Infrastruktur. Die Umsetzung erfordert Zugang zu Testsubstanzen, zu Notfallmedikamenten im Falle einer anaphylaktischen Reaktion sowie der Schulung von Personal, welches die Durchführung und Überwachung der Testung gewährleisten kann [60]. Sind all diese Voraussetzungen erfüllt, könnten Allergietestungen in der Niederlassung realisierbar sein.

Im Rahmen stationärer Aufenthalte bieten sich ebenfalls Allergietestungen an. Ein Vorteil ergibt sich in der erleichterten Materialbeschaffung sowie dem bereits auf Notfallsituationen geschultem Personal. Allerdings zeigen sich auch einige Hindernisse. Oft stehen kurze Verweildauern sowie eine Vielzahl an anderer Diagnostik einer Allergietestung entgegen. Studien berichten, dass hospitalisierte Patienten von einer Allergietestung profitieren, da

bakterielle Infektionen eine gezieltere Behandlung erfahren. Gleiche Vorteile gelten auch für periinterventionelle Antibiosen [13, 60].

In der vorliegenden Arbeit wurden perioperativ, stationär behandelte und ambulante Patienten untersucht. In der Ambulanz ergab sich der Vorteil in der festen Planbarkeit der Testungen und dem guten Allgemeinzustand der Patienten, was die Testung wesentlich unkomplizierter gestaltete. Bei den hospitalisierten Patienten traten unabhängig von dieser Studie unerwartete Zwischenfälle wie plötzliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder eine vorzeitige Entlassung auf. Hinzu kamen weitere geplante diagnostische Maßnahmen, die die zeitliche Flexibilität der Allergiediagnostik einschränkte. Insgesamt lässt sich erkennen, dass der ambulante Sektor für eine routinemäßige Testung sehr gut geeignet ist. Testungen im stationären Aufenthalt sollten fest geplant werden, um nicht mit anderer Diagnostik zu konkurrieren. In einer Studie von Jones et al. wurde explizit darauf hingewiesen, dass im allgemeinmedizinischen Sektor ein Bewusstsein für Betalaktam-Antibiotikaallergien geweckt werden soll, da der Hausarzt ein wichtiger Ansprechpartner von einem Großteil aller betroffenen Patienten ist. Allerdings wird hier der Faktor Zeit eine wesentliche Rolle spielen, da andere Themen des Patienten in der allgemeinmedizinischen Praxis im Vordergrund stehen und die Zeit im Sprechzimmer begrenzt ist. In einer Studie von Jones et al. wurden angehende Allgemeinmediziner zum Thema Antibiotikaallergien geschult und durchliefen anschließend eine Umfrage. Die Mehrheit vertrat die Meinung, dass diese Schulung nützlich war und sie nun eher geneigt sind, Patienten mit dokumentierter Penicillinallergie zur Testung zu überweisen [32]. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass man Mediziner, nicht nur im allgemeinmedizinischen Bereich, für dieses Thema sensibilisieren sollte, um mehr Patienten mit anamnestischer Penicillinallergie für die Allergietestung zu gewinnen.

Klinische Relevanz für die Allergietestung hat die gründliche Befragung der aufgetretenen Symptome einer vermeintlichen Allergie oder ggf. die Beobachtung und Dokumentation. In der Literatur wird beschrieben, dass die Anamnese zum Ausschluss einer wahren Allergie einen negativen Vorhersagewert von über 90 % besitzt [8, 9]. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass kein Patient mit gastrointestinalen Symptomen Auffälligkeiten in den durchgeführten Testungen aufwies. Für die Praxis bedeutet dies, dass im Falle einer derartigen Anamnese mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Allergie vorliegt und Betalaktam-Antibiotika weiterhin rezeptiert werden dürfen, auch ohne allergologische Diagnostik [51]. In

der Anamnese sollte eine Risikostratifizierung erfolgen, vergleichbar mit dem allergologischen Fragebogen in der vorliegenden Arbeit [14, 51, 75]. Eine Einteilung in Niedrigrisiko-, Hochrisikopatienten und Patienten, bei denen eine Allergietestung kontraindiziert wäre, ist hierbei zielführend. Orientiert wird sich hierbei vor allem an der abgelaufenen Symptomatik und dem Zeitpunkt des Eintretens von Symptomen nach Medikamentengabe.

Ein Niedrigrisikopatient wird charakterisiert durch das Auftreten milder Symptomatik wie gutartige Hautreaktionen vom Spättyp oder gastrointestinale Reaktionen. Ein hohes Risiko besteht bei Patienten mit anaphylaktischen Soforttypreaktionen, systemischen Reaktionen, bei unklaren oder fehlenden Angaben zu allergiespezifischen Symptomen und bei Patienten mit Vorerkrankungen. Hochrisikopatienten mit einer anaphylaktischen Soforttypreaktion in der Anamnese zeigten in Studien mit 2 bis 10-fach höherer Wahrscheinlichkeit für eine tatsächliche Allergie [14]. In der vorliegenden Studie traf allerdings nur bei einem der im Prick-Test positiv Getesteten die Anamnese einer Reaktion vom Soforttyp zu. Alle anderen gaben Spättypreaktionen an oder konnten keine genauen Angaben machen. Es lässt sich diskutieren, ob sich dies in einer größeren Stichprobemenge anders verhalten hätte, da insgesamt lediglich fünf Personen in die Kategorie „Positiv Getestete“ fielen.

