

Analyse geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Manifestation von
Arzneimittelreaktionen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Diana Fattah
aus Bonn

2009

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. N. Novak
2. Gutachter: Prof. Dr. med. C. Grohé

Tag der Mündlichen Prüfung: 22.10.2009

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität Bonn
Direktor : Prof. Dr. med. Dr. ès sci. Thomas Bieber

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
1	Einleitung	8
1.1	Arzneimittelreaktionen	8
1.2	Epidemiologie der Arzneimittelreaktionen	9
1.3	Pathogenese	10
1.3.1	Immunologische Reaktionen auf Arzneimittel	11
1.3.2	Nichtimmunologische Reaktionen auf Arzneimittel	16
1.4	Diagnostik der Arzneimittelreaktionen	17
1.5	Klinik der Arzneimittelreaktionen	19
1.5.1	Sofortreaktion und pseudoallergische Reaktionen	19
1.5.2	Verzögerte allergische Reaktionen und Spättypreaktionen	19
1.5.3	Bullöse allergische Arzneimittelreaktionen	21
1.5.4	Photoallergische und phototoxische Reaktionen	22
1.6	Ziel der Arbeit	22
2	Patienten und Methoden	23
2.1	Patienten und Datenerhebung im Gesamtkollektiv	23
2.2	Patienten und Datenerhebung im gesonderten Kollektiv	25
2.3	Labordiagnostische Methoden im gesonderten Kollektiv	25
2.4	Statistische Methoden	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Ergebnisse im Gesamtkollektiv	31
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv	31
3.1.2	Prädominanz von Frauen im Gesamtkollektiv	31

3.1.3	Multiple Arzneimittelreaktionen	33
3.1.4	Gesamt-IgE	34
3.1.5	Familienanamnese	34
3.1.6	Soforttyp- und Spättyp-Reaktionen	35
3.1.7	Hautmanifestationen	37
3.1.8	Häufigkeit der Arzneimittelreaktionen	40
3.1.9	Nahrungsmittelallergien	40
3.1.10	Erkrankungen des atopischen Formenkreises	41
3.2	Ergebnisse im gesonderten Kollektiv	43
3.2.1	Alter und Geschlecht	43
3.2.2	Soforttyp- und Spättyp-Reaktionen	43
3.2.3	Gesamt-IgE im Serum	44
3.2.4	Allergenspezifisches IgE im Serum	45
3.2.5	Prick- und Intrakutantestung	46
3.2.6	Lymphozytentransformationstest	47
4	Diskussion	55
5	Zusammenfassung	65
6	Anhang	67
7	Literaturverzeichnis	72
8	Danksagung	74
9	Lebenslauf	75

Abkürzungsverzeichnis

AB:	Antibiotika
ASS:	Acetylsalicylsäure
cpm:	counts per minute
DAP:	Penicillin Allergenic Determinants
ECP:	Eosinophilic Cationic Protein
EEM:	Erythema-exsudativum-multiforme
ic:	intrakutan
KM:	Kontrastmittel
LA:	Lokalanästhetika
LTT:	Lymphozytentransformationstest
MDM:	minor determinant mix
NSAID:	nichtsteroidale Antiphlogistika
OP:	Opiate
PBMC:	peripheral blood mononuclear cells
PMA:	Phorbol-12-Myristat-13-Acetat
pos FA:	positive Familienanamnese
PPL:	benzylpenicilloyl polylysine
RAST:	Radio-Allergo-Sorbent-Test
rSI =	relativer Stimulationsindex
SJS:	Stevens-Johnson-Syndrom
spez:	spezifisches
STW:	Standardabweichung
TEN:	Toxische epidermale Nekrolyse
TT:	Tetanustoxoid

1 Einleitung

1.1 Arzneimittelreaktionen

Arzneimittelreaktionen äußern sich als klinische Symptome nach lokaler Anwendung oder systemischer Gabe eines Arzneimittels, zum Beispiel in Form von Haut- oder Schleimhautveränderungen, die als unerwünschte Nebenwirkung im Sinne einer Unverträglichkeit bei Verabreichung von Arzneimitteln in gebräuchlicher, normalerweise nicht toxischer Dosierung auftreten und vom Ziel der Behandlung abweichen. Meist handelt es sich bei den verabreichten Medikamenten um kleine Moleküle (<1kD), die im Körper verteilt und durch verschiedene Enzymsysteme abgebaut werden. Man unterscheidet die Reaktionen, die auf den pharmakologischen Effekt zurückzuführen sind (pharmakologische Toxizität) von den Überempfindlichkeitsreaktionen, die als Ausdruck einer allergischen Reaktion oder einer pseudoallergischen Reaktion bei Intoleranz (z.B. Urticaria, Erythema multiforme) oder bei Idiosynkrasie ausgelöst werden (4). Dabei kann die Ausprägung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung von harmlos bis lebensbedrohlich reichen (8).

Folgende Klassifikation unterteilt die unterschiedlichen Arzneimittelwirkungen:

- **Typ A** beschreibt vorhersehbare, d.h. auch bei Normalpersonen auftretende Wirkungen. Dieser weitaus häufigste Typ ist pharmakologischer Natur, und daher dosisabhängig. Er beruht auf Umständen wie Wirkungsart der Substanz, Dosierungsfehler, Kumulation im Gewebe, Medikamenteninteraktionen sowie Stimulation oder Inhibition abbauender Enzyme wie bei der Induktion der Cytochrom P450 Leberenzyme durch Barbiturate oder Carbamazepin. In die Gruppe der vorhersehbaren Nebenwirkungen zählt schließlich auch die Verschlechterung mancher präexistenter Krankheiten durch Medikamente.
- **Typ B** beschreibt unvorhersehbare, individuelle Wirkungen. Diese sind entweder nicht oder nur beschränkt dosisabhängig. Sie treten seltener auf, verlaufen jedoch häufiger vehement. Zugrunde liegt meist die Aktivierung von Effektormechanismen, die einerseits auf nichtimmunologischem (Intoleranz,

Idiosynkrasie) oder andererseits auf immunologischem Weg erfolgen kann. Unter Intoleranz im engeren Sinn versteht man Reaktionen, die zwar pharmakologisch vorhersehbar sind, jedoch schon bei niedriger Dosis auftreten (Beispiel: Aspirinintoleranz); idiosynkratische Reaktionen sind qualitativ abnorm. Genetische Dispositionen spielen sowohl bei beiden Reaktionen unabhängig davon, ob sie immunologisch oder nichtimmunologisch bedingt sind, eine besondere Rolle.

- **Typen C und D** sind Wirkungen, die nach langfristiger Behandlung (z.B. Nierenschädigung durch Analgetika) bzw. mit verspätetem Effekt auftreten (z.B. Karzinogenese, Mutagenität) (8).

1.2 Epidemiologie der Arzneimittelreaktionen

Arzneimittelinduzierte Haut- und Schleimhautnebenwirkungen kommen häufig vor. Bei bis zu 5% der Patienten mit Hauterkrankungen sind die Hauterscheinungen durch Arzneimittel hervorgerufen worden. Nach der Mehrzahl der hierzu vorliegenden Daten muss bei 10-25% der hospitalisierten Patienten mit einer unerwünschten Arzneimittelreaktion gerechnet werden. Hiervon weisen 10-15%, also 2-4% aller Patienten, eine unerwünschte Reaktion an der Haut oder den hautnahen Schleimhäuten auf (5). In etwa 10% sind Arzneimittelreaktionen selbst der Vorstellungsgrund. Schwere Reaktionen sind seltener; bis zu 0,3% der Todesfälle von stationären Patienten sollen auf Arzneimittelreaktionen zurückzuführen sein. Nach einer älteren Statistik sterben in den USA jährlich etwa 300 Patienten in Folge einer Penicillinallergie (8). Bei ambulanten Patienten liegt die Rate der kutanen unerwünschten Reaktionen bei etwa 2% (5).

Die Haut ist mit etwa 15% der häufigste Manifestationsort unerwünschter Arzneimittelreaktionen. Manche dieser Reaktionen, wie die Anaphylaxie oder die toxische epidermale Nekrolyse repräsentieren dermatologische Notfallsituationen (8).

5% aller Hautmanifestationen sind polymorphe Exantheme. Die Exanthemdisposition ist nicht-allergischer oder allergischer Natur, häufig auch unklar (19). Für β -Lactam-Antibiotika existieren umfangreiche Daten zur Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelreaktionen. So treten nach verschiedenen Studien in 0,7 bis 8 Prozent aller

Behandlungen allergische Reaktionen, einschließlich der Anaphylaxie durch diese Präparate auf (15). Etwa 75% aller Personen, die über 75 Jahre alt sind, nehmen regelmäßig Arzneimittel zu sich, 25% sogar bis zu 6 verschiedene Wirkstoffe täglich. Dementsprechend liegt die Rate der unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen an der Haut im Alter wesentlich höher. Ursache hierfür sind nicht nur die erhöhte Exposition, sondern auch eine Reihe von Faktoren, die die Pharmakokinetik und –dynamik beeinflussen, wie Veränderungen der Absorption, Verteilung eines Pharmakons im Organismus, Metabolisierung in der Leber und Ausscheidung durch die Nieren (5). Prinzipiell kann jedes Arzneimittel kutane Nebenwirkungen hervorrufen, doch das jeweilige Risiko hierfür ist unterschiedlich hoch. Die Kenntnis dieses Risikos ist wichtig, um im konkreten klinischen Fall das ursächliche Medikament empirisch bestimmen zu können, wenn objektive Tests nicht zur Verfügung stehen (8). Um unerwünschte Arzneimittelreaktionen mit einem ausreichenden Vertrauensbereich zu erfassen, ist bei einer angenommenen Häufigkeit von 1:10000 die Beobachtung von circa 30000 Behandlungen notwendig, die meist vor Zulassung eines Arzneimittels nicht realisierbar ist. Deshalb ist vor allem die klinische Beobachtung und Meldung der Reaktionen an ein zentrales Register von wichtiger Bedeutung (15). In großen Studien werden etwa 40% aller kutanen Arzneimittelreaktionen den Antibiotika und Sulfonamiden zugeschrieben, 30% den nichtsteroidalen Antiphlogistika, 10% den Antiepileptika und Psychopharmaka und der Rest einer langen Liste anderer Medikamente (8).

1.3 Pathogenese

Die Pathogenese von unerwünschten Arzneimittelreaktionen ist vielfältig. Ein Medikament kann eine unerwünschte Wirkung auslösen, die auf einer veränderten Reaktionslage des Patienten beruht. Diese kann einerseits nichtimmunologisch, beispielsweise durch genetische Unterschiede mit andersartiger Metabolisierung eines Arzneimittels oder auch vorübergehend durch Vorerkrankungen verändert sein. Andererseits kann die Immunitätslage des Patienten verändert sein. Das von ihm eingenommene Medikament löst eine Immunantwort aus, die dann zu klinischen Symptomen führt. Bei der Minderzahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen liegen allergische Reaktionen vor, nichtimmunologische Pathomechanismen hingegen überwiegen bei Weitem (5).

1.3.1 Immunologische Reaktionen auf Arzneimittel

Immunologische Arzneireaktionen werden von zahlreichen Faktoren beeinflusst und umfassen die Art der Arzneimittelzufuhr, Eigenschaften des Moleküls, individuelle Metabolisierungsunterschiede, Lebensalter des Patienten und pharmakogenetische Unterschiede (5). Coombs und Gell haben bereits 1963 die Pathophysiologie immunologischer Reaktionen in vier verschiedene Typen (I: anaphylaktisch, II: zytotoxisch, III: Immunkomplex- und IV: zellvermittelt) eingeteilt (11).

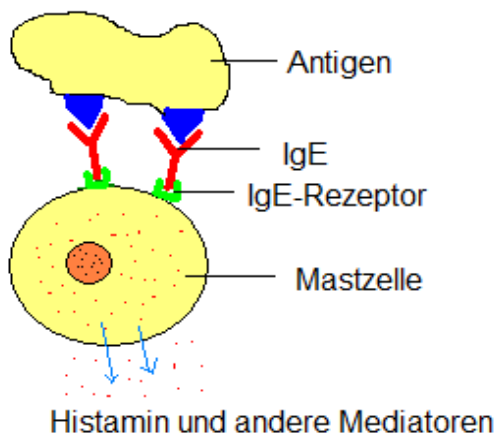


Abbildung 1: Typ 1 der pathogenen Immunreaktionen nach Coombs und Gell. IgE-tragende Mastzellen setzen nach Antigenbindung Mediatoren frei.

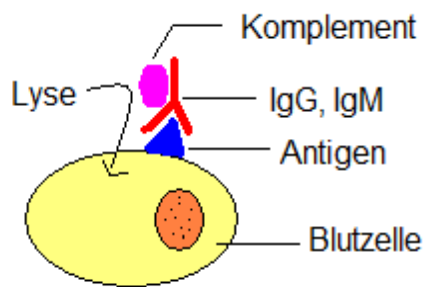


Abbildung 2: Typ 2 der pathogenen Immunreaktionen nach Coombs und Gell. Zellgebundene Antikörper aktivieren Komplement.

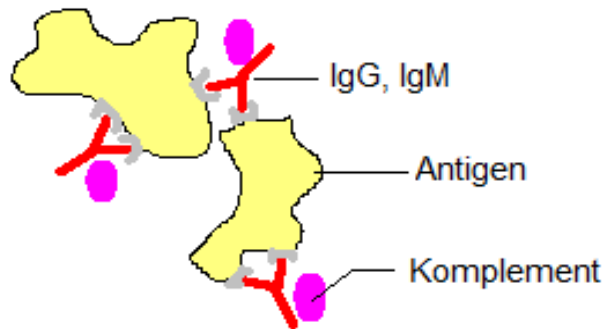


Abbildung 3: Typ 3 der pathogenen Immunreaktionen nach Coombs und Gell. Komplement wird von zirkulierenden oder gewebsständigen Immunkomplexen aktiviert.

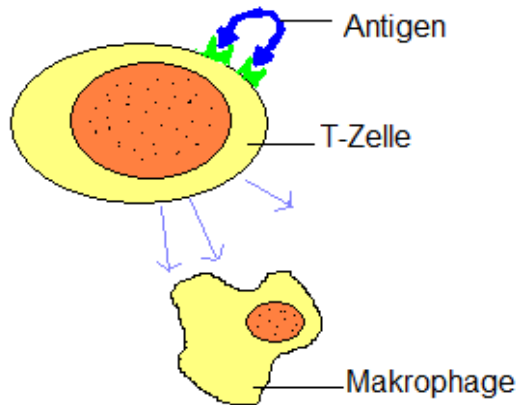


Abbildung 4: Typ 4 der pathogenen Immunreaktionen nach Coombs und Gell. Sensibilisierte T-Lymphozyten sezernieren nach Antigenkontakt Lymphokine.

Quelle Abbildungen 1-4: (die 4 Haupttypen pathogener Immunreaktionen nach Coombs und Gell) adaptiert nach R. Weißbecher, V. Voigtländer, Allergische Krankheiten, Klassifikation pathogener Immunreaktionen, Duale Reihe Dermatologie.