Für eine In-vivo-Allergietestung ungeeignet sind Patienten mit schweren Hautreaktionen, wie bspw. Steven-Johnson-Syndrom, Hämolyse, Vaskulitis und DRESS-Syndrom in der Anamnese. Wenn dies nicht zutrifft, sollte eine allergologische Testung unbedenklich sein [14, 51].

Nach stattgehabter allergischer Reaktion auf ein Antibiotikum sollten zügig alle Informationen bezüglich der Allergie zusammengefasst und schriftlich dokumentiert werden. Zudem ist es wichtig, die betroffenen Patienten oder bei Minderjährigen deren Eltern über die Allergie aufzuklären. In den Leitlinien wird empfohlen einen vollständigen Allergiepass auszustellen, in dessen Inhalt sich klinisches Erscheinungsbild, ursächliche Substanz, medikamentöse Alternativtherapien sowie unbedingt zu vermeidende Medikamente in Bezug auf die Allergie widerspiegeln sollten [73]. Wichtige Fragestellungen bezüglich der Allergie umfassen die Morphologie der allergischen Reaktion, deren zeitliches Auftreten sowie Risikofaktoren für eine mögliche Allergie, um zunächst zu entscheiden, ob es sich um eine Arzneimittelallergie handelt oder andere Auslöser wie bspw. eine EBV-Infektion wahrscheinlicher sind. Die Frage, ob es sich nicht um ein Virusexanthem oder Neben-

wirkungen wie Übelkeit oder Kopfschmerzen handelt, ist unbedingt zu klären [51, 52]. Desweiteren wäre es empfehlenswert, eine allergologisch bestätigte Antibiotikaallergie sowie antibiotische Alternativen auf der elektronischen Gesundheitskarte als Notfalldatensatz zu speichern, um in dringlichen Situationen einen schnellen Zugriff zu Informationen über eine möglichst sichere Therapie zu bekommen [13, 32].

Die routinemäßige Durchführung von Allergiediagnostik bei Betalaktam-Antibiotikaallergien ist eine sichere Methode, die auch bei Risikopatienten durchgeführt werden kann. Die Möglichkeit zur Durchführung der Testung hängt allerdings stark von den Ressourcen der jeweiligen Einrichtung ab [54, 60].

Der Eingliederung von Antibiotika-Allergietestungen stehen einige Hindernisse im Weg. In einer US-amerikanischen Studie wurde herausgefunden, dass ein Patient mit Penicillinallergie 1300 Dollar an zusätzlichen Kosten während eines stationären Aufenthaltes verursacht. Im Vergleich dazu würde eine Hauttestung dieses Patienten 130 Dollar kosten [40]. Hierbei stellt sich die Frage, warum diese Diagnostik nicht zum Standard bei Penicillinallergien gehört. Auch in Deutschland ist die Durchführung einer allergologischen Testung deutlich erschwert. Grund hierfür sind die Honorar- und Kostenproblematik, da Mediziner die Kosten für derartige Diagnostik zum Großteil selbst tragen müssen. Anders als im Falle von bspw. Kontrastmittel- oder Katheteruntersuchungen werden diese Kosten nicht von den Krankenkassen getragen. Dies impliziert, dass die gründliche Abklärung einer Betalaktam-Allergie nicht standardmäßig durchgeführt wird. Hinzu kommt, dass die für die allergologische Testung erforderlichen Allergene Penicilloyl und „Minordeterminant“-Penicillinderivate in Deutschland gegenwärtig nicht zugelassen sind, obwohl eine frühere Zulassung bestand [35].

Für die Zukunft wird empfohlen, die Versorgungssituation auf diesem Gebiet zu verbessern, indem o. g. Determinanten wieder zugelassen werden und nach dem Kostenerstattungsprinzip bzw. Praxisbedarfsregelungen allergologische Testungen finanziell gefördert werden [35]. Hilfreich für die schnelle anamnestische Abklärung einer Penicillinallergie könnte ein im Jahr 2020 von australischen Mediziner erfundener Algorithmus sein, der bereits durch eine gezielte Anamnese Allergien ausschließen lässt. Er trägt den Titel „PEN-FAST“, was ein Akronym für die Durchführung der Befragung darstellt. Der Patient sollte hierbei seine Penicillinallergie beschreiben (PEN), „F“ steht für das Zurückliegen der Allergie, kürzer als

fünf Jahre, „AS“ für Angioödem, Anaphylaxie oder schwere Hautreaktionen und „T“ klärt die Frage, ob eine Allergietherapie nötig war. Es gibt jeweils zwei Punkte, wenn ein Merkmal zutrifft, bei einer stattgefundenen Therapie einen Punkt. Wenn die Gesamtpunktzahl unter drei liegt, ist eine Allergie unwahrscheinlich. Der Patient kann folglich Penicillin erhalten. In Studien bewährte sich der „PEN-FAST“ mit hohen negativen Vorhersagewerten, sodass sich hier eine Möglichkeit ergäbe, diesen Test auch deutschlandweit in Kliniken und Praxen zu etablieren. Er besticht in seiner guten Präzision, sodass weitere Testungen bei einem Großteil der Patienten entfallen könnten [58]. Vorteile ergeben sich darin, dass dieser Test sehr einfach und schnell durchzuführen ist und keinerlei Kosten verursacht werden.