IgE-vermittelte Reaktionen (Typ I nach Coombs und Gell)

Das häufigste und wichtigste Beispiel sind die durch Penicillin ausgelösten Reaktionen (5). Die Sofortreaktion tritt innerhalb von Minuten oder spätestens innerhalb der ersten Stunde nach Verabreichung der letzten Medikamentendosis auf und äußert sich klinisch in Form von Pruritus, Urticaria, Bronchospasmus, Angioödem, Larynxödem bis hin zum anaphylaktischen Schock mit Blutdruckabfall und möglichem letalem Ausgang (5) (2). Verzögerte Reaktionen treten Stunden bis Tage nach der Penicillinzufuhr auf und äußern sich in Form einer Urticaria oder eines Larynxödems. Die verzögerten Reaktionen sind ebenfalls IgE-vermittelt. Die für eine Penicillinallergie verantwortlichen Antigen determinanten werden in Major- und Minordeterminanten unterteilt. Die Majordeterminante ist die Penicilloylgruppe, die Minordeterminanten umfassen

Penicilloate, Penilloate, Penicillamin und Penaldat (5). β -Lactam-Antibiotika können sowohl Soforttyp- als auch verzögerte Reaktionen hervorrufen (2).

Zytotoxische Reaktionen (Typ II nach Coombs und Gell)

Sie sind als Ursache von Schädigungen an verschiedenen Organen wie Nieren, Herz, Lungen, Leber, Muskulatur, peripheren Nerven und Blutzellen bekannt geworden und durch IgG und IgM vermittelt (5).

Immunkomplexvermittelte Reaktionen (Typ III nach Coombs und Gell)

Typ III der Reaktionen nach Gell und Coombs ist durch zirkulierende Immunkomplexe gekennzeichnet, insbesondere verschiedene Formen der Vaskulitiden (z.B. Vasculitis allergica), die gelegentlich durch Arzneimittel ausgelöst werden, die nekrotisierende Vaskulitis, aber auch die Serumkrankheit, Arthritis, Nephritis, Alveolitis, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie und Granulozytose (5) (11).

T-Zell-vermittelte Reaktionen (Typ IV nach Coombs und Gell)

Über den immunologischen Reaktionsweg der zellulären Immunität (T-Lymphozyten-vermittelt) laufen die makulopapulösen Exantheme, das fixe Arzneimittelexanthem, die toxische epidermale Nekrolyse, das allergische Kontaktekzem und andere klinische Reaktionen ab (5) (11). Neuere Untersuchungen sind die Basis für eine weitere Subklassifikation der Spättypreaktion oder Typ IV-Reaktion nach Coombs und Gell. Unterteilt werden die Reaktionen in Typ IVa (T-Helfer-Typ1-Zellen, z.B. Tuberkulinreaktion und Kontaktdermatitis), Typ IVb (T-Helfer-Typ2-Zellen, bei makulopapulösem Exanthem mit Eosinophilie), Typ IVc (zytotoxische T-Zellen, bei Kontaktdermatitis, makulopapulösem Exanthem und bullösem Exanthem), und Typ IVd Reaktionen (CXCL-8/ Granulozyten-Makrophagen-Colony-stimulierender-Faktor produzierende T-Zellen, Neutrophilen-Chemotaxis, bei pustulösen Exanthemen) (12).

Zur Entwicklung einer Immunreaktion gegen Medikamente müssen verschiedene Voraussetzungen gegeben sein: Arzneimittel sind (mit Ausnahme höhermolekularer Substanzen wie Insulin) kleine Moleküle, die selbst nicht antigen sind. Diese kleinen Moleküle werden als „Haptene“ bezeichnet. Wenn sie aber kovalent an Trägerproteine („Carrier“) binden, werden diese Haptene antigen. Bei vielen Substanzen ist die Fähigkeit, eine kovalente Bindung einzugehen, schlecht. Man bezeichnet sie daher als

immunologisch harmlose Substanzen. Bei manchen entstehen erst nach Metabolisierung immunologisch reaktive Spaltprodukte, wie etwa beim schnell zerfallenden Penicillin: Haptenkomplexe werden überwiegend (ca. 90%) durch die Penicilloyl-Gruppe gebildet („major determinant“), der Rest durch andere Derivate wie Penicillamin, Penicilloat etc. („minor determinants“). Beeinflussender Faktor bei der Immunisierung ist vor allem auch die Applikationsart (manche Allergene sensibilisieren stark bei lokaler, hingegen schwach bei systemischer Verabreichung), Begleitfaktoren (UV-Licht bei der Entstehung von Photoallergenen) und entzündliche Begleitkrankheiten. Die immunogene Wirksamkeit eines Medikaments ist nicht gleichbedeutend mit dem Bestehen einer klinischen Allergie. Aufgrund molekularer Verwandtschaft kommen Kreuzsensibilisierungen zwischen Medikamenten zustande und müssen klinisch berücksichtigt werden, wobei der Wirkmechanismus der Medikamente oft verschieden sein kann (8). So ist es theoretisch möglich, dass es zu einer Kreuzreaktion zwischen Penicillinen und Cephalosporinen, sowie Ampicillin, Carbenicillin, Amoxicillin und anderen halbsynthetischen Präparaten kommen kann (8). Allerdings stellt die mögliche Kreuzreaktivität zwischen Penicillinen und Cephalosporinen der neueren Generation heute meist kein klinisches Problem mehr dar. Bei Penicillinallergie kann folglich auf Cephalosporine ausgewichen werden (22).

1.3.2 Nichtimmunologische Reaktionen auf Arzneimittel

Nichtallergische Histaminfreisetzung

Eine Reihe nichtimmunologischer Pathomechanismen gibt es vor allem bei der Urticaria. Hierbei führt die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen zur klinischen Symptomatik wie beispielsweise die direkte Freisetzung von Histamin durch Opiate, d-Tubocurarin und Röntgenkontrastmittel sowie auch die Freisetzung von Leukotrienen durch Hemmung der Zyklooxygenase durch nichtsteroidale antinflammatorische Substanzen (5).

Bei den anaphylaktoiden Reaktionen existieren mehreren verschiedene Mechanismen: direkte Auslösung der Mastzelldegranulation (durch Kontrastmittel oder Kodein bedingt), direkte Komplementaktivierung über den alternativen Weg (ebenfalls bei Kontrastmitteln), Hemmung der Zyklooxygenase durch nichtsteroidale Antiphlogistika oder auch des Kinin-Abbaus durch ACE-Hemmer. Diese Veränderungen im

Bradykininstoffwechsel werden ursächlich bei den Angioödemen durch ACE-Hemmer vermutet (5).

1.4 Diagnostik der Arzneimittelreaktionen

Die Diagnostik der Arzneimittelreaktionen stellt eine große Herausforderung dar, da eine hohe Anzahl von verschiedenen Medikamenten immunvermittelte Krankheiten hervorrufen können, deren Pathomechanismen jeweils unterschiedlich sind (18). Wichtig ist bei Reaktionen, die durch Arzneimittel hervorgerufen wurden, dass vorhandene Hautsymptome nicht nur klassifiziert, diagnostiziert und behandelt werden, sondern auch, dass sich derartige Reaktionen nicht wiederholen. Dazu gehört neben der Identifizierung des auslösenden Arzneimittels das Ausstellen eines Allergiepasses zum Schutz des Patienten vor einer erneuten Exposition sowie ggf. die Meldung an die zuständigen Behörden. So wird es möglich, den Erfahrungsstand in Bezug auf das auslösende Medikament und damit die Arzneimittelsicherheit zu verbessern. Das diagnostische Vorgehen umfasst eine eingehende Krankheitsanamnese, die Erhebung des klinischen Befundes von Haut- und Allgemeinreaktionen, eine genaue Arzneimittelanamnese und das Heranziehen von Informationen über die bisherigen Erfahrungen mit dem fraglichen Medikament. In manchen Krankheitsfällen sind je nach Erfordernissen zusätzliche Informationen durch Karenzversuch, Laboruntersuchungen, Testungen sowie diagnostische Provokation nötig. Zunächst ist die Anamnese zu erheben. Angaben über den Beginn der Hautsymptomatik und deren bisherigen Verlauf sind wichtig, ebenso Angaben darüber, ob die vorhandenen Symptome bereits früher einmal aufgetreten sind (5), und ob Triggerfaktoren vorhanden waren wie ein begleitender Infekt, Ausübung von Sport kurz vor Einnahme des Medikaments, Stress oder übermäßige körperliche Anstrengung, oder ob verdächtige Nahrungsmittel verzehrt worden sind. Bei der Erhebung des klinischen Befunds ist zu klären, ob es sich um eine Hautreaktion handelt, die durch Arzneimittel ausgelöst oder exazerbiert sein könnte, oder ob die vorliegende Symptomatik nicht auch durch eine andere Ursache entstanden sein kann, beispielsweise durch eine nicht medikamentöse Exazerbation einer ebenfalls vorliegenden Hautkrankheit (5). Bei der spezifischeren Arzneimittelanamnese ist eine Auflistung aller Arzneimittel des Patienten, deren Einnahmebeginn und deren Relation zum Beginn der Hautsymptomatik unabdingbar. Anamnestisch ist festzustellen, ob der

Patient nur ein oder mehrere Arzneimittel erhalten hat, oder ob der zeitliche Abstand zwischen Beginn der Medikation und Beginn der Hautsymptomatik passend für eine Auslösung der vorhandenen klinischen Reaktionsform durch das gegebene Medikament ist. Das Zeitfenster vom Medikationsbeginn bis zum Beginn der klinischen Symptomatik ist für jede Hauterscheinung spezifisch. Bedeutsam ist auch, ob es bei dem Patienten frühere gleichartige Reaktionen gab, die auf das verdächtige oder ein verwandtes Medikament zurückzuführen waren (5). Die größte Wahrscheinlichkeit des auslösenden Arzneimittels liegt bei dem Medikament, das in den letzten zwei Wochen vor Beginn der Symptomatik das erste Mal eingenommen wurde und oftmals einige Tage vorher gut vertragen wurde (15). Bisherige Erfahrungen mit dem Arzneimittel werden herangezogen, und es ist zu klären, wie häufig das in Frage kommende Medikament bisher bei allen damit behandelten Patienten eine solche Hautreaktion verursacht hat. Einige Arzneimittel lösen häufig bestimmte unerwünschte Hautreaktionen aus, andere seltener. Verschiedene Antibiotika, vor allem die Penicilline Ampicillin und Amoxicillin, zeigen eine hohe Häufigkeit von Arzneimittlexanthemen nach ihrer Einnahme, ebenso das Antiepileptikum Carbamazepin, sowie Goldsalze und Allopurinol. Eine mittlere Häufigkeit zeigt sich bei Cephalosporinen, Tetrazyklinen und Streptomycin, bei nichtsteroidalen Analgetika und Antiphlogistika, Phenytoinderivaten sowie bei Isoniazid. Erythromycin, Barbiturate und Benzodiazepine lösen weniger häufig Arzneimittlexantheme aus. Handelt es sich also um ein Medikament, das nach den vorliegenden Daten häufig die vorhandene Reaktion ausgelöst hat, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass dies auch im vorliegenden Fall zutrifft (5).

Mittels eines Karenzversuches wird geklärt, ob sich die Hautreaktion nach Absetzen des Arzneimittels zurückbildet. Dies spricht mit einigen Einschränkungen (gerade bei den makulopapulösen Exanthemen) dafür, dass das betreffende Medikament auch der Auslöser war (5). Auf die entsprechenden diagnostischen Testmethoden wird im Material und Methoden Teil näher eingegangen.

1.5 Klinik der Arzneimittelreaktionen

1.5.1 Sofortreaktion und pseudoallergische Reaktionen

Die Symptome einer allergischen Sofortreaktion sind Urticaria, Angioödem, Asthma, Rhinitis, Anaphylaxie und im schwersten Fall der anaphylaktische Schock. Bei diesen Krankheitsbildern sind Mastzellen und basophile Zellen pathophysiologisch bedeutungsvoll. Sie verfügen über hochaffine IgE-Rezeptoren, und nach Bridging (Bindung des Antigens an mindestens zwei benachbarte IgE-Moleküle) setzen sie Entzündungsmediatoren wie Histamin, Arachidonsäurederivate, Zytokine und entzündungsfördernde Proteasen frei. β -Lactam-Antibiotika lösen diese Reaktionen besonders häufig aus, außerdem Pyrazolone, Sulfonamide und artfremde Eiweiße. Aber auch ohne vorhergehende Sensibilisierung und Beteiligung von spezifischem IgE können anaphylaktoide Reaktionen zu den gleichen Erkrankungen führen. Diese Reaktionen sind pseudoallergische Reaktionen, bei denen die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Mastzellen und Basophilen durch toxische und pharmakologische Wirkungen erfolgt. Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) lösen bei Patienten mit Analgetika-Intoleranz solche pseudoallergischen Reaktionen aus und führen zu einer erhöhten Leukotrienderivatbildung. Ein ebenfalls bekanntes Beispiel sind die Angiotensin-Converting-Enzyme- (ACE) Hemmer, die pseudoallergische Angioödeme auslösen. Ihr Mechanismus beruht neben der Hemmung des Angiotensinsystems auf der Inaktivierung des für Entzündungsreaktionen bedeutsamen Bradykinins und der Substanz P. So sind auch diese Reaktionen an die pharmakologische Eigenwirkung der Substanz gebunden und lassen sich nur durch ein Ausweichen auf Präparate mit anderem Wirkmechanismus vermeiden.

1.5.2 Verzögerte allergische Reaktionen und Spättypreaktionen

Die verzögerten allergischen Reaktionen treten mehrere Stunden nach Einnahme des entsprechenden Medikaments auf. Sie können sich an der Haut als Purpura, Vasculitis oder Erythema nodosum, einer Sonderform der Vasculitis manifestieren. Der zugrundeliegende Pathomechanismus beruht auf Komplexbildung zwischen Antikörper und sensibilisierendem Antigen mit folgender Komplementaktivierung oder Bindung

eines Antikörpers und des Allergens an Zellen mit folgender zytotoxischer Einwirkung (15).

Vasculitis allergica

Die Grundeffloreszenz der Vasculitis ist die Petechie, die sich bevorzugt an den Unterschenkelstreckseiten, bei ausgedehntem Befall auch an Oberschenkel und Aufliegstellen des Rumpfes lokalisiert. Es zeigt sich ein kleinfleckiges, durch Glasspateldruck nicht wegdrückbares schmerzhaftes und flach erhabenes Erythem (11).

Purpura chronica progressiva

Die Purpura stellt eine Gruppe von Krankheiten mit gemeinsamen klinisch-morphologischen, mikro- und makroskopischen Eigenschaften dar. Vorwiegend an den Beinen zeigen sich umschriebene stecknadelkopf- bis zu mehreren Zentimetern große Einzelherde, die durch punktförmige Einblutungen zunächst hellrot, im weiteren Verlauf ockergelb bis dunkelbraun durch Ablagerungen von Hämosiderin erscheinen (11).

Erythema nodosum

Klinisch zeigen sich zunächst Prodromi wie Fieber, Gelenkbeschwerden oder seltener gastrointestinale Beschwerden, danach treten akut subkutane, äußerst druckschmerzhaft hochrote und unscharf begrenzte Knoten auf, die symmetrisch an den Unterschenkelstreckseiten lokalisiert sind. Seltener finden sich die Knoten von teigiger Konsistenz auch an Oberschenkeln und Unterarmstreckseiten (11).

Makulopapulöse Arzneimittellexantheme

In etwa 60% aller kutanen Arzneimittelreaktionen tritt das Arzneimittellexanthem auf. Somit ist es die häufigste durch Medikamente ausgelöste Hauterkrankung. Der Nachweis des entsprechenden Medikaments mittels allergenspezifischer T-Lymphozyten spricht für eine allergische Spättyp-Reaktion als pathophysiologischem Hintergrund (15). Im Allgemeinen treten arzneimittelinduzierte Exantheme innerhalb von 7-14 Tagen nach Sensibilisierung und innerhalb von 1-3 Tagen bei bereits sensibilisierten Patienten auf und gehen etwa 1-2 Wochen nach Absetzen des Medikaments wieder zurück (12).

1.5.3 Bullöse allergische Arzneimittelreaktionen

Fixes Arzneimittlexanthem

Bei der fixen Arzneimittelreaktion handelt es sich um ein meist akral lokalisiertes, nummuläres Erythem mit zentralem Bläschen oder zentraler Blase. Bei Reexposition kann es gelegentlich zu einer generalisierten fixen Arzneimittelreaktion mit über das gesamte Integument verteilten multiplen Reaktionen kommen, und einem Lyell-Syndrom ähnlich werden. Unter Hinterlassung einer postinflammatorischen Hyperpigmentierung bildet sich die Reaktion meistens schnell zurück. Der Pathomechanismus dieser Reaktion ist noch unklar, häufiger Auslöser ist die Kombination von Sulfamethoxazol und Trimethoprim.

Erythema-exsudativum-multiforme-artige Arzneimittelreaktion

Einige Arzneimittlexantheme weisen Effloreszenzen auf, die denen des Erythema exsudative multiforme (EEM), einer durch Herpes-Viren bedingten Reaktion, ähneln. Von einem EEM major wird bei gleichzeitiger Beteiligung der Schleimhäute gesprochen.

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)

Bei dieser Erkrankung stehen die erosiven Schleimhautläsionen im Vordergrund. Die Hautoberfläche hingegen ist zu weniger als zehn Prozent betroffen. Zunächst bilden sich purpuriforme Maculae, die bei Konfluenz ein positives Nikolsky-Zeichen zeigen.

Wenn 10 bis 30% der Körperoberfläche betroffen sind, handelt es sich um die SJS-TEN, eine Übergangsform zur toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN).

Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)

Diese zu den gefährlichsten und nicht selten zum Tode führenden bullösen Arzneimittelreaktionen gehörende Erkrankung wird in zwei Formen unterteilt. Bei der ersten Form sind mindestens zwei Schleimhautareale und über 30% der Körperoberfläche betroffen. Es bildet sich zunächst ein Erythem, das zumeist schmerzhaft ist und sich über Tage bis zur Blasenbildung steigert. Hinzukommen können Fieber und Eosinophilie. Bei der zweiten Form erfolgt eine plötzliche Lösung großer Hautflächen, was sehr schmerzhaft ist und häufig zum Tod des Patienten führt. T-Lymphozyten spielen hier die zentrale Rolle in der Auslösung der Nekrolyse und Blasenbildung (15) (12).

1.5.4 Photoallergische und phototoxische Reaktionen

Sie entstehen durch Wechselwirkungen zwischen dem entsprechenden Medikament oder eines dessen Metaboliten mit UV-Strahlen. Klinisch erkennt man sie durch ihre Lokalisation an lichtexponierten Arealen (15). Sie manifestieren sich nach wenigen Stunden und häufig tritt starker Juckreiz mit Bildung von Papeln, Papulovesikeln und seltener auch Blasen auf (11). Vor allem langwelliges UVA, das bevorzugt in Solarien emittiert wird, löst diese teilweise bis zur Erythrodermie gehenden Reaktionen aus, und sollte daher besonders im Zusammenhang mit Tetrazyklinen, Sulfonamiden, Chinolonen und NSAID vermieden werden (15).

1.6 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zunächst eine retrospektive Analyse der Patienten, die wegen des Auftretens einer Arzneimittelreaktion im Zeitraum von 2005-2007 an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie des UKB vorstellig waren, vorzunehmen. Da sich hier eine starke Prädominanz des weiblichen Geschlechts in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens von Arzneimittelreaktionen bei fast allen untersuchten Arzneimittelgruppen zeigte, war ein weiteres Teilziel, die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Manifestation allergischer Reaktionen näher zu untersuchen. Dabei sollte neben den Soforttyp-Reaktionen insbesondere den T-Zell-vermittelten Spättyp-Reaktionen Beachtung geschenkt und diese anhand von Lymphozytentransformationstests (LTT) in An- und Abwesenheit des weiblichen Geschlechtshormons Estrogen untersucht werden. Herausgearbeitet werden sollte, ob Estrogen einen die Proliferation allergen-spezifischer T-Zellen fördernden Einfluss ausübt.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten und Datenerhebung im Gesamtkollektiv

Die vorliegenden Daten wurden anhand von insgesamt 250 Patienten im Alter von 10 bis 86 Jahren, die in den Jahren 2005 bis 2007 aufgrund einer Arzneimittelreaktion an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn vorstellig wurden, erhoben. 11 der Patienten sowie 12 gesunde Kontrollpersonen stellten sich im Rahmen der Erhebung in der Zeit vom Januar 2008 bis Februar 2008 zu einer Befragung sowie einer Prick- und Intrakutantestung und zur Entnahme von Heparin-Blut, EDTA Blut und Serum erneut zu einer weiteren diagnostischen Testung und Verifizierung der Anamnese in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie vor. Ein entsprechender Ethik-Antrag war zuvor von der Ethik-Kommission der Universität Bonn für die Arbeit genehmigt worden. Die folgende Abbildung 5 beschreibt das Vorgehen zur Gewinnung der Patientendaten und der Untersuchungsergebnisse:

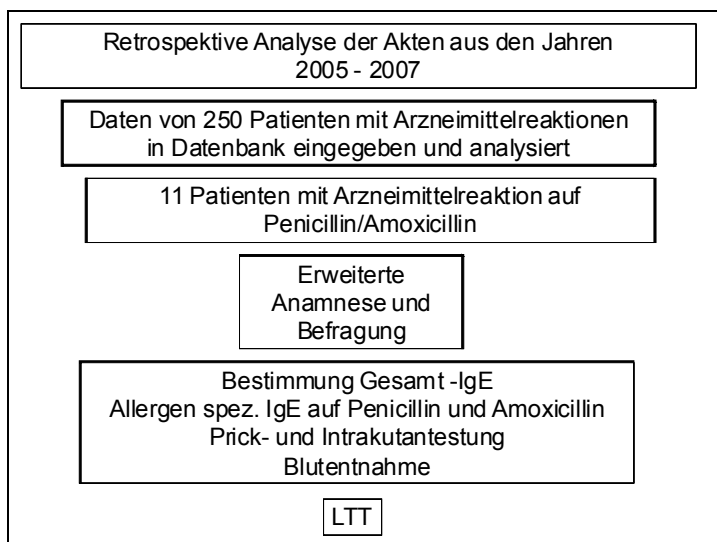


Abbildung 5: Gewinnung der Patientendaten und der Untersuchungsergebnisse;
LTT = Lymphozytentransformationstest, spez. = spezifisches

Die Daten der 250 Patienten wurden hinsichtlich folgender 29 verschiedener Kriterien erhoben und in eine umfangreiche Excel Tabelle aufgenommen und statistisch ausgewertet:

- Alter
- Geschlecht
- Art der Reaktion
- Hautbefund
- Betroffenes Areal
- Verteilung
- Vorliegen eines fixen toxischen Arzneimittelexanthems
- Wirkstoff
- Handelsname
- Wirkstoffgruppe
- Dauer bis zur Reaktion
- Anzahl der Episoden
- Ergebnis des Pricktests
- Ergebnis der RAST Untersuchung
- Ergebnis des Epikutantests
- Ergebnis der Provokationstestung
- Andere Tests
- Akute Therapie
- Langfristige Therapie
- Familienanamnese
- Gesamt-IgE im Serum
- Tryptase im Serum
- ECP (Eosinophilic Cationic Protein) im Serum
- Bestehen einer Allergischen Rhinitis
- Bestehen eines Asthma bronchiale
- Bestehen einer Atopischen Dermatitis
- Bestehen von Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- Bestehen von Intoleranzen
- Vorliegen einer Anaphylaxie

2.2 Patienten und Datenerhebung im gesonderten Kollektiv

Es wurden 11 Patienten mit einer Reaktion auf β -Lactam-Antibiotika erneut einbestellt, wobei 9 der 11 Patienten eine Reaktion auf Penicillin und 2 der 11 Patienten eine Reaktion auf Amoxicillin gezeigt hatten. 6 (54,6%) der Patienten zeigten eine Soforttyp-Reaktion und 5 (45,6%) der Patienten eine Spättyp-Reaktion. Bei den Patienten mit einer Reaktion auf Amoxicillin zeigte sich 1 (50%) Soforttyp-Reaktion, die 4 Jahre zurücklag, und 1 (50%) Spättyp-Reaktion, die sich 2 Jahre vor der Testung ereignete. Von den 9 Patienten mit einer Reaktion auf Penicillin hatten 5 (55,6%) eine Soforttyp-Reaktion und 4 (44,4%) zeigten eine Spättyp-Reaktion. Das Zurückliegen der Reaktionen auf Penicillin bei Testung war unterschiedlich lang. 1 Patient hatte ein Jahr vor der Testung reagiert, 1 Patient reagierte 4 Jahre vor der Testung auf Penicillin, bei 7 Patienten lag die Reaktion mehr als 10 Jahre zurück. Anhand des im Anhang dargestellten Anamnesebogens konnten weitere detaillierte Informationen bezüglich der Arzneimittelreaktion gewonnen werden. Weiterhin wurden bei jedem Patienten eine Pricktestung sowie eine Intrakutantestung mit DAP (Penicillin Allergenic Determinants) durchgeführt. Eine Entnahme von Heparin-Blut (36ml) und Serum (18ml) erfolgte zur Durchführung des Lymphozytentransformationstest. Außerdem wurde Serum zur immunologischen Bestimmung des Gesamt-IgE in kU/l sowie zur Bestimmung des Anteils des spezifischen IgE am Gesamt-IgE mittels des CAP RAST Verfahrens mit Hilfe des Immulite der Siemens AG, Bad Nauheim, Deutschland analysiert.

2.3 Labordiagnostische Methoden im gesonderten Kollektiv

Nachweis spezifischer, gegen Arzneimittel gerichteter IgE-Antikörper

Bei Verdacht auf eine Penicillinallergie eignet sich die allergologische Stufendiagnostik, zu deren Beginn nach der Anamnese zunächst in vitro Tests zur Messung des spezifischen IgE stehen, darauf folgen Hauttests (Prick-, Intrakutan, Epikutantest), an letzter Stelle steht die orale Exposition (22). Ein gut geeigneter und für den Patienten ungefährlicher in vitro Test zum Nachweis von arzneimittelspezifischem IgE ist der Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST). In erster Linie wird er zum Nachweis der Penicillinallergie eingesetzt, wobei benzylpenicilloylspezifisches IgE bestimmt wird. Zum Nachweis der Minordeterminanten steht kein RAST zur Verfügung, hier kann nur der

Hauttest eingesetzt werden. Da ein Teil der anaphylaktischen Reaktionen durch Minordeterminanten vermittelt wird, ist der Hauttest zusätzlich zum RAST bei der Diagnostik der Penicillinallergie bedeutsam (5). Als Hauttest zum Nachweis spezifischer IgE-Antikörper eignen sich der Prick- und der Intrakutantest. Ihre Durchführung mit Sofortablesung nach 20 Minuten ermöglicht es, eine IgE-vermittelte Soforttyp-Reaktion zu erfassen (22). Aber auch die Spätablesung des Pricktests und des Intrakutantests nach 24 Stunden ist möglich (23). Für die Penicillinallergie sind diese Tests ein standardisiertes Verfahren. Eine Hauttestung ist mit Benzylpenicilloyl, das mit Polylysin konjugiert ist, möglich, wodurch die Reaktion auf Majordeterminanten des Penicillins nachgewiesen wird. Die Reaktion auf Minordeterminanten wird im Hauttest mit einer Mischung von Penilloat und Penicilloat nachgewiesen. (Minordeterminantenmischung) (5).

Das Gesamt-IgE ist die Gesamtmenge allergenspezifischer Antikörper im Blut. Ein Gesamt-IgE bis 100kU/l ist bei Erwachsenen normal, Werte >100kU/l können auf eine allergische Sensibilisierung hinweisen. Ein weiterer in vitro Test zur Testung der Soforttypreaktivität stellt der Flow-CAST, auch Basophilenaktivierungstest genannt, dar. Verschiedene Allergene unter anderem auch Medikamente wie Anästhetika, Analgetika und Antibiotika können getestet werden. Dabei kann es sich sowohl um IgE-vermittelte als auch um nicht IgE-vermittelte Reaktionen handeln. Der Test misst anhand der Expression des Oberflächenmarkers CD63 auf basophilen Leukozyten deren Aktivierungsgrad. Die Messung erfolgt durchflusszytometrisch, nachdem patienteneigene basophile Leukozyten in einem in vitro Testansatz mit dem zu untersuchenden Allergen inkubiert wurden. Vorteile des Flow-CAST gegenüber der Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper im RAST liegen in der Erfassung der aktuellen individuellen Reaktionslage des Allergikers, welche nicht unbedingt mit dem Vorhandensein von erhöhtem spezifischen IgE im Serum korrelieren muss (14).

Der Anteil des jeweiligen allergen-spezifischen IgE am Gesamt-IgE wird in sogenannten CAP-RAST Klassen angegeben, diese werden in die Klassen 0 bis 6 unterteilt, wobei die in Tabelle 1 dargestellten Einheiten gelten.

CAP RAST Klasse	kU/l
0	0,00 – 0,34
1	0,35 – 0,69
2	0,70 – 3,49
3	3,50 – 17,49
4	17,50 – 52,49
5	52,50 – 99,99
6	>/= 100

Tabelle 1: Einteilung der CAP-RAST-Klassen, die den Anteil des jeweiligen allergen-spezifischen IgE am Gesamt-IgE angeben.

Mittels des RAST wurde die anteilmäßige Verteilung des Gesamt IgE auf die folgenden 4 spezifischen IgE Werte untersucht: Penicilloyl G, Penicilloyl V, Ampicillin und Amoxicillin.

Epikutantest

Der epikutane Lappchentest (Patchtest) auf Medikamente wird zur Abklärung einer Spättyp-Reaktion angewandt. Die Testsubstanzen werden in Vaseline oder Aqua dest. eingearbeitet und auf den erscheinungsfreien Rücken aufgeklebt. Die erste Ablesung erfolgt nach 48 Stunden, ist aber auch bereits nach 24 Stunden möglich. Obligat ist die zweite Ablesung nach 72 Stunden. Bei verschiedenen Testsubstanzen wie auch Antibiotika können auch noch nach mehreren Tagen Spätablesungen erforderlich sein (11).