Zudem könnten Anwendungen auf dem Smartphone entwickelt werden, die es dem Patienten ermöglichen eine vermeintliche Allergie exakt zu dokumentieren und so dem behandelnden Arzt die Anamnese erleichtern [32]. In einer Studie von Blumenthal et al. bewährten sich solche Anwendungen, in dem gezeigt wurde, dass sie durchaus dazu beitragen, den Gebrauch von Penicillinen und Cephalosporinen zu steigern [8]. Man kann davon ausgehen, dass sie in den nächsten Jahren in den klinischen Alltag integriert werden können. Selbstverständlich sollten zukünftige Forschungen die Bereitstellung von Daten standardisierter Protokolle sowie Leitlinienempfehlungen ermöglichen, um den Umgang mit Antibiotikaallergien, speziell im Falle von Betalaktamen einheitlicher zu gestalten. Diese vereinheitlichten Testungen sollen sich durch Präzision, Kosteneffektivität und Sicherheit charakterisieren lassen [52].

In der Fachwelt werden allergologische Testungen auf dem Gebiet der Betalaktam-Antibiotika bereits weitestgehend anerkannt [60]. Jedoch stellt die Implementierung dieser Methode in das bestehende Gesundheitssystem eine Herausforderung dar. In Zukunft wird sich zeigen, wie dies in die Praxis umgesetzt werden kann, was an Infrastruktur bereitgestellt werden kann und wie die Ärzteschaft aber auch betroffene Patienten für dieses Problem sensibilisiert werden können. Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass einerseits ein Bewusstsein für das Problem der Betalaktam-Antibiotikaallergien in der Medizin geweckt werden muss, um diese Allergien kritischer zu hinterfragen. Andererseits sollten geeignete Ressourcen verfügbar sein, um so die Durchführbarkeit von Allergietestungen zu gewährleisten. Diese Probleme sollten in den nächsten Jahren geklärt werden [32].

5 Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurde das Problem der Betalaktam-Antibiotikaallergien in zahlreichen Studien untersucht. Mittlerweile ist es Konsens, dass ein Großteil der anamnestischen Angaben zu derartigen Allergien nicht valide ist. Oft gestaltet sich die Anamneseerhebung problematisch, da die vermeintlich allergischen Reaktionen zum Teil Jahrzehnte zurückliegen. Patienten mit einer anamnestischen Penicillin-Allergie erhalten oft Breitspektrum-Antibiotika mit weitreichenden Konsequenzen. Das große Zeitintervall zwischen abgelaufener Reaktion und Allergietestung bedingt, dass insbesondere die In-vitro-Diagnostik an Aussagekraft verliert. In der vorliegenden Studie wurde bei 106 Patienten mit Betalaktam-Antibiotikaallergie eine fragebogenbasierte Anamnese erhoben, spezifische IgE-Antikörper auf Betalaktam-Antibiotika bestimmt sowie ein Prick-Test auf Betalaktam- und wichtige Fluorchinolon-Antibiotika durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass ein Großteil aller Befragten gutartige Hautreaktionen angibt. Diese müssen nicht in jedem Fall Antibiotika-assoziiert sein und stellen somit keine Kontraindikation für den Gebrauch von Betalaktam-Antibiotika dar. Wie auch in vorausgehenden Studien festgestellt, liegen die Reaktionen jedoch oft viele Jahre zurück. Aus diesem Grund fehlen einige Angaben zum allergischen Geschehen oder sind sehr ungenau. Insgesamt ließ sich erkennen, dass auf Grundlage der Diagnostik über 90 % der Studienteilnehmer Betalaktam-Antibiotika tolerieren. Nur in fünf Fällen zeigte sich ein positiver Prick-Test. Untersuchungen auf IgE-Antikörper gestalteten sich aufgrund des großen Zeitintervalls sehr unsicher. Letztendliche Gewissheit kann nur eine orale Provokationstestung geben. Die Resultate dieser Arbeit bezüglich falscher anamnestischer Angaben auf Betalaktam-Antibiotikaallergien stimmen mit denen von anderen Studien überein. Es lässt sich erkennen, dass eine gezielte zeitnahe Anamnese mit anschließender leitliniengerechter Diagnostik einen großen Stellenwert besitzt, da mit der Zeit wichtige Details zum Geschehen verloren gehen und die allergologische Diagnostik erschwert wird. Die Hypothese der Studie konnte bestätigt werden. In Zukunft empfiehlt es sich, bei unklaren Arzneimittelreaktionen auf Antibiotika routinemäßig eine allergologische Diagnostik durchzuführen. Per Risikostratifizierung sollte eine individuelle Zusammenstellung von In-vivo-, In-vitro-Diagnostik und oraler Provokationstestung erfolgen, um falsche Allergien aufzudecken und zukünftige Antibiotikatherapien optimaler, nebenwirkungsärmer und kostengünstiger zu gestalten.