Provokationstest

Die Reexposition als diagnostische Maßnahme sollte erst dann durchgeführt werden, wenn mit anderen Testmethoden keine sichere Diagnose gestellt werden konnte. Es handelt sich um eine zuverlässige Testmethode, die aber mit Risiken für den Patienten verbunden ist, da die Substanz auf die vermutlich eine Reaktion stattgefunden hat, in aufsteigenden Dosen in Abwechslung mit einem Placebo verabreicht wird (5). Sie gilt zwar als Goldstandard der Allergiediagnostik, ist aber potentiell gefährdend für den Patienten (15). Daher erfolgt die Durchführung und Bewertung nach internationalen Richtlinien. Die Reaktion nach Reexposition kann im Vergleich zur Vorreaktion mit gleich

starkem Ausmaß, abgeschwächt oder verstärkt auftreten. Für diese Unterschiede sind zahlreiche Regulationsmechanismen des Organismus verantwortlich, so beispielsweise Veränderungen im Immunstatus. Die medikamentöse diagnostische Provokation sollte in einer Klinik erfolgen, in der die erforderliche Überwachung des Patienten gewährleistet und bei schweren Reaktionen sofortige Intervention möglich ist. In jedem individuellen Fall müssen die Gefahren, die für den Patienten durch eine solche Reexposition entstehen, auch mit eventuell daraus resultierenden Folgen und therapeutischen Konsequenzen mit dem zu erwartenden Informationsgewinn sorgfältig abgewogen werden (5).

Prick- und Intrakutantestung

Zusätzlich wurde ein Haut-Pricktest mit der major Determinanten Benzylpenicilloyl polylysine (PPL) gemischt in 20mg Mannitol Puffer bei einer Konzentration von 0.04mg/ml sowie mit der minor Determinanten Mischung (MDM), die Natrium Benzylpenicillin (0.5mg/ml) Disodium Benzylpenicilloat (0.5mg/ml) und Benzylpenicilloic Acid (0.5mg/ml) enthielt, in Mannitol Puffer der Firma Diater (Madrid, Spanien) durchgeführt. Histamin sowie NaCl wurden als Positiv- bzw. Negativkontrolle verwendet. Im Anschluss an die Pricktestung wurde eine intrakutane Testung mit PPL und MDM in den oben genannten Konzentrationen für 20 min durchgeführt. Eine Reaktion wurde sowohl bei Prick- als auch bei Intrakutantestung als positiv gewertet, wenn der Durchmesser der Quaddel größer als 3mm war.

Lymphozytentransformationstest

Der Lymphozytentransformationstest (LTT) ist ein in vitro Test, der die Proliferation von T-Zellen misst, nachdem diese mit dem entsprechenden Medikament inkubiert wurden, das eine vorhergehende Sensibilisierung und somit eine in vivo Reaktion hervorgerufen hat (18). Die arzneimittelspezifische T-Zell-Proliferation wird nach fünf bis sieben Tagen durch den Einbau von ³H-Thymidin gemessen (15). Dieses Konzept wurde durch die Feststellung bestätigt, dass Arzneimittel direkt mit dem T-Zell-Rezeptor interagieren können, ohne dass vorher eine Metabolisierung oder eine Proteinbindung stattgefunden hat. Für den Test ergeben sich verschiedene Vor- und Nachteile. Der größte Vorteil ist die Anwendbarkeit auf viele verschiedene Arzneimittel, denen unterschiedliche Immunreaktionen zugrunde liegen, bei denen fast immer T-Zell-Mechanismen mit involviert sind. Die Testbedingungen bei Anwendung auf verschiedene Medikamente

bleiben gleich, und da es sich um einen in vitro Test handelt, ist er ungefährlich für den Patienten. Eine Schwierigkeit stellt die Übertragbarkeit von einer in vitro Reaktion auf die klinische Situation dar. Da der Test technisch sehr anspruchsvoll ist, bleibt seine Durchführung spezialisierten Labors vorbehalten, die eine große Erfahrung für derart aufwendige Tests aufweisen können. Auch ist ein entsprechendes teures Equipment notwendig.

Die Sensibilität des Tests liegt beispielsweise für Arzneimittelreaktionen auf β -Lactam-Antibiotika im Bereich von 60-70%, und liegt somit höher als die für andere Tests für unerwünschte Medikamentenwirkungen (18). Ein weiterer Vorteil des Tests ist die Anwendbarkeit und positive Reaktivität sowohl bei Soforttyp- als auch bei Spättyp-Reaktionen. In einer Studie zeigte sich der LTT in 77,5% positiv bei Patienten, die eine Reaktion vom Soforttyp hatten, in 36,8% war der Test positiv bei Patienten mit Spättyp-Reaktionen. Die Sensitivität des Tests lag in dieser Studie insgesamt bei 62%, bei separater Analyse lag sie bei 64,5% bei Soforttypreaktivität und mit 57,9% etwas niedriger bei Spättypreaktivität. Die Spezifität betrug 92,8% (13).

Die Durchführung des Tests erfolgte, indem humane PBMC aus heparinisiertem Blut über eine Dichtegradientenzentrifugation isoliert wurden. Das Blut wurde zunächst in Phosphate Buffer Saline (PBS) verdünnt und 25ml dieser Verdünnung wurde über 15ml Lymphoprep (Progen, Heidelberg, Deutschland) geschichtet. Die PBMC wurden nach Dichtegradientenzentrifugation (Dauer: 20min bei 900g und Raumtemperatur) aus der Interphase isoliert und 3x in PBS gewaschen. Anschließend wurden die Zellen gezählt und in RPMI 1640 (Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland) welches 1% L-Glutamin (Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland) und 1% Mercaptoethanol (Sigma, Aldrich, München, Deutschland) sowie 5% steriles autologes Patientenserum enthielt in einer Konzentration von 1Mio/ml PBMC aufgenommen. Die Zellen wurden auf U-Bottom 96-Well Platten (Costar, Cambridge, USA) in einem Volumen von 200 μ l pro Well in Triplikaten kultiviert. Die Zellen wurden entweder ohne weitere Zusätze als Negativkontrolle oder mit Phytohaemagglutinin (PMA) (Sigma) in einer Konzentration von 10 μ g/ml und Tetanustoxin in einer Konzentration von 50 μ g/ml (Chiron Behring, Marburg, Deutschland) als Positivkontrolle inkubiert. Penicillin G potassium salt (Sigma) wurde gelöst, steril filtriert und in den Konzentrationen 0.004mg/ml, 0.02mg/ml, 0.2mg/ml, 0.5mg/ml sowie 2.5mg/ml zugegeben. Zudem wurde zusätzlich β -Estradiol (Sigma) gelöst, steril filtriert und in einer Konzentration von 10⁻⁸M für 1 Stunde zu den

Zellen gegeben und dann Penicillin G in den oben genannten Konzentrationen dazu pipettiert. Im Anschluss wurden die Zellen für insgesamt 96 Stunden im Brutschrank inkubiert. Für die letzten 18 Stunden wurde zur radioaktiven Markierung $0.6\mu\text{Ci } ^3\text{H}$ -thymidine (Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, UK) zugegeben. Die Zellen wurden dann für 24 Stunden bei -20°C eingefroren und mit einem Harvester (Packard Instrument Company, Downers Grove, IL, USA) geerntet. Die inkorporierte Radioaktivität gilt als quantitativer Parameter, der das Ausmaß der T-Zellproliferation wiedergibt. Diese wurde mit einem Szintillations-Counter (1450 MicroBeta Trilux, Wallac, Shelton, USA) in Form von Counts pro Minute (cpm) gemessen. Der Stimulationsindex (SI) gibt die Ratio des Mittelwertes der cpm Werte eines Triplikates der gleichen Bedingung wieder. Ein SI zwischen 1.5-2.0 (cut-off) wird in der internationalen Literatur als positives Ergebnis zum Nachweis der Proliferation spezifischer T-Zellen angesehen (3).

2.4 Statistische Methoden

Die ermittelten Daten wurden in Excel-Tabellen eingegeben. Mit Hilfe dieses Programms sowie des Statistikprogramms SPSS in der Version 17.0 erfolgte die Berechnung von Mittelwerten, Medianen, Minima, Maxima und Rängen. Außerdem wurden damit Tabellen und Diagramme erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse im Gesamtkollektiv

3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv umfasste insgesamt 250 Patienten mit Arzneimittelreaktionen. Von diesen 250 Personen waren 55 (22%) männlichen Geschlechts und 195 (78%) weiblichen Geschlechts. Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich die Patienten in einem Lebensalter von 13 bis 79 Jahren. Das Lebensalter betrug im Mittel 50,3 Jahre, der Median lag bei 51 Jahren.

3.1.2 Prädominanz von Frauen im Gesamtkollektiv

Es zeigte sich im Gesamtkollektiv eine starke Prädominanz von Frauen, die in allen Medikamentengruppen zu finden war. Der Anteil der Frauen an den Arzneimittelreaktionen betrug bei jeder der Gruppen über 70%. Bei den Opiaten war der Anteil der reagierenden Frauen 89,5%, bei Reaktionen auf Heparine betrug er 87,5%, bei ASS 85,7% und bei Penicillinen waren 79% der Patienten mit einer Arzneimittelreaktion weiblichen Geschlechts. Eine Übersicht über die gesamte Geschlechterverteilung gibt Abb. 6. Die Verteilung in den verschiedenen Substanzklassen ist in Tabelle 2 aufgeführt.

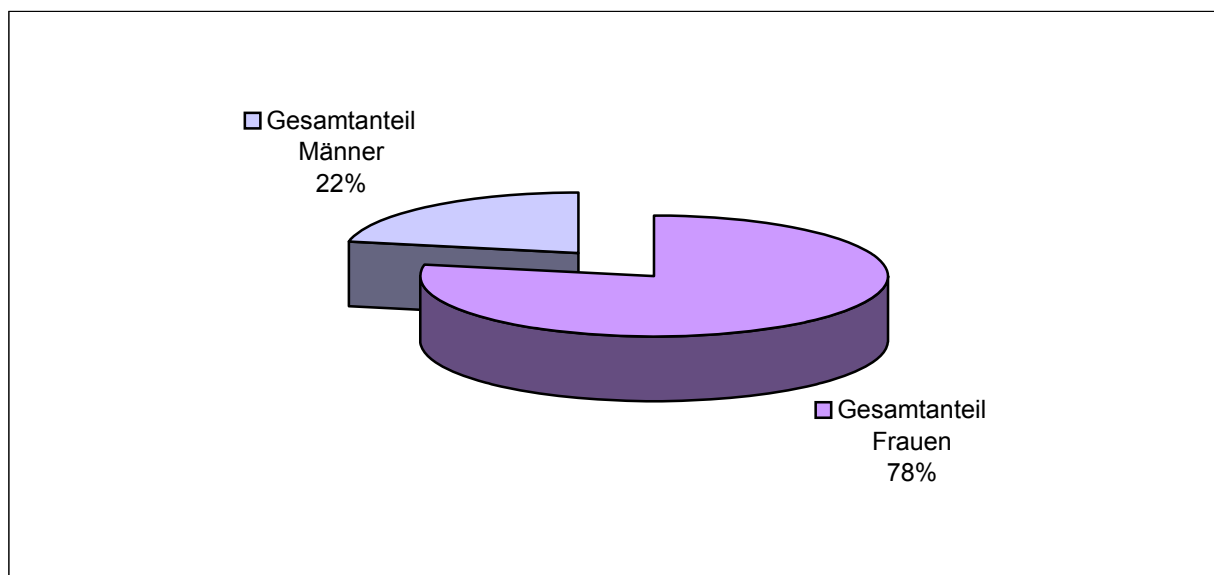


Abbildung 6: Geschlechterverteilung der Patienten mit einer Arzneimittelreaktion im ausgewerteten Gesamtkollektiv.

Arzneimittel	Anzahl der Reaktionen	Anteil Frauen	Anteil Männer
NSAID	100	77%	23%
ASS	42	85,7%	14,3%
Antibiotika	144	78,5%	21,5%
Penicilline	100	79%	21%
andere AB	77	77,9%	22,1%
LA	42	78,6%	21,4%
OP	19	89,5%	10,5%
KM	14	71,4%	28,6%
Antidepressiva	2	100%	0%
Heparine	8	87,5%	12,5%
Narkosezwischenfälle	7	100%	0%
sonstige	64	90,6%	9,4%

Tabelle 2: Verteilung in den verschiedenen Substanzklassen mit Gesamtanzahl des Auftretens der Reaktionen sowie jeweiliger Anteil der Frauen und Männer.

NSAID = nichtsteroidale Antiphlogistika, ASS = Acetylsalicylsäure, AB = Antibiotika, LA = Lokalanästhetika, OP = Opiate, KM = Kontrastmittel.

3.1.3 Multiple Arzneimittelreaktionen

Multiple Arzneimittelreaktionen, d.h. mehr als 1-2 Arzneimittelreaktionen auf verschiedene Medikamente, wiesen 120 Patienten auf, 97 (80,8%) der weiblichen Patienten und 23 (19,2%) der männlichen Patienten. 95 (38%) der Patienten zeigten keine multiplen Reaktionen, sondern reagierten nur auf ein Medikament. Davon waren 66 (69,5%) Frauen und 29 (30,5%) Männer. Das Alter der Patienten mit multiplen Reaktionen lag durchschnittlich bei 52 Jahren, im Vergleich dazu lag der Mittelwert des Alters bei Patienten, die nur auf eine Substanz reagiert hatten bei 48 Jahren.

	Multiple Arzneimittelreaktionen	Arzneimittelreaktionen auf Einzelsubstanz
Gesamtanzahl	120 (48%)	95 (38%)
Anteil Frauen	97 (80,8%)	66 (69,5%)
Anteil Männer	23 (19,2%)	29 (30,5%)
Mittelwert Alter (Jahre)	52	48
Anteil mit Bestimmung von Gesamt-IgE (kU/l)	99 (82,5%)	75 (79,0%)
Mittelwert Gesamt-IgE (kU/l)	141,3	139,4
Anteil Gesamt-IgE > 150 kU/l	25 (25,3%)	20 (26,7%)
Anteil Allergische Rhinitis	40 (33,3%)	36 (37,9%)
Anteil Asthma	27 (22,5%)	18 (18,9%)
Anteil Atopische Dermatitis	6 (5%)	8 (8,4%)
Anteil Nahrungsmittelreaktionen	48 (40%)	43 (45,3%)
Anteil pos. FA	12 (10%)	0%

Tabelle 3: Anteil der Patienten mit multiplen, d.h. mehr als 1-2 Arzneimittelreaktionen und Anteil der Patienten, die nur auf ein Medikament reagiert hatten.
pos. FA = positive Familienanamnese.

3.1.4 Gesamt-IgE

37 (71,2%) der weiblichen Patienten und 15 (28,9%) der männlichen Patienten hatten ein erhöhtes Gesamt-IgE. Das Gesamt-IgE wurde bei 198 (79,2%) der 250 Patienten im Gesamtkollektiv bestimmt.