6 Literaturverzeichnis

- [1] **Abrams** EM; Wakeman, A.; Gerstner, T. V.; Warrington, R. J.; Singer, A. G.: Prevalence of beta-lactam allergy. A retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 12. pp. 59 (2016).
- [2] **Aktorics** K; Forth, Wolfgang: Antibiotika und Chemotherapeutika - antiinfektiöse Therapie. In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. pp. 745–882. Elsevier (2013).
- [3] **Allum**: Pricktest. <https://www.allum.de/wissenswertes/allergietests/pricktest>, zuletzt geprüft am: 21.01.2019.
- [4] **Alomar** MJ: Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*. 22. pp. 83–94 (2014).
- [5] **Beise** U: Fehlalarm-Penicillin-Allergie. Eine deutsche Arbeitsgruppe zeigt, dass viele Menschen zu Unrecht als Penicillin-Allergiker gelten. *ARS MEDICI*. 23. pp. 1183–1184 (2004).
- [6] **Bircher** AJ: Arzneimittelallergien. In: *Allergologie*. pp. 293–303. Springer Berlin Heidelberg (2016).
- [7] **Blanca** M; Torres Jaen, M. J.; Mayorga, C.; Padial, A.: Penicillin allergy is a global problem. The European experience. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 112. pp. 1014-5; author reply 1015-6 (2003).
- [8] **Blumenthal** KG; Wickner, P. G.; Hurwitz, S.; Pricco, N.; Nee, A. E.; Laskowski, K.; Shenoy, E. S.; Walensky, R. P.: Tackling inpatient penicillin allergies. Assessing tools for antimicrobial stewardship. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 140. pp. 154-161 (2017).
- [9] **Blumenthal** KG; Kuper, K.; Schulz, L. T.; Bhowmick, T.; Postelnick, M.; Lee, F.; Walensky, R. P.: Association Between Penicillin Allergy Documentation and Antibiotic Use. *JAMA internal medicine*. 180. pp. 1120–1122 (2020).
- [10] **Brodt** H-R; Stille, Wolfgang; Smollich, Martin: Antibiotika-Therapie. *Betalactam-Antibiotika*. pp. 32-37. Schattauer. Stuttgart (2013).
- [11] **Campagna** JD; Bond, M. C.; Schabelman, E.; Hayes, B. D.: The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients. A literature review. *The Journal of emergency medicine*. 42. pp. 612–620 (2012).
- [12] **Caruso** C; Valluzzi, R. L.; Colantuono, St.; Gaeta, F.; Romano, A.: β -Lactam Allergy and Cross-Reactivity. A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic. *Journal of asthma and allergy*. 14. pp. 31–46 (2021).
- [13] **Chen** JR; Tarver, S. A.; Alvarez, K. S.; Tran, T.; Khan, D. A.: A Proactive Approach to Penicillin Allergy Testing in Hospitalized Patients. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 5. pp. 686–693 (2017).
- [14] **Chiriac** AM; Banerji, A.; Gruchalla, R. S.; Thong, B. Y. H.; Wickner, P.; Mertes, P.-M.; Terreehorst, I.; Blumenthal, K. G.: Controversies in Drug Allergy. *Drug Allergy Pathways. The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 7. pp. 46-60 (2019).

- [15] **Demoly P**; Adkinson, N. F.; Brockow, K.; Castells, M.; Chiriac, A. M.; Greenberger, P. A.; Khan, D. A.; Lang, D. M.; Park, H-S; Pichler, W.; Sanchez-Borges, M.; Shiohara, T.; Thong, B. Y-H: International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 69. pp. 420–437 (2014).
- [16] **Dias de Castro E**; Carolino, F.; Ribeiro, L.; Cernadas, J. R.: Overview of Drug Allergy. From Immunogenetic Basis to Practice. *Acta medica portuguesa*. 31. pp. 581–588 (2018).
- [17] **DocCheck Medical Services GmbH**: Allergie - DocCheck Flexikon. <https://flexikon.doccheck.com/de/Allergie>, zuletzt geprüft am: 08.01.2019.
- [18] **Doña I**; Torres, M. J.; Montañez, M. I.; Fernández, T. D.: In Vitro Diagnostic Testing for Antibiotic Allergy. *Allergy, asthma & immunology research*. 9. pp. 288–298 (2017).
- [19] **Fernández J**; Torres, MJ; Campos, J; Arribas-Poves, F; Blanca, M: Prospective, Multicenter Clinical Trial to Validate New Products for Skin Tests in the Diagnosis of Allergy to Penicillin. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 6. pp. 398–408 (2013).
- [20] **Fernandez TD**; Mayorga, C.; Salas, M.; Barrionuevo, E.; Posadas, T.; Ariza, A.; Laguna, J. J.; Moreno, E.; Torres, M. J.; Doña, I.; Montañez, M. I.: Evolution of diagnostic approaches in betalactam hypersensitivity. *Expert review of clinical pharmacology*. 10. pp. 671–683 (2017).
- [21] **Fernández TD**; Torres, M. J.; Blanca-López, N.; Rodríguez-Bada, J. L.; Gomez, E.; Canto, G.; Mayorga, C.; Blanca, M.: Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy*. 64. pp. 242–248 (2009).
- [22] **Fischer PJ**: Arzneimittelallergie. *Pädiatrische Allergologie*. 11. pp. 47–48 (2008).
- [23] **Fischer PJ**: Diagnostik der Medikamentenallergie. *Pädiatrische Allergologie*. 2. pp. 53–55 (2017).
- [24] **Fleck K**: „Penicillin-Allergie“ ist in 9 von 10 Fällen keine – Hauttest erspart Wechsel auf teils gefährlichere Reserve-Antibiotika. <https://deutsch.medscape.com/artikelansicht/4905680>, zuletzt geprüft am: 15.02.2021.
- [25] **Freissmuth M**: Antibakterielle Chemotherapie. In: M. Freissmuth, S. Offermanns, S. Böhm (eds.) *Pharmakologie & Toxikologie*. pp. 639–678. Springer Berlin Heidelberg (2012).
- [26] **Gamboa PM**; García-Avilés, M.C.; Urrutia, I.; Antépara, I.: Basophil activation and sulfidoleukotriene production in patients with immediate allergy to betalactam antibiotics and negative skin tests. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 14. pp. 278–283 (2004).
- [27] **Har D**; Solensky, R.: Penicillin and Beta-Lactam Hypersensitivity. *Immunology and allergy clinics of North America*. 37. pp. 643–662 (2017).
- [28] **Hemmings O**; Kwok, M.; McKendry, R.; Santos, A. F.: Basophil Activation Test. Old and New Applications in Allergy. *Current allergy and asthma reports*. 18. pp. 1–12 [3] (2018).
- [29] **Hjortlund J**; Mortz, C. G.; Stage, T. B.; Skov, P. S.; Dahl, R.; Bindslev-Jensen, C.: Positive serum specific IgE has a short half-life in patients with penicillin allergy and reversal does not always indicate tolerance. *Clinical and Translational Allergy*. 4. pp. 1–9 [1;8] (2014).
- [30] **Jain V**; Joshi, N.; Sidhu, M.; Kalicinsky, C.; Pun, T.: Penicillin allergies. Referral and management practices of anesthesiologists. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 10. pp. 1-2 [1] (2014).