Arzneimittel	Anzahl Pat. mit IgE-Bestimmung	Anzahl IgE > 150 kU/l	Anteil Frauen	Anteil Männer
NSAID	79 (79%)	26 (32,9%)	80,8%	19,2%
ASS	36 (85,7%)	14 (38,9%)	92,9%	7,1%
Antibiotika	120 (83,3%)	31 (25,8%)	61,3%	38,7%
Penicilline	83 (83%)	23 (27,7%)	60,9%	39,1%
andere AB	67 (87,0%)	14 (20,9%)	57,1%	42,9%
LA	30 (71,4%)	5 (16,7%)	80%	20%
OP	18 (94,7%)	4 (22,2%)	100%	0%
KM	11 (78,6%)	2 (18,2%)	50%	50%
Antidepressiva	2 (100%)	1 (50%)	100%	0%
Heparine	4 (50%)	2 (50%)	100%	0%
Narkosezwischenfälle	7 (100%)	2 (28,6%)	100%	0%
sonstige	49 (76,6%)	11 (22,5%)	100%	0%
gesamt	198 (79,2%)	52 (26,3%)	37 (71,2%)	15 (28,9%)

Tabelle 4: Überblick des Anteils an Patienten mit erhöhtem Gesamt-IgE; Anteil Frauen/ Anteil Männer. NSAID = nichtsteroidale Antiphlogistika, ASS = Acetylsalicylsäure, AB = Antibiotika, LA = Lokalanästhetika, OP = Opiate, KM = Kontrastmittel, Pat. = Patienten.

3.1.5 Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese war mit 50% (7 Patienten) besonders häufig bei Patienten mit Kontrastmittelallergien und bei Patienten mit einer Reaktion auf ASS (35,7%/15 Patienten) zu finden. Eine positive Familienanamnese fand sich auch gelegentlich bei anderen Arzneimitteln. 30,6% (44 Patienten) der Antibiotika-Gruppe berichteten über eine positive Familienanamnese, in der Penicillin-Untergruppe waren

es 29% (29 Patienten). 30% der Patienten (30 Patienten) mit einer Reaktion auf NSAID berichteten über Arzneimittelreaktionen die bei Familienangehörigen aufgetreten waren, sowie 28,6% (12 Patienten) der Patienten mit Reaktionen auf Lokalanästhetika.

Arzneimittel	Anzahl der Patienten mit pos. FA	Anteil Frauen	Anteil Männer
NSAID	30 (30%)	76,7%	23,3%
ASS	15 (35,7%)	93,3%	6,7%
Antibiotika	43 (29,9%)	79,1%	20,9%
Penicilline	29 (29%)	75,9%	24,1%
andere AB	23 (29,9%)	73,9%	26,1%
LA	12 (28,6%)	83,3%	16,7%
OP	3 (15,8%)	100%	0%
KM	7 (50%)	85,7%	14,3%
Antidepressiva	0%	0%	0%
Heparine	1 (12,5%)	100%	0%
Narkosezwischenfälle	1 (14,3%)	100%	0%
sonstige	16 (25%)	87,5%	12,5%
gesamt	75 (30%)	29,7%	32,7%

Tabelle 5: Zusammenfassung des Anteils der Patienten mit pos. Familienanamnese für Arzneimittelreaktionen aufgeteilt in die jeweilige Substanzgruppen; Anteil der Frauen/ Anteil der Männer. NSAID = nichtsteroidale Antiphlogistika, ASS = Acetylsalicylsäure, AB = Antibiotika, LA = Lokalanästhetika, OP = Opiate, KM = Kontrastmittel, pos. FA = positive Familienanamnese.

3.1.6 Soforttyp- und Spättyp-Reaktionen

Anhand des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Einnahmezeitpunkt des Allergie auslösenden Medikaments und Einsetzen der darauf folgenden verschiedenen Hautmanifestationen und Symptome ließ sich auf die Art der Reaktion schließen. Es handelte sich zumeist um Soforttyp-Reaktionen im Sinne einer IgE-vermittelten Immunreaktion, die schon nach wenigen Minuten bis Stunden auftrat oder T-Zell-vermittelte Spättyp-Reaktionen, die sich erst nach 48-72 Stunden bzw. einigen Tagen

manifestierten. Stellte man den Zeitpunkt der Reaktion in Zusammenhang mit dem jeweils auslösenden Agens, so ergab sich eine Tendenz bestimmter Medikamente zu Soforttyp-Reaktionen, während andere Medikamente eher Spättyp-Reaktionen oder sowohl Soforttyp- als auch Spättyp-Reaktionen hervorriefen. Die Auswertung der Daten des Gesamtkollektivs hatten folgende Ergebnisse: 30% (65,5% unter den auswertbaren Patientendaten) hatten eine Reaktion vom Soforttyp, d.h. sie wiesen bereits einige Minuten bis zu einem Zeitraum von Stunden, d.h. von 1 Stunde – 24 Stunden Hautreaktionen oder systemische Reaktionen auf. Bei 16% (34,5%) der Patienten im Gesamtkollektiv zeigten sich Reaktionen nach der Einnahme des auslösenden Medikaments mit einer Latenz von Tagen, d.h. von mindestens 2-3 Tagen oder mehr zwischen Einnahmezeitpunkt des Medikaments und Auftreten erster Symptome (Spättyp-Reaktion). So waren 20,8% (52,6%) der Reaktionen auf Antibiotika und 22% (61,1%) der Reaktionen auf Penicilline vom Spättyp. Im Vergleich dazu berichteten mehr Patienten mit Reaktion auf Medikamente der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika über Soforttyp-Reaktionen. 41% (78,9%) der Patienten berichteten über Symptome nach wenigen Minuten bis Stunden. Hierbei fiel auf, dass die Reaktion nach wenigen Minuten, d.h. nach 1-2 Minuten oder 10-15 Minuten sehr häufig nach der Einnahme von Metamizol auftrat. Nur 11% (21,2%) der Patienten in der Gruppe NSAID wiesen anamnestisch eine Reaktion nach 2-3 Tagen oder mehr auf, die eher auf eine Spättyp-Reaktion hinwies. In den Gruppen ASS (50% (91,3%)), Lokalanästhetika (45,2% (90,5%)) Kontrastmittel (14,3% (100%)) und Narkosezwischenfälle (28,6% (100%)) waren Reaktionen vom Soforttyp häufiger. Bei dem größten Teil der Patienten war der zeitliche Zusammenhang unklar oder zum Zeitpunkt der Anamnese nicht mehr klar eruierbar (53,6 %).

Arzneimittel	Anteil Soforttyp-Reaktion	Anteil Spättyp-Reaktion
NSAID	41% (78,9%)	11% (21,2%)
ASS	50% (91,3%)	4,7% (8,7%)
Antibiotika	18,8% (47,4%)	20,8% (52,6%)
Penicilline	14% (38,9%)	22% (61,1%)
andere AB	26,0% (50%)	26,0% (50%)
LA	45,2% (90,5%)	4,6% (9,5%)

OP	15,8% (75%)	5,3% (25%)
KM	14,3% (100%)	0% (0%)
Antidepressiva	k.A.	k.A.
Heparine	12,5% (20%)	50% (80%)
Narkosezwischenfälle	28,6% (100%)	0% (0%)
sonstige	26,6% (54,8)	21,9% (45,1)
gesamt	30% (65,5%)	16% (34,5%)

Tabelle 6: Zusammenfassung der Patienten mit Soforttyp- und Spättyp-Reaktionen aufgeteilt in die jeweiligen Substanzgruppen.

NSAID = nichtsteroidale Antiphlogistika, ASS = Acetylsalicylsäure, AB = Antibiotika, LA = Lokalanästhetika, OP = Opiate, KM = Kontrastmittel, k.A. = keine Angaben über den zeitlichen Zusammenhang.

3.1.7 Hautmanifestationen

Arzneimittel	AE Urticaria	AE Exanthem	Angioödem/ Quincke- Ödem	Pruritus
NSAID	32%	6%	39%	16%
ASS	35,7%	4,8%	50%	11,9%
Antibiotika	31,3%	33,3%	18,1%	11,8%
Penicilline	25%	34%	12%	6%
andere AB	24,7%	23,4%	14,3%	13,0%
LA	11,9%	4,8%	21,4%	9,5%
OP	36,8%	10,5%	26,3%	26,3%
KM	35,7%	0%	35,7%	14%
Antidepressiva	0%	0%	0%	50%
Heparine	25%	0%	37,5%	37,5%
Narkosezwischenfälle	14,3%	14,3%	28,6%	14,3%
sonstige	26,6%	9,4%	21,9%	21,9%

Tabelle 7: Hautmanifestationen der Arzneimittelreaktionen in den einzelnen Substanzgruppen (1).

NSAID = nichtsteroidale Antiphlogistika, ASS = Acetylsalicylsäure, AB = Antibiotika, LA = Lokalanästhetika, OP = Opiate, KM = Kontrastmittel, AE = Arzneimittellexanthem.

Arzneimittel	Erythem/ Flush	Lyell-Syndrom	Anaphylaxie	Dyspnoe
NSAID	4%	0%	5%	24%
ASS	7,1%	2,4%	2,4%	19%
Antibiotika	8,3%	0%	5,6%	19,4%
Penicilline	4%	0%	3%	15%
andere AB	9,1%	0%	3,9%	16,9%
LA	4,8%	0%	14,3%	23,8%
OP	10,5%	0%	10,5%	36,8%
KM	28,6%	0%	21%	14,3%
Antidepressiva	0%	0%	0%	0%
Heparine	62,5%	0%	0%	0%
Narkosezwischenfälle	14,3%	0%	28,6%	14,3%
sonstige	25%	0%	1,6%	14,1%

Tabelle 8: Hautmanifestationen der Arzneimittelreaktionen in den einzelnen Substanzgruppen (2). NSAID = nichtsteroidale Antiphlogistika, ASS = Acetylsalicylsäure, AB = Antibiotika, LA = Lokalanästhetika, OP = Opiate, KM = Kontrastmittel.

Neben den einzelnen Substanzen, auf die die Patienten reagiert hatten, wurde der jeweilige Hautbefund erfasst. Es zeigten sich für verschiedene Medikamentengruppen typische Hautmanifestationen. In der Gruppe der Patienten, die eine Reaktion auf nichtsteroidale Antiphlogistika gezeigt hatten, war in 39% der Fälle das Angioödem bzw. das Quincke-Ödem das häufigste klinische Symptom (39 Patienten). Es folgte in 32% der Fälle die Hautmanifestation in Form einer Urticaria (32 Patienten), 24% (24 Patienten) wiesen außerdem Dyspnoe auf. 42% der Patienten (42 Patienten) mit einer Reaktion auf NSAID zeigten diese nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS), wobei sich hier die Ausprägung der typischen Symptome noch stärker darstellte. Es wies die Hälfte aller Patienten (50%, 21 Patienten) Angioödeme/Quincke-Ödeme auf, bei 35,7% der Patienten (15 Patienten) äußerte sich die Reaktion in einem urticariellen Arzneimittellexanthem. Dyspnoe trat in 19% der Fälle auf (8 Patienten). Von einem makulopapulösem Exanthem hingegen wurde nach Einnahme von ASS nur selten berichtet. Nur 6% (6 Patienten) in der Gruppe NSAID und 4,8% (2 Patienten) der Gruppe, die auf ASS reagiert hatte, zeigten diese Hautmanifestation. In der Antibiotika-Gruppe, d.h. bei den Patienten, die sich wegen einer Reaktion nach Einnahme von

Antibiotika vorstellten, war das makulopapulöse Exanthem viel häufiger. Auf Antibiotika zeigten 144 Patienten eine Reaktion, 33,3% der Patienten (48 Patienten) hatten ein makulopapulöses Exanthem. In der Untergruppe der Patienten mit Reaktion nach Einnahme von β -Lactamantibiotika wiesen 34% (34 Patienten) ein makulopapulöses Exanthem auf. Zwar zeigte sich bei 31,3% der Patienten (45 Patienten) aus der Gruppe AB allgemein auch die Urticaria als häufiges Symptom, in der Untergruppe der Reaktionen auf Penicilline waren es jedoch nur noch 25% der Patienten (25 Patienten), die eine urticarielle Reaktion aufwiesen. Schwindel und Kreislaufschwäche waren mit 31% der Patienten (13 Patienten) die häufigsten Reaktionen auf Lokalanästhetika. Bei den Opiaten waren wie bei NSAID und ASS, Urticaria und Dyspnoe mit jeweils 36,8% (7 Patienten) die häufigsten Symptome, 26,3% (5 Patienten) wiesen ein Quincke- oder Angioödem auf. Auch in der Kontrastmittel-Gruppe stellten Urticaria und Angioödem mit je 35,7% (5 Patienten) die häufigsten dermalen Symptome dar, wobei hier auch in 28,6% der Fälle (4 Patienten) ein Erythem bzw. eine Flush-Symptomatik auftrat. Prozentual gesehen war eine Flush-Symptomatik jedoch am ausgeprägtesten nach der Verabreichung von Heparinen (62,5%, 5 Patienten). Heparine lösten als weitere Symptome in jeweils 37,5% der Fälle (je 3 Patienten) Pruritus und Angioödeme/Quincke-Ödeme aus. Bei den Narkosezwischenfällen äußerten sich die Symptome meist in Anaphylaxie (28,6%, 2 Patienten), Angioödem bzw. Quincke-Ödem (28,6%, 2 Patienten).

Hautmanifestation	Gesamtanzahl	Anteil Frauen	Anteil Männer
AE Urticaria	73	71,2%	28,7%
AE Exanthem	53	77,4%	22,6%
Angioödem/ Quinckeödem	50	74%	26%
Erythem/ Flush	27	81,5%	18,5%
Pruritus	38	76,3%	23,7%
Lyell-Syndrom	1	100%	0%
Anaphylaxie	20	75%	25%
Dyspnoe	49	79,6%	20,4%
sonstige	40	82,5%	17,5%

Tabelle 9: Gesamtanzahl der aufgetretenen Hautmanifestationen, Anteil Frauen/ Anteil Männer.

3.1.8 Häufigkeit der Arzneimittelreaktionen

Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein vermehrtes Vorkommen von Arzneimittelreaktionen auf Antibiotika (57,6%, 144 Patienten), vor allem auf Antibiotika vom β -Lactam-Typ (40%, 100 Patienten) sowie auf nichtsteroidale Antiphlogistika (40%, 100 Patienten). Eine Übersicht über die Verteilung der Häufigkeit der einzelnen Reaktionen auf die verschiedenen Substanzklassen sowie der Geschlechtsverteilung gibt Tabelle 2 (s.o.).

3.1.9 Nahrungsmittelallergien

Das Bestehen zusätzlicher Nahrungsmittelallergien wurde besonders häufig von Patienten, die eine Reaktion auf ASS (47,6%, 20 Patienten) sowie auf NSAID gezeigt hatten, berichtet (43%, 43 Patienten). Besonders häufig berichteten Patienten mit Narkosezwischenfällen über das Bestehen einer Nahrungsmittelallergie: 42,9% (3 Patienten). 63,5% (33 Patienten) mit Nahrungsmittelallergien hatten gleichzeitig ein erhöhtes Gesamt-IgE im Serum von >150 kU/l.