- [31] **Jeffres MN**; Narayanan, P. P.; Shuster, J. E.; Schramm, G. E.: Consequences of avoiding β -lactams in patients with β -lactam allergies. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 137. pp. 1148–1153 (2016).
- [32] **Jones EP**; Kim, A. S.: Penicillin allergy testing. A strategic approach to increasing referrals from primary care physicians. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 123. pp. 96–97 (2019).
- [33] **Khan DA**; Solensky, R.: Drug allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 125. pp. 126-137 (2010).
- [34] **Khan FS**; Weiss, M. E.: Skin testing for Beta-lactam antibiotics. Impact of the availability of a major determinant. *Current allergy and asthma reports*. 13. pp. 64–71 (2013).
- [35] **Klimek L**; Merk, Hans F.: Penicillinallergie (2). Limitierte Diagnostik und ihre Folgen. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2. pp. 26–28 (2018).
- [36] **Lang D**; Dinakar, C.; Oppenheimer, J. J.; Hernandez-Trujillio, V.: Penicillin allergy. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 121. pp. 637–639 (2018).
- [37] **Leon Suarez I**: Einsatz zellulärer In-vitro-Allergietests bei Patienten mit Typ-I-Allergie auf Betalaktam-Antibiotika. Dissertation. pp. 90. München, TU München (2014).
- [38] **Lutfeali S**; DiLoreto, F. F.; Alvarez, K. S.; Patel, S. V.; Joshi, S. R.; Tarver, S. A.; Khan, D. A.: "Maintaining Penicillin Allergy Delabeling. A Quality Improvement Initiative". *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. pp. 1-11 [3-6] (2021).
- [39] **Macy E**; Ngor, E. W.: Safely Diagnosing Clinically Significant Penicillin Allergy Using Only Penicilloyl-Poly-Lysine, Penicillin, and Oral Amoxicillin. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 1. pp. 258–263 (2013).
- [40] **Macy E**; Contreras, R.: Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients. A cohort study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 133. pp. 790–796 (2014).
- [41] **Macy E**: Penicillin and beta-lactam allergy. *Epidemiology and diagnosis. Current allergy and asthma reports*. 14. pp. 1–7 [3] (2014).
- [42] **Martin-Serrano A**; Barbero, N.; Agundez, J. A.; Vida, Y.; Perez-Inestrosa, E.; Montanez, M. I.: New Advances in the Study of IgE Drug Recognition. *Current pharmaceutical design*. 22. pp. 6759–6772 (2016).
- [43] **Matheu V**; Pérez, E.; González, R.; Poza, P.; La Torre, F. de; Sánchez-Machín, I.; García-Robaina, J. C.: Assessment of a New Brand of Determinants for Skin Testing in a Large Group of Patients with Suspected β -Lactam Allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 17. pp. 257–260 (2007).
- [44] **Mirakian R**; Leech, S. C.; Krishna, M. T.; Richter, A. G.; Huber, P. A. J.; Farooque, S.; Khan, N.; Pirmohamed, M.; Clark, A. T.; Nasser, S. M.: Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 45. pp. 300–327 (2015).
- [45] **Murphy K**; Weaver, Casey: Allergien und allergische Erkrankungen. In: K. Murphy ,C. Weaver (eds.) *Janeway Immunologie*. pp. 783–834. Springer Berlin Heidelberg (2018).

- [46] **Neftel K**; Pichler, WJ: Unverträglichkeit von Betalaktam-Antibiotika: praktische Probleme und ihre Ursache. *Schweiz Med Forum*. 6. pp. 319–326 (2006).
- [47] **Neu DW**; Guidry, T. Jo; Gillion, A. R.; Pattanaik, D. N.: Impact of Beta-Lactam Allergies on Selection of Antimicrobials in an Inpatient Setting Among Veteran Population. *Military medicine*. 0. pp. 1–5 (2021).
- [48] **Ónodi-Nagy K**; Kinyó, Á.; Meszes, A.; Garaczi, E.; Kemény, L.; Bata-Csörgő, Z.: Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 11. pp. 1-4 [1-4] (2015).
- [49] **Ott H**; Balakirski, G.; Rose-Diekmann, C.; Grothaus, J.: Schwere kutane Arzneimittelreaktionen im Kindes- und Jugendalter. Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, DRESS-Syndrom und Akute Generalisierte Exanthematische Pustulose. *Pädiatrische Allergologie*. 2. pp. 13–17 (2017).
- [50] **Romano A**; Gaeta, F.; Arribas Poves, M. F.; Valluzzi, R. L.: Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Current allergy and asthma reports*. 16. pp. 24 (2016).
- [51] **Romano A**; Atanaskovic-Markovic, M.; Barbaud, A.; Bircher, A. J.; Brockow, K.; Caubet, J. C.; Celik, G.; Cernadas, J.; Chiriac, A. M.; Demoly, P.; Garvey, L. H.; Mayorga, C.; Nakonechna, A.; Whitaker, P.; Torres, M. J.: Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams. *Allergy*. 75. pp. 1300–1315 (2020).
- [52] **Romano A**; Atanaskovic-Markovic, M.; Barbaud, A.; Bircher, A. J.; Brockow, K.; Caubet, J.-C.; Celik, G.; Cernadas, J.; Chiriac, A.-M.; Demoly, P.; Garvey, L. H.; Mayorga, C.; Nakonechna, A.; Whitaker, P.; Torres, M. J.: Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy*. 75. pp. 1300–1315 (2020).
- [53] **Rosman Y**; Elmalak, M.; Meir-Shafir, K.; Lachover-Roth, I.; Cohen-Engler, A.; Confino-Cohen, R.: Clinical history in suspected cases of immediate allergy to beta-lactam. *The World Allergy Organization journal*. 14. pp. 1-13 [3-6] (2021).
- [54] **Rubin R**: Overdiagnosis of Penicillin Allergy Leads to Costly, Inappropriate Treatment. *JAMA*. 320. pp. 1846–1848 (2018).
- [55] **Ruëff F**; Bergmann, K.-C.; Brockow, K.; Fuchs, T.; Grübl, A.; Jung, K.; Klimek, L.; Müsken, H.; Pfaar, O.; Przybilla, B.; Sitter, H.; Wehrmann, W.: Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Abstimmung mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA), dem Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA). *Allergo Journal*. 19. pp. 402–415 (2010).
- [56] **Sachs B**; Grüger, T.; Pantke, E.: PENICILLINALLERGIE (1) Wenn die Vermutung nicht zutrifft. Viele Menschen glauben fälschlicherweise, sie seien gegen Penicillin allergisch und erhalten Breitspektrum- und Reserveantibiotika. Gezielte Diagnostik könnte helfen, Antibiotikaresistenzen einzudämmen und Kosten einzusparen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2. pp. 20–24 (2018).

- [57] **Sagar** PS; Katelaris, C. H.: Utility of penicillin allergy testing in patients presenting with a history of penicillin allergy. *Asia Pacific allergy*. 3. pp. 115–119 (2013).
- [58] **Schumacher** B: Penicillin-Allergie? Ausschluss schnell und ohne Labor. *Ärzte Zeitung*. 27. pp. 8 (2020).
- [59] **Shah** NS; Ridgway, J. P.; Pettit, N.; Fahrenbach, J.; Robicsek, A.; Lai, H.-C.: Documenting Penicillin Allergy. The Impact of Inconsistency. *PLoS ONE*. 11. pp. 1–11 [2] (2016).
- [60] **Shenoy** ES; Macy, E.; Rowe, T.; Blumenthal, K. G.: Evaluation and Management of Penicillin Allergy. A Review. *JAMA*. 321. pp. 188–199 (2019).
- [61] **Solensky** R: Penicillin allergy and the law. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 121. pp. 517–518 (2018).
- [62] **Solensky** R; Jacobs, J.; Lester, M.; Lieberman, P.; McCafferty, F.; Nilsson, T.; Park, M.; Schwarz, G.; Soong, W.; Wagelie-Steffen, A.; Wedner, H. James; Weiss, M.; Windom, H.; Tonascia, J.; Yates, K. P.; Mendelson, L. M.; Wolfe, J.; Adkinson, N. F.: Penicillin Allergy Evaluation. A Prospective, Multicenter, Open-Label Evaluation of a Comprehensive Penicillin Skin Test Kit. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 7. pp. 1876-1885.e3 (2019).
- [63] **Sullivan** TJ: Antigen-specific desensitization of patients allergic to penicillin. *J. Allergy Clin. Immunol*. 69. pp. 500–508 (1982).
- [64] **Sundquist** BK; Bowen, B. J.; Otabor, U.; Celestin, J.; Sorum, P. C.: Proactive penicillin allergy testing in primary care patients labeled as allergic. *Outcomes and barriers. Postgraduate medicine*. 129. pp. 915–920 (2017).
- [65] **Sunshine** WL: Perioperative Antibiotics and Infection Prevention. Demystifying Penicillin Allergies. *AORN journal*. 111. pp. 491–493 (2020).
- [66] **Terico** AT; Gallagher, J. C.: Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity. *Journal of pharmacy practice*. 27. pp. 530–544 (2014).
- [67] **Torres** MJ; Adkinson, N. F.; Caubet, J.-C.; Khan, D. A.; Kidon, M. I.; Mendelson, L.; Gomes, E. R.; Rerkpattanapipat, T.; Zhang, S.; Macy, E.: Controversies in Drug Allergy. Beta-Lactam Hypersensitivity Testing. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 7. pp. 40–45 (2019).
- [68] **Trautmann** A; Wurpts, G.: Allergien gegen Penizilline und andere β -Laktamantibiotika – Empfehlungen zu Diagnostik und Patientenmanagement. Teil 4 der Serie „Das kleine 1 × 1 der Arzneimittelallergie: Wie teste ich was?“. *Allergo J Int*. 27. pp. 107–113 (2018).
- [69] **Trcka** J; Susanne G. Schäd Petra Pfeuffer; Raith, P.; Bröcker, E.-B.; Trautmann, A.: Penicillintherapie trotz Penicillinallergie? Plädoyer für eine allergologische Diagnostik bei Verdacht auf Penicillinallergie. *Deutsches Ärzteblatt*. 101. pp. 2889–2892 (2003).
- [70] **Warrington** R; Silviu-Dan, F.; Wong, T.: Drug allergy. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 14. pp. 60 (2018).
- [71] **Wehrle** E; Bircher, A. J.: Allergien auf Beta-laktam-antibiotika. Wann und wie abklären? *Praxis*. 102. pp. 973–979 (2013).