Arzneimittel	Gesamtanzahl Nahrungsmittelallergien	Anteil Frauen	Anteil Männer
NSAID	43 (43%)	88,4%	11,6%
ASS	20 (47,6%)	95%	5%
Antibiotika	54 (37,5%)	81,5%	18,5%
Penicilline	37 (37%)	86,5%	13,5%
andere AB	27 (35,0%)	85,2%	14,8%
LA	11 (26,2%)	90,9%	9,1%
OP	6 (31,6%)	100%	0%
KM	3 (21%)	100%	0%
Antidepressiva	1 (50%)	100%	0%
Heparine	3 (37,5%)	66,7%	33,3%
Narkosezwischenfälle	3 (42,9%)	100%	0%
sonstige	22 (34,4%)	100%	100%

Tabelle 10: Gesamtanzahl der Patienten mit Nahrungsmittelallergien in den einzelnen Medikamentengruppen, Anteil der Frauen und Anteil der Männer.

3.1.10 Erkrankungen des atopischen Formenkreises

Auch das gleichzeitige Auftreten von Arzneimittelreaktionen bei Patienten mit bestehenden Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis wurde erfasst. Es trat hierbei am häufigsten die allergische Rhinitis auf, gefolgt vom Asthma bronchiale und der atopischen Dermatitis. 37,5% (3 Patienten) mit Heparin-Unverträglichkeit litten gleichzeitig an einer allergischen Rhinitis, 12,5% (1 Patient) an Asthma bronchiale und 12,5% (1 Patient) an einer atopischen Dermatitis. 34% der Patienten (34 Patienten) mit einer Reaktion auf NSAID hatten auch eine allergische Rhinitis sowie 34% (49 Patienten) der auf Antibiotika reagierenden Patienten. Asthma bronchiale war vor allem bei Patienten mit ASS-Unverträglichkeit (21,4%, 9 Patienten), einer Reaktion auf NSAID (21,4%, 9 Patienten), Lokalanästhetika-Unverträglichkeit (21,4%, 9 Patienten) und bei Narkosezwischenfällen (14,3%, 1 Patient) zu finden. Von den Patienten mit Narkosezwischenfällen berichteten 2 Patienten (28,6%) über das Bestehen einer allergischen Rhinitis.

Arzneimittel	Gesamtanzahl Allergische Rhinitis	Anteil Frauen	Anteil Männer
NSAID	34 (34%)	82,4%	17,7%
ASS	11 (26,2%)	90,9%	9,1%
Antibiotika	49 (34%)	75,5%	24,5%
Penicilline	29 (29%)	86,2%	13,8%
andere AB	25 (32,5%)	76%	24%
LA	12 (28,6%)	91,7%	8,3%
OP	6 (31,6)	100%	0%
KM	2 (14,3)	100%	0%
Antidepressiva	1 (50%)	100%	0%
Heparine	3 (37,5%)	100%	0%
Narkosezwischenfälle	2 (28,6%)	100%	0%
sonstige	24 (37,5%)	100%	0%

Tabelle 11: Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens einer Allergischen Rhinitis bei Patienten mit einer Arzneimittelreaktion, Anteil der Frauen und Anteil der Männer.

NSAID = nichtsteroidale Antiphlogistika, ASS = Acetylsalicylsäure, AB = Antibiotika, LA = Lokalanästhetika, OP = Opiate, KM = Kontrastmittel.

Arzneimittel	Gesamtanzahl Asthma bronchiale	Anteil Frauen	Anteil Männer
NSAID	21 (21%)	81,0%	19,1%
ASS	9 (21,4%)	100%	0%
Antibiotika	24 (16,7%)	75%	25%
Penicilline	15 (15%)	86,7%	13,3%
andere AB	12 (15,6%)	58,3%	41,7%
LA	9 (21,4%)	88,9%	11,1%
OP	3 (15,8%)	100%	0%
KM	2 (14,3%)	100%	0%
Antidepressiva	0 (0%)	0%	0%
Heparine	1 (12,5%)	100%	0%
Narkosezwischenfälle	1 (14,3%)	100%	0%
sonstige	11 (17,2%)	100%	0%

Tabelle 12: Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens von Asthma bronchiale bei Patienten mit einer Arzneimittelreaktion, Anteil der Frauen und Anteil der Männer.

NSAID = nichtsteroidale Antiphlogistika, ASS = Acetylsalicylsäure, AB = Antibiotika, LA = Lokalanästhetika, OP = Opiate, KM = Kontrastmittel.

Arzneimittel	Gesamtanzahl Atopische Dermatitis	Anteil Frauen	Anteil Männer
NSAID	5 (5%)	100%	0%
ASS	2 (4,8%)	100%	0%
Antibiotika	7 (4,9%)	85,7%	14,3%
Penicilline	3 (3%)	100%	0%
andere AB	4 (5,2%)	75%	25%
LA	2 (4,8%)	100%	0%
OP	0 (0%)	0%	0%
KM	1 (7,1%)	100%	0%
Antidepressiva	0 (0%)	0%	0%
Heparine	1 (12,5%)	100%	0%

Narkosezwischenfälle	0 (0%)	0%	0%
sonstige	5 (7,8%)	80%	20%

Tabelle 13: Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens einer Atopischen Dermatitis bei Patienten mit einer Arzneimittelreaktion, Anteil der Frauen und Anteil der Männer.

NSAID = nichtsteroidale Antiphlogistika, ASS = Acetylsalicylsäure, AB = Antibiotika, LA = Lokalanästhetika, OP = Opiate, KM = Kontrastmittel.

3.2 Ergebnisse im gesonderten Kollektiv

3.2.1 Alter und Geschlecht

Das insgesamt 11 Personen umfassende gesonderte Kollektiv bestand aus 8 (72,7%) weiblichen und 3 (27,3%) männlichen Patienten, die zwischen 27 und 66 Jahre alt waren. Das Lebensalter betrug im Mittel 49,7 Jahre, wobei der Median mit 49 Jahren angegeben werden konnte. Von den 9 Patienten mit einer Reaktion auf Penicillin in der Anamnese waren 7 (77,8%) weiblichen Geschlechts und 2 (22,2%) männlichen Geschlechts. Von den 2 Patienten mit einer anamnestischen Reaktion auf Amoxicillin, war 1 Patient (50%) weiblichen und 1 Patient (50%) männlichen Geschlechts. Die Kontrollgruppe bestand aus 12 Personen im Alter von 19 bis 63 Jahren, wovon 8 (66,7%) weiblich und 4 (33,3%) männlich waren. Diese Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 37,1 Jahren, der Median betrug 33 Jahre.

3.2.2 Soforttyp- und Spättyp-Reaktionen

Getestetes Antibiotikum	Anteil Soforttyp-Reaktion	Anteil Spättyp-Reaktion
Penicillin	5 (55,6%)	4 (44,4%)
Amoxicillin	1 (50%)	1 (50%)
gesamt	6 (54,6%)	5 (45,6%)

Tabelle 14: Anteil der Soforttyp- und Spättyp-Reaktionen im gesonderten Kollektiv, das aus 11 Patienten mit einer Reaktion auf Penicillin oder Amoxicillin bestand.

6 (54,6%) der Patienten zeigten eine Soforttyp-Reaktion und 5 (45,6%) der Patienten eine Spättyp-Reaktion. Bei den Patienten mit einer Reaktion auf Amoxicillin zeigte sich 1 (50%) Soforttyp-Reaktion, die 4 Jahre zurücklag, und 1 (50%) Spättyp-Reaktion, die sich 2 Jahre vor der Testung ereignete. Von den 9 Patienten mit einer Reaktion auf Penicillin hatten 5 (55,6%) eine Soforttyp-Reaktion und 4 (44,4%) zeigten eine Spättyp-Reaktion. Das Zurückliegen der Reaktionen auf Penicillin bei Testung war unterschiedlich lang. 1 Patient hatte ein Jahr vor der Testung reagiert, 1 Patient reagierte 4 Jahre vor der Testung auf Penicillin, bei 7 Patienten lag die Reaktion mehr als 10 Jahre zurück.

3.2.3 Gesamt-IgE

Die Höhe des Gesamt-IgE Spiegels im Serum wurde bei allen Patienten und allen Kontrollen erfasst. Die Daten mit dem jeweiligen IgE Werten sowie Mittelwert und Standardabweichung (STW) sind in den Tabellen 15 und 16 dargestellt. Ein Gesamt-IgE >100kU/l kann auf das Vorliegen allergischer Sensibilisierungen hinweisen. Erhöhte Werte zeigten sich bei Patient 6 (Gesamt-IgE von 996 kU/l), und leicht erhöhte Werte waren bei Patient 9 (Gesamt-IgE von 134 kU/l) zu erkennen. Bei den Kontrollen wies ebenfalls eine Kontrolle (Kontrolle 2) ein erhöhtes Gesamt-IgE (941 kU/l) und eine Kontrollperson (Kontrolle 6) ein leicht erhöhtes Gesamt-IgE (159 kU/l) auf. Da es in dieser Studie um die Erfassung eines ggf. erhöhten spez. IgEs auf Penicillin bzw. Amoxicillin ging, sind die in Tabelle 15 und 16 zusammengefassten Daten zum Gesamt-IgE rein deskriptiver Natur und haben weder Einfluss auf die Gruppeneinteilung noch das Untersuchungsergebnis.

Patient	Geschlecht	Medikament	Gesamt-IgE (kU/l)
1	f	Penicillin	27,8
2	f	Amoxicillin	14,7
3	f	Penicillin	47,4
4	f	Penicillin	15,4
5	f	Penicillin	43,8
6	f	Penicillin	996

7	m	Penicillin	59,7
8	f	Penicillin	10,2
9	m	Amoxicillin	134
10	f	Penicillin	30,8
11	m	Penicillin	105
Mittelwert± STW			135,0 ±288,2

Tabelle 15: Gesamt-IgE im Serum der Patienten.

Kontrolle	Geschlecht	Medikament	Gesamt-IgE (kU/l)
1	m	Penicillin	112
2	m	Penicillin	941
3	f	Penicillin	41,9
4	f	Amoxicillin	68,2
5	m	Amoxicillin	39,8
6	f	Amoxicillin	159
7	f	Penicillin	23,3
8	f	Penicillin	9,2
9	f	Penicillin	41
10	f	Penicillin	3,5
11	f	Penicillin	18,5
12	m	Penicillin	23,4
Mittelwert± STW			124,4±274,2

Tabelle 16: Gesamt-IgE im Serum der Kontrollen.

3.2.4 Allergenspezifisches IgE im Serum

Neben dem Gesamt-IgE wurde auch die anteilmäßige Verteilung des Gesamt-IgE auf die allergen-spezifischen IgE Werte für Penicilloyl G, Penicilloyl V, Ampicillin und Amoxicillin ermittelt. Es zeigte sich jedoch sowohl bei allen Patienten als auch der gesamten Kontrollgruppe kein Nachweis dieser spezifischen IgE Werte. Alle Werte entsprachen der CAP-RAST-Klasse 0.

3.2.5 Prick- und Intrakutantestung

Bei allen Patienten sowie in der Kontrollgruppe führten wir die Prick- und Intrakutantestung mit DAP (Penicillin Allergenic Determinants) durch, wobei die beiden Reagentien in die Major Determinante (Benzylpenicilloyl poly-L-lysine, PPL) und die Minor Determinante (Minor Determinant Mix, MDM) unterteilt wurden und so getrennt zur Anwendung kamen. Dabei reagierten 91% der Patienten in einem der Tests. In der Kontrollgruppe blieben Intrakutantest und Pricktest sowohl mit PPL als auch mit MDM bei allen Probanden negativ. Von den 11 Patienten zeigten 10 (90,9%) im Laufe der Testreihe ein positives Ergebnis.

Patient	Geschlecht	Prick PPL	PPL-i.c.-Test 1:100	PPL-i.c.-Test 1:10	PPL-i.c.-Test 1:1
7	m	negativ	negativ	negativ	negativ
10	f	negativ	negativ	<i>fragl. positiv</i>	<i>fragl. positiv</i>
6	f	positiv	-	-	-
8	f	negativ	<i>fragl. positiv</i>	negativ	positiv
9	m	negativ	negativ	negativ	negativ
3	f	negativ	negativ	negativ	negativ
2	f	negativ	negativ	negativ	positiv
11	m	negativ	positiv	-	-
4	f	negativ	negativ	negativ	negativ
1	f	negativ	negativ	negativ	positiv

Tabelle 17: Ergebnisse der Prick- und Intrakutantests mit PPL der Patienten im gesonderten Kollektiv. Eine Reaktion wurde sowohl bei Prick- als auch bei Intrakutantestung als positiv gewertet, wenn der Durchmesser der Quaddel größer als 3mm war.

PPL = Benzylpenicilloyl poly-L-lysine, i.c. = intrakutan, m = männlich, f = weiblich, fragl. = fraglich

Patient	Geschlecht	Prick MDM	MDM-i.c.-Test 1:100	MDM-i.c.-Test 1:10	MDM-i.c.-Test 1:1
7	m	positiv	-	-	-
10	f	positiv	-	-	-
6	f	-	-	-	-
8	f	-	-	-	-
9	m	negativ	negativ	positiv	-
3	f	negativ	negativ	negativ	negativ
2	f	positiv	-	-	-
11	m	-	-	-	-
4	f	positiv	-	-	-
1	f	-	-	-	-
5	f	-	-	-	-

Tabelle 18: Ergebnisse der Prick- und Intrakutantests mit MDM der Patienten im gesonderten Kollektiv. Eine Reaktion wurde sowohl bei Prick- als auch bei Intrakutantestung als positiv gewertet, wenn der Durchmesser der Quaddel größer als 3mm war.
MDM = Minor Determinant Mix, i.c. = intrakutan, m = männlich, f = weiblich.

3.2.6 Lymphozytentransformationstest

Dargestellt sind die Messwerte des Lymphozytentransformationstests als Gesamt cpm (Abb. 7-10) sowie umgerechnet in den jeweiligen Stimulationsindex (SI) (Abb.11-12). Auf der y-Achse aufgetragen sind in den Abbildungen 7 – 10 die Counts pro Minute (cpm). In den Abbildungen 11 und 12 ist der Stimulationsindex (SI) auf der y-Achse aufgetragen, der sich aus der Formel (cpm Wert stimulierte Bedingung - cpm Wert PBMC alleine) /cpm PBMC alleine ergibt. Die grauen Balken geben die Negativkontrolle (PBMC alleine) wider, die roten Balken PBMC zusammen stimuliert mit PMA als Positivkontrolle 1 und die türkisen Balken PBMC stimuliert mit Tetanustoxoid als Positivkontrolle 2. Die blauen Balken zeigen Messwerte der PBMC die mit dem jeweiligen Antibiotikum inkubiert wurden, die violetten Balken zeigen die Werte für PBMC mit dem jeweiligen Antibiotikum und zusätzlich Estradiol inkubiert wurden. Die Reaktionen gelten als positiv, wenn ein SI ≥ 2.0 , bzw. für manche Antibiotika auch von

3.0 erreicht wurde (18). Insgesamt wurden LTTs bei 12 gesunden Kontrollen ohne Arzneimittelreaktion in der Anamnese sowie 11 Patienten mit anamnestischer Reaktion auf Penicillin oder Amoxicillin durchgeführt. In allen Fällen war sowohl auf die Stimulation mit PMA sowie TT eine deutliche Proliferation als Positivkontrolle nachweisbar. Dies zeigt, dass es keine methodischen Probleme in Bezug auf die Viabilität der PBMC, den radioaktiven Einbau und die Messung der Radioaktivität als Maß für die Proliferation vorlagen. In 8/11 Fällen in der Gruppe der Patienten wurde eine erhöhte Proliferation, die als positive Reaktion spezifischer T-Zellen interpretiert werden konnte, nachgewiesen. Im Gegensatz dazu war bei keiner der Kontrollen eine gesteigerte T-Zellproliferation auf Penicillin oder Amoxicillin nachweisbar. Bei 9 der 11 Patienten zeigte sich unabhängig von der Konzentration ein leicht erhöhter Stimulationsindex nach Inkubation der PBMC mit dem Antibiotikum und Estrogen, der jedoch aufgrund der geringen Höhe eher als unspezifisch zu werten ist. Es war auch kein Unterschied in der Reaktivität der T-Zellen der männlichen und weiblichen Patienten sowie Kontrollpersonen feststellbar.