- [72] **Wolfson** AR; Huebner, E. M.; Blumenthal, K. G.: Acute care beta-lactam allergy pathways. Approaches and outcomes. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 123. pp. 16–34 (2019).
- [73] **Wurpts** G; Aberer, W.; Dickel, H.; Brehler, R.; Jakob, T.; Kreft, B.; Mahler, V.; Merk, H.; Mülleneisen, N.; Ott, H.; Pfützner, W.; Röseler, St.; Ruëff, F.; Sitter, H.; Sunderkötter, C.; Trautmann, A.; Treudler, R.; Wedi, B.; Worm, M.; Brockow, K.: S2k-Leitlinie: Diagnostik bei Verdacht auf eine Betalaktamantibiotika-Überempfindlichkeit. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Zusammenarbeit mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Kontaktallergiegruppe (DKG), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). *Allergo J Int*. 28. pp. 19–49 (2019).
- [74] **Yates** AB: Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. *The American journal of medicine*. 121. pp. 572–576 (2008).
- [75] **Zhang** BY; Paquette, V.; McClymont, E.; Barlas, A.; Wong, T.; Watt, M.; Mak, R.; Elwood, C.: Implementing a Penicillin Allergy De-Labeling Service for the Obstetric Population. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* (2021).

7 Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

8 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität eingereichte Dissertation mit dem Titel „Validität von anamnestischen Angaben auf eine Betalaktam-Antibiotikaallergie“

in der Klinik für Pneumologie

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 30.06.2021

Katharina Luwich

9 Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

10 Anlagen

10.1 Patientenfragebogen

1. Es bestehen Unverträglichkeiten gegen folgende Medikamente:

2. Besitzen Sie einen Allergiepass?

- ja
 nein

3. Wie äußerte sich die Allergie? Traten bestimmte Symptome auf?

Hinweis: Bitte vermerken Sie, wenn möglich, hinter jedem Symptom den Zeitpunkt des Auftretens! (Monat/ Jahr)

a) Haut

- | | |
|--------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Juckreiz | <input type="checkbox"/> Nesselsucht |
| <input type="checkbox"/> Rötung | <input type="checkbox"/> Gesichtsschwellung |
| <input type="checkbox"/> Hitzegefühl | <input type="checkbox"/> Ödeme (Wassereinlagerungen) |

b) Schleimhäute

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Kratzen/ Kribbeln im Mund | <input type="checkbox"/> Schwellungen im Rachenbereich |
|--|--|

c) Magen-Darm-Trakt

- | | |
|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Übelkeit | <input type="checkbox"/> Bauchschmerzen |
| <input type="checkbox"/> Erbrechen | <input type="checkbox"/> Bauchkrämpfe |
| <input type="checkbox"/> Durchfall | <input type="checkbox"/> _____ |

d) Atmung

- | | |
|---|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Kurzatmigkeit | <input type="checkbox"/> Husten |
| <input type="checkbox"/> Pfeifende Atmung | <input type="checkbox"/> Atemnot |
| <input type="checkbox"/> Atemstillstand | <input type="checkbox"/> _____ |

e) Herz-Kreislauf-System

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Schwindel | <input type="checkbox"/> Schüttelfrost |
| <input type="checkbox"/> Ohnmacht | <input type="checkbox"/> Herzrasen |
| <input type="checkbox"/> Kreislaufstillstand | <input type="checkbox"/> _____ |

f) Sonstiges

- | | |
|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Kopfschmerzen | <input type="checkbox"/> Benommenheit |
| <input type="checkbox"/> Fieber | <input type="checkbox"/> _____ |

4. Traten folgende Begleitumstände während der Medikamenteneinnahme auf?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Stress | <input type="checkbox"/> Alkoholgenuss |
| <input type="checkbox"/> Körperliche Belastung | <input type="checkbox"/> Menstruation |

5. Zeigten sich die Symptome sofort nach Medikamenteneinnahme oder verzögert?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Sofort | <input type="checkbox"/> Verzögert (> 6-24h) |
| <input type="checkbox"/> Unterschiedlich: | |

Falls die Symptome zu unterschiedlichen Zeiten eintraten, vermerken Sie bitte, welche Symptome sofort bzw. verzögert eintraten!

6. Wie oft ist die Allergie aufgetreten?

- 1x
- 2-5x
- > 5x

10.2 Aufklärung

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM
MAGDEBURG A.Ö.R.**



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG MEDIZINISCHE FAKULTÄT
UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A. Ö. R.

**UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
UND INTENSIVTHERAPIE
UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR PNEUMOLOGIE**

Patienteninformation

Überprüfung der angegebenen Antibiotikaallergie mittels Fragebogen und Hauttest

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie haben angegeben, eine Unverträglichkeit gegenüber einer bestimmten Gruppe von Antibiotika, den so genannten Betalaktam-Antibiotika, aufzuweisen. Im Folgenden wird Ihnen ein Fragebogen vorgelegt, der sich speziell mit dieser Unverträglichkeit befasst, um genauere Informationen über die allergische Reaktion zu erlangen.

Weiterhin ist es ebenfalls notwendig einen Hauttest, den so genannten Prick-Test, bei Ihnen durchzuführen, um Ihre Allergie überprüfen zu können.