Anhand der Durchführung des LTT auch bei den Kontrollpersonen sollte gezeigt werden, dass der LTT in der Diagnostik von Arzneimittelreaktionen von Bedeutung ist, da er bei allen Patienten, deren T-Lymphozyten mit dem jeweiligen Antibiotikum inkubiert wurden positiv ausfiel, sich jedoch bei keiner der Kontrollen unter Zugabe von Penicillin, Amoxicillin oder Estrogen eine solche gesteigerte T-Zell-Proliferation zeigte. Unspezifische sowie spezifische Effekte der Antibiotika sowie des Estrogens können nur anhand eines geeigneten Kontrollkollektivs, idealerweise mit gleicher Alters- und Geschlechtsverteilung und ähnlicher Gruppengröße nachgewiesen werden. Der Vergleich der Patienten mit den Kontrollen ist, da es sich um stark inter-individuell schwankende Werte handelt, nicht von großer Aussagekraft. In der Literatur wird daher die Einzeldarstellung der Untersuchungsergebnisse bevorzugt.

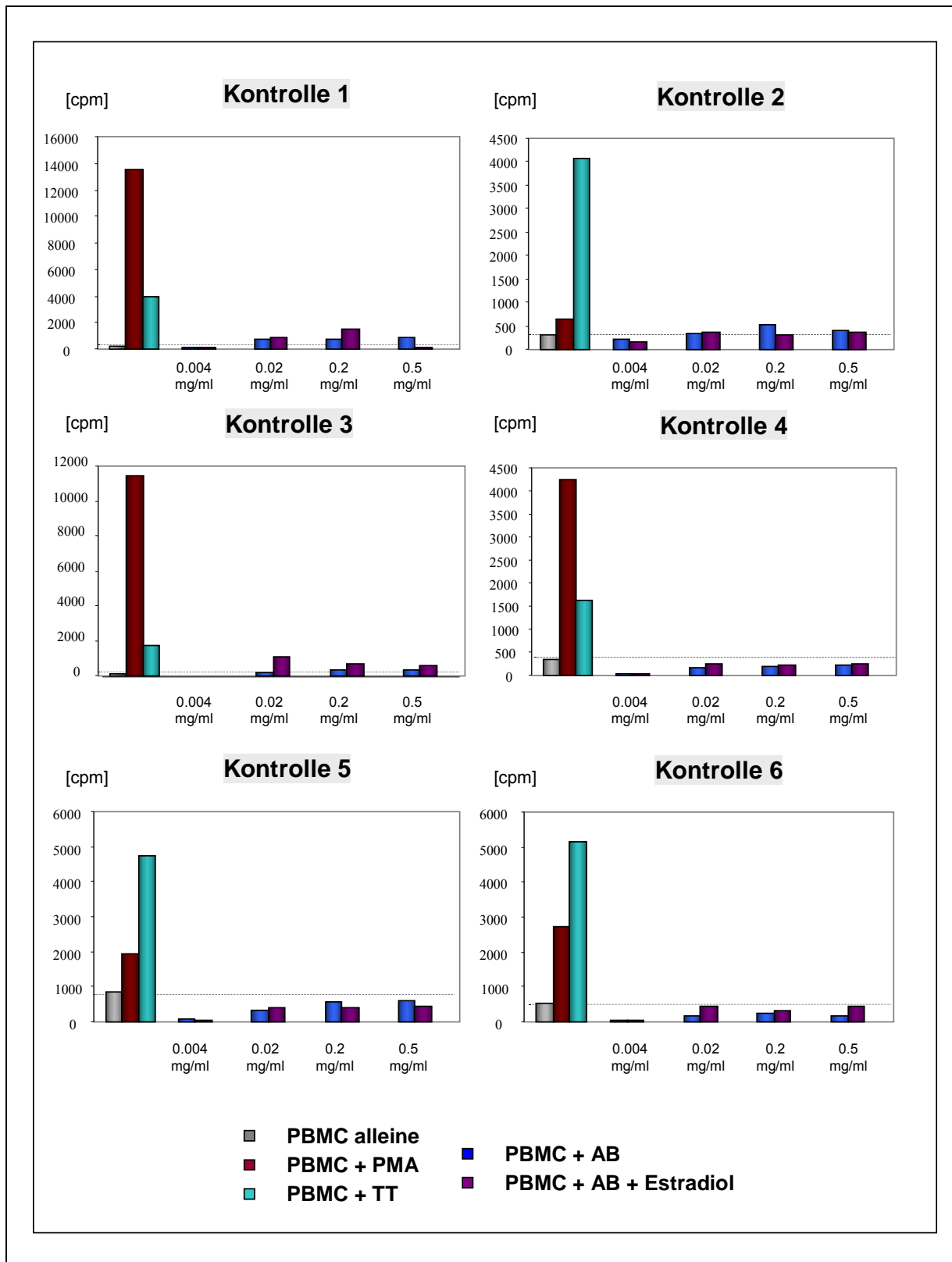


Abbildung 7: Ergebnisse des LTT (Gesamt cpm) (Kontrolle 1-6).

x-Achse: Konzentration des Antibiotikums, y-Achse: counts per minute = gemessene Aktivität

LTT = Lymphozytentransformationstest, cpm = counts per minute, PBMC = peripheral blood mononuclear cells, PMA = Phorbol-12-Myristat-13-Acetat, AB = Antibiotikum, TT = Tetanustoxoid.

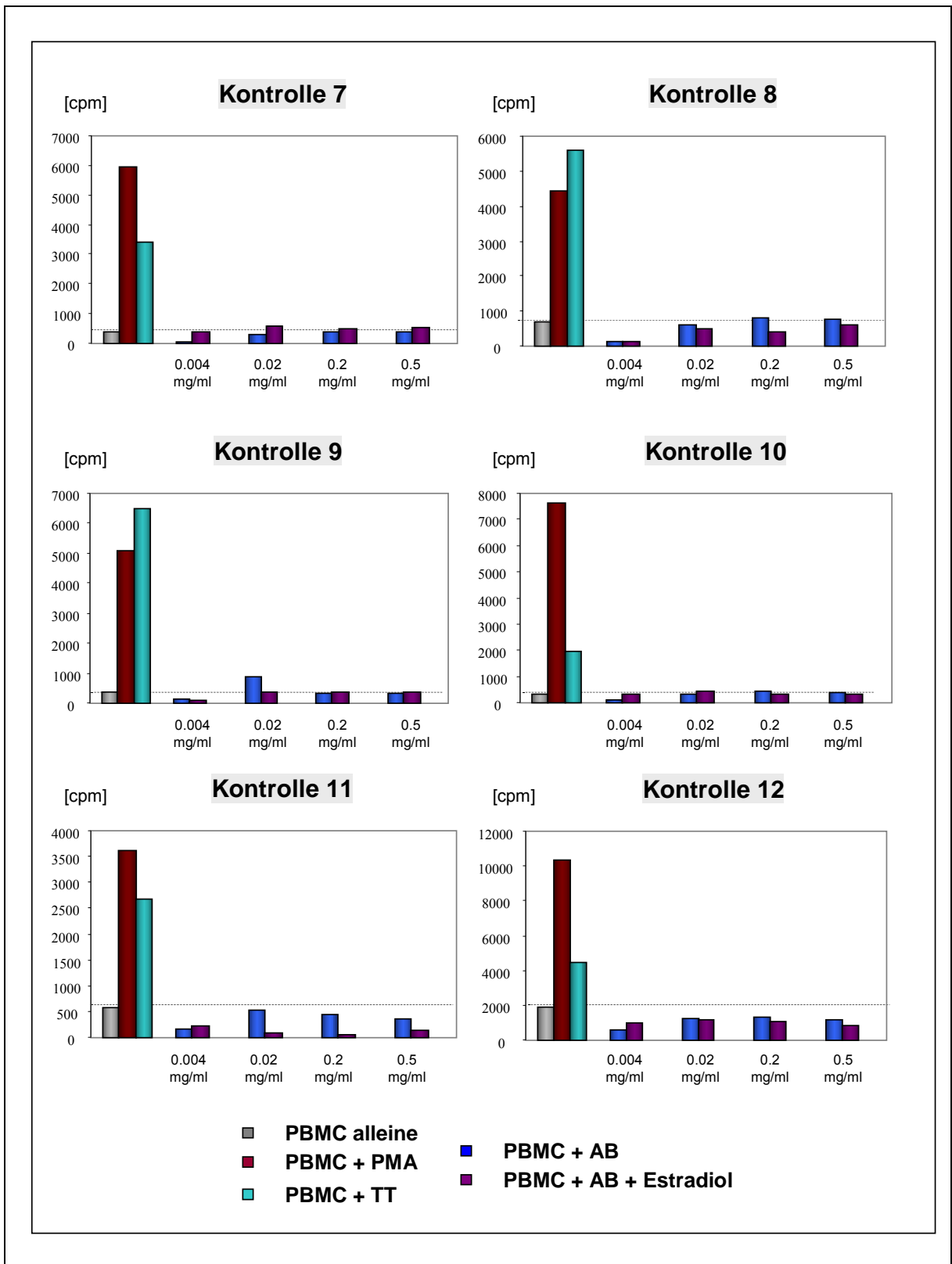


Abbildung 8: Ergebnisse des LTT (Gesamt cpm) (Kontrolle 6-12).
 x-Achse: Konzentration des Antibiotikums, y-Achse: counts per minute = gemessene Aktivität.
 LTT = Lymphozytentransformationstest, cpm = counts per minute, PBMC = peripheral blood mononuclear cells, PMA = Phorbol-12-Myristat-13-Acetat, AB = Antibiotikum, TT = Tetanustoxoid.

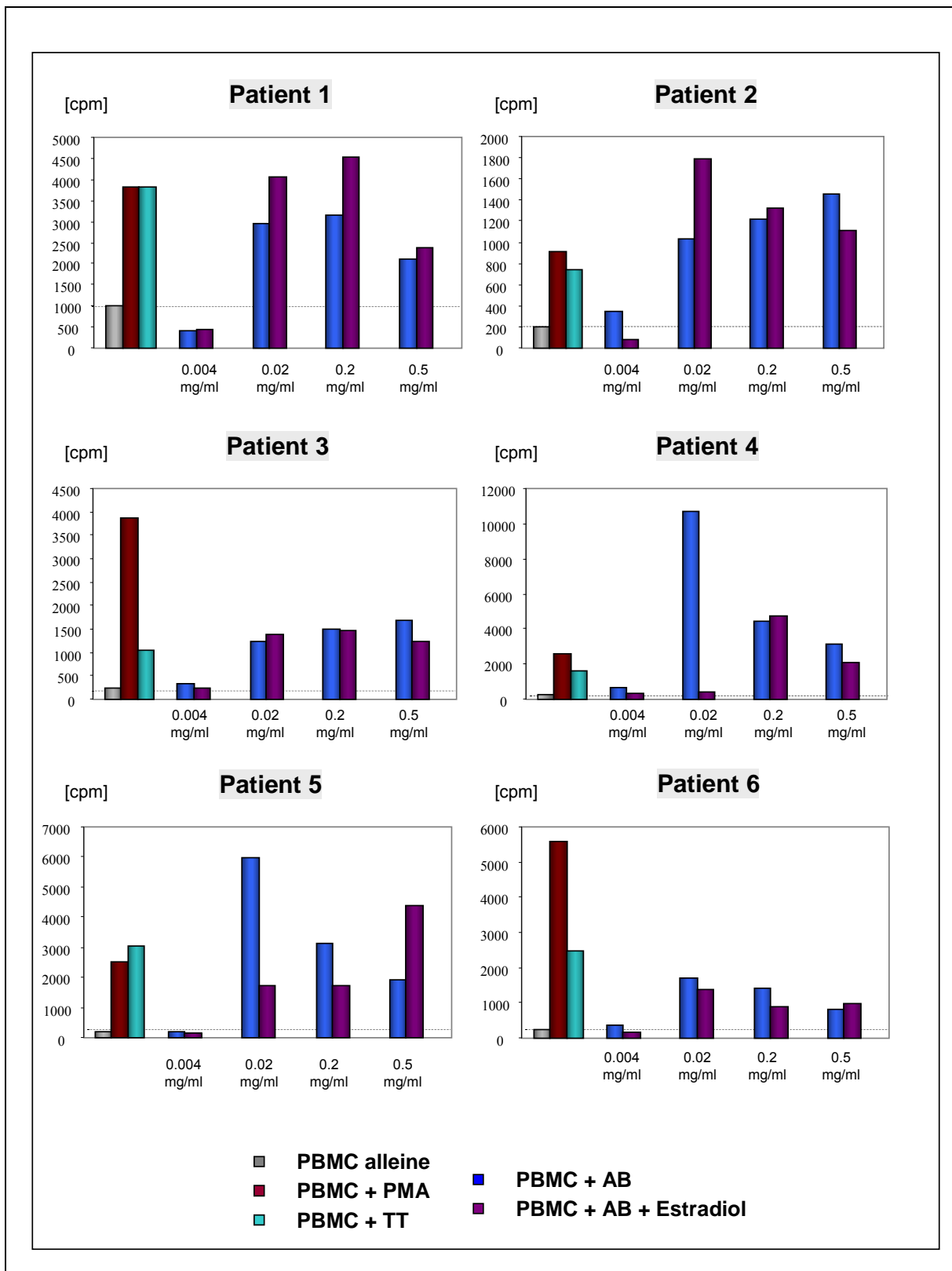


Abbildung 9: Ergebnisse des LTT (Gesamt cpm) (Patient 1-6).
 x-Achse: Konzentration des Antibiotikums, y-Achse: counts per minute = gemessene Aktivität.
 LTT = Lymphozytentransformationstest, cpm = counts per minute, PBMC = peripheral blood mononuclear cells, PMA = Phorbol-12-Myristat-13-Acetat, AB = Antibiotikum, TT = Tetanustoxoid.