Der Prick-Test ist ein häufig genutzter Hauttest. Mit ihm lassen sich Überempfindlichkeitsreaktionen, die durch den Kontakt mit bestimmten Substanzen, wie in Ihrem Fall des Antibiotikums hervorgerufen werden, überprüfen. Dieses Verfahren nimmt sehr wenig Zeit in Anspruch. Hierbei wird eine Lösung, die jeweils ein Antibiotikum enthält, auf den Unterarm getropft. Damit die Lösung auch in tiefere Hautschichten gelangt, wird mittels einer kleinen Lanzette in das jeweilige Hautareal ein oberflächlicher Stich gesetzt.

Dabei kann es zu Rötungen und Quaddeln sowie Juckreiz auf den jeweiligen Hautarealen kommen, die durch eine allergische Reaktion hervorgerufen werden.

Nach fünf Minuten wird die Lösung von der Haut abgetupft und nach weiteren 10-15 Minuten erfolgt die Beurteilung der Hautreaktion.

In der Mehrheit aller Fälle geht der Hauttest mit geringen Nebenwirkungen und Risiken einher. In sehr seltenen Fällen kann ein starker, den gesamten Körper betreffender Juckreiz, Atemnot und/oder ein Kreislaufkollaps beobachtet werden.

Desweiteren können bestimmte Medikamente wie Antihistaminika, Schlaf- und Beruhigungsmittel, Kortikosteroide, sowie Immunsuppressiva (das Immunsystem unterdrückende Arzneimittel) das Ergebnis des Hauttests beeinflussen und sollten deshalb im Vorfeld abgesetzt werden. Ebenfalls müssen Reizungen, Entzündungen und Schädigungen im zu testenden Hautareal ausgeschlossen werden, da diese das Ergebnis des Testes beeinflussen könnten.

Weiterhin wird Ihnen Blut abgenommen, welches für die Laboruntersuchung verwendet werden kann.

Unsere Studie beschäftigt sich mit der Tatsache, dass sich vermeintliche Antibiotikaallergien oftmals gar nicht als solche nachweisen lassen, wenn es zur genauen Überprüfung kommt. Die vermeintliche Allergie hat für den Patienten deutliche Nachteile, da der behandelnde Arzt meist schlechter wirksame Medikamente verschreiben muss, die häufig deutliche Nebenwirkungen zur Folge haben.

Mit unserer Studie möchten wir die teilnehmenden Patienten genauestens auf die Allergie testen, sodass wir am Ende eine Aussage über das Vorhandensein der Allergie treffen können. Mit der wissenschaftlichen Studie ist kein kommerzieller Nutzen verbunden, sie erfolgt ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke. Im Rahmen der wissenschaftlichen Studie werden Ihre Daten zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung anonymisiert aufgezeichnet (ohne Namensnennung). Im Falle von Veröffentlichungen der Untersuchungsergebnisse bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet. Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang sichergestellt.

Ihre Bereitschaft als Patient an dieser wissenschaftlichen Studie teilzunehmen, würde uns sehr freuen.

Gleichzeitig möchten wir Sie ausdrücklich darauf hinweisen, dass Ihre Teilnahme

absolut freiwillig ist. Weiterhin gehen Sie keinerlei Verpflichtungen ein und können Ihre Teilnahme jederzeit widerrufen. Ihre Behandlung an unserer Klinik ist selbstverständlich unabhängig von Ihrer Teilnahme und wird davon in keiner Weise beeinflusst.

10.3 Einwilligungserklärung

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM
MAGDEBURG A.Ö.R.**



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



**OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG MEDIZINISCHE
FAKULTÄT UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö. R.**

**UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
UND INTENSIVTHERAPIE
UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR PNEUMOLOGIE**

Einwilligungserklärung

Validität der anamnestischen Angaben auf eine Antibiotikaallergie in der präoperativen Diagnostik

Ich, (Name des Patienten/Probanden in Blockschrift)

..... bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der o.g. Studie aufgeklärt worden und habe die Patienteninformation gelesen und verstanden.

Alle Fragen zur vorgesehenen Studie

„Validität der anamnestischen Angaben auf eine Antibiotikaallergie in der präoperativen Diagnostik“,

welche von der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie sowie der Klinik für Pneumologie durchgeführt wird, wurden von

Herrn/Frau Dr. med. zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin bereit, an der o.g. Studie freiwillig teilzunehmen. Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Weitergabe entsprechend der Patienteninformation einverstanden. Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Eine Ausfertigung des Informationsblatts und einer Kopie der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Mir ist bekannt, dass ich durch meine Teilnahme an der Studie keine materielle Unterstützung bekomme und keinen eigenen Nutzen habe.

Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile erwachsen.

Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung

Ich willige darin ein, dass die Universitätsklinik der Otto-von-Guericke Universität meine personenbezogene Daten sowie Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten im Rahmen und zum Zwecke des o.g. Forschungsvorhabens verarbeiten darf.

Ich willige darin ein, dass im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Krankheitsdaten meiner Person aufgezeichnet, pseudonymisiert verschlüsselt und für die Dauer der o.g. Studie gespeichert werden.

Ich erkläre mich auch mit einem Informationsaustausch zwischen den behandelnden Arzt/Ärztin und dem Studienarzt über die Teilnahme an und die krankheitsbezogenen Ergebnisse der Studie einverstanden.

Im Rahmen der vorstehend beschriebenen Weitergabe von Daten entbinde ich hiermit den/die Studienarzt/-ärztin von seiner/ihrer ärztlichen Schweigepflicht.

Ort, Datum, Stempel und Unterschrift
des Arztes

Ort, Datum und Unterschrift des
Patienten