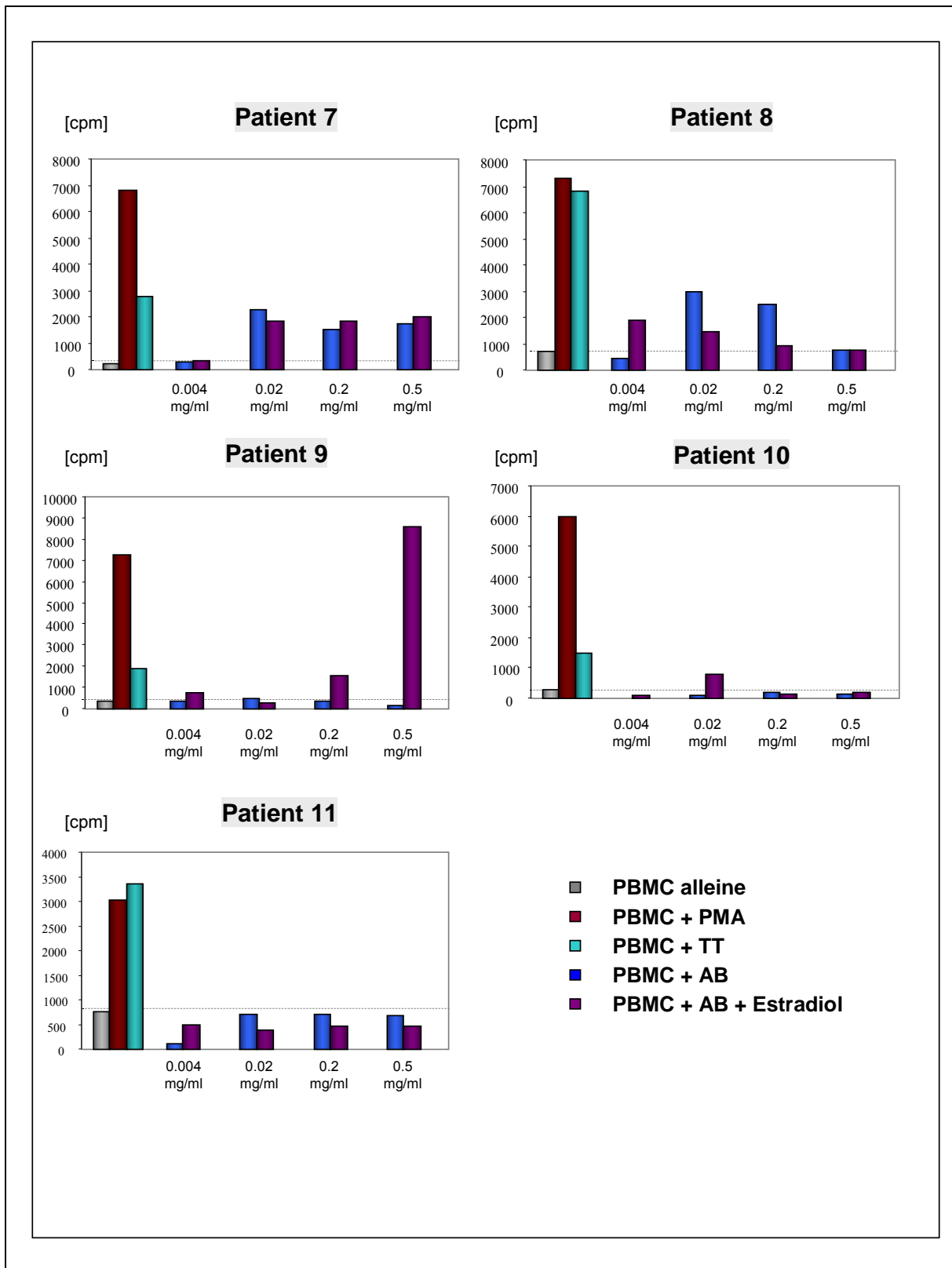


Abbildung 10: Ergebnisse des LTT (Gesamt cpm) (Patient 7-11).

x-Achse: Konzentration des Antibiotikums, y-Achse: counts per minute = gemessene Aktivität.

LTT = Lymphozytentransformationstest, cpm = counts per minute, PBMC = peripheral blood monocyte cells, PMA = Phorbol-12-Myristat-13-Acetat, AB = Antibiotikum, TT = Tetanustoxoid.

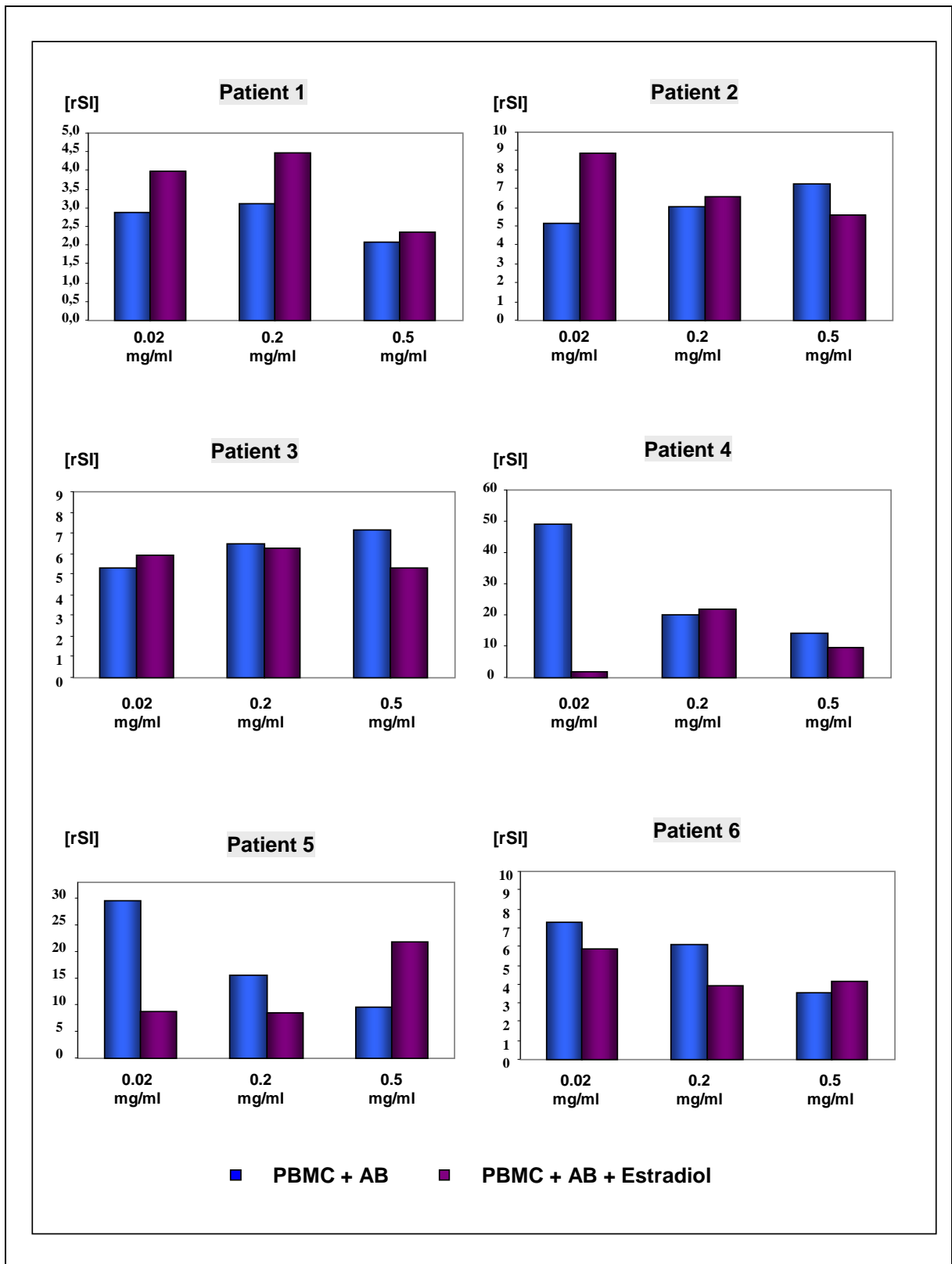


Abbildung 11: Ergebnisse des LTT (relativer Stimulationsindex) (Patient 1-6).

x-Achse: Konzentration des Antibiotikums, y-Achse: relativer Stimulationsindex (cpm Wert stimulierte Bedingung - cpm Wert PBMC alleine) / cpm PBMC alleine).

rSI = relativer Stimulationsindex, AB = Antibiotikum, PBMC = peripheral blood mononuclear cells, cpm = counts per minute.

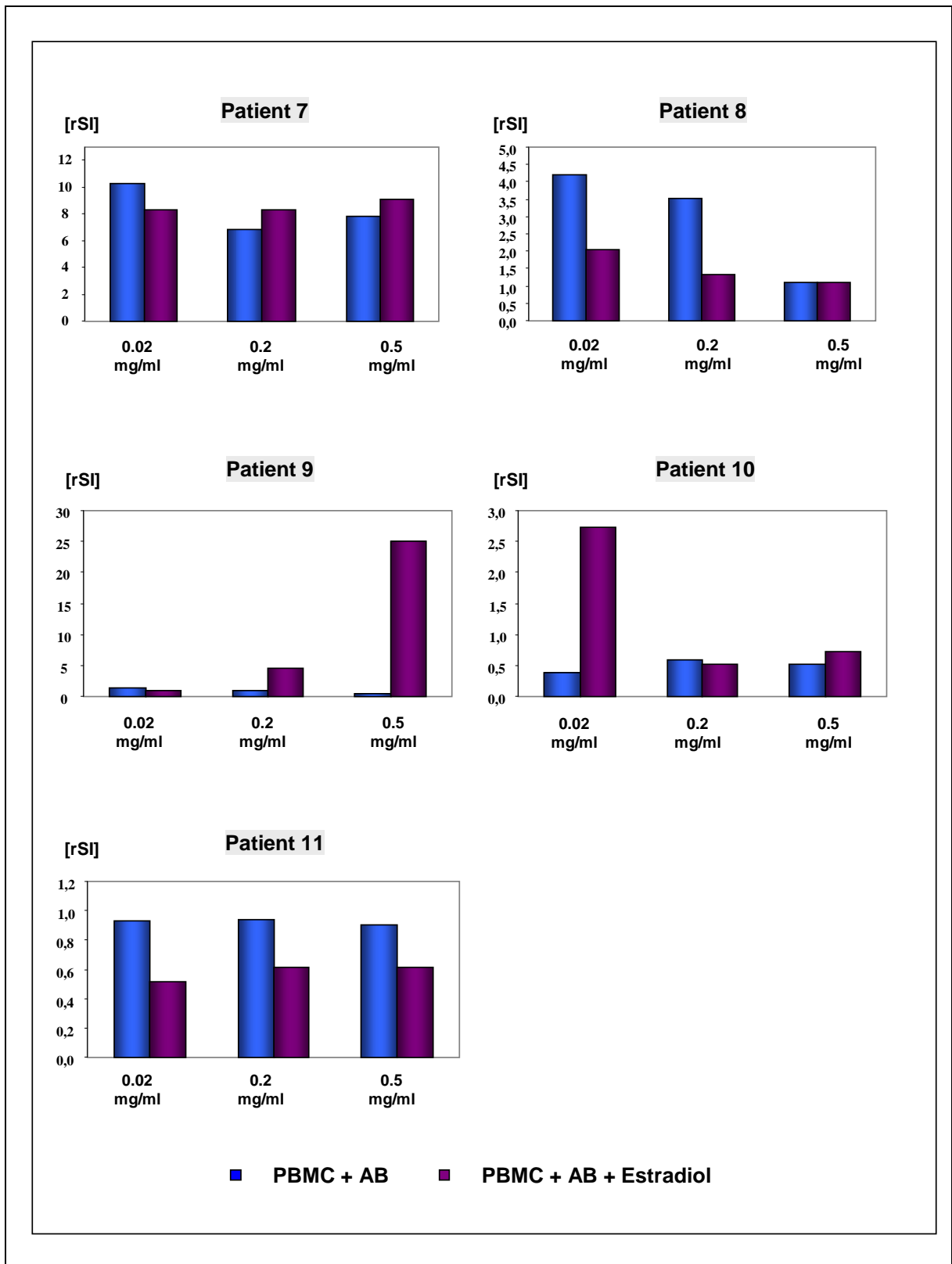


Abbildung 12: Ergebnisse des LTT (relativer Stimulationsindex) (Patient 7-11).
 x-Achse: Konzentration des Antibiotikums, y-Achse: relativer Stimulationsindex (cpm Wert stimulierte Bedingung - cpm Wert PBMC alleine) /cpm PBMC alleine).
 rSI = relativer Stimulationsindex, AB = Antibiotikum, PBMC = peripheral blood monocyte cells, cpm = counts per minute.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, geschlechtsspezifische Unterschiede in der Häufigkeit von Arzneimittelreaktionen in einer retrospektiven Analyse, sowie den Einfluss des weiblichen Geschlechtshormons Estrogen auf die Reaktivität allergen spezifischer T-Zellen in diesem Zusammenhang zu untersuchen. Da sich in den retrospektiv erhobenen Daten eine deutliche Prädominanz des weiblichen Geschlechts zeigte, und Arzneimittelreaktionen auf Antibiotika, insbesondere auf Penicillin und Amoxicillin am häufigsten waren, wurde aus dem Gesamtkollektiv ein gesondertes Kollektiv mit Reaktionen auf diese Arzneimittelklasse erneut einbestellt und in Hinblick auf mögliche Ursachen für diese Geschlechtsprädominanz durch den Einfluss weiblicher Geschlechtshormone auf die Proliferation spezifischer T-Zellen in vitro mit Hilfe des LTT untersucht. Bei der Interpretation der retrospektiven Auswertung der Daten aller Patienten, die in den Jahren 2005 bis 2007 in der allergologischen Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie vorstellig waren, ist zu beachten, dass es sich in vielen Fällen um Patienten mit besonders schweren Formen einer Arzneimittelreaktion handelte, die von niedergelassenen Fachkollegen zur weiteren Diagnostik und Therapie an die Universitätsklinik überwiesen wurden. Ein solches Kollektiv unterscheidet sich wesentlich von den Patienten, die bei auswärtigen Kolleginnen und Kollegen vorstellig wurden. Das heißt, dass es sich bei den in dieser Arbeit beschriebenen Patienten um stärker ausgeprägte oder komplexere Krankheitsfälle gehandelt haben dürfte, für die eine ambulante Diagnostik und Therapie in niedergelassenen Praxen nicht ausreichend war, schwerwiegendere Reaktionen auftraten oder eine höhere Rezidivrate vorlag. Zudem ergab sich aus der retrospektiven Aufarbeitung der Daten nach Aktenlage das Problem, dass nicht alle Informationen vollständig und zuverlässig vorlagen und standardisiert erfasst werden konnten, da sich aus den verschiedenen Untersuchern, die die Befunde erhoben haben eine hohe Varianz ergab. Typisch für das Krankheitsbild der Arzneimittelreaktionen ist zudem, dass viele Patienten erst nach vollständigem Abklingen aller Symptome und Hautveränderungen vorstellig wurden und die Beschreibung der Symptome in vielen Fällen auf die Eigenanamnese des Patienten sowie durch auswärtige Kolleginnen und Kollegen beschriebene Befunde beschränkt war. Es lag also eine vom Untersucher abhängige, schwer abschätzbare Fehlerwahrscheinlichkeit vor. Die Tatsache, dass die Anamnese meist erst nach Abklingen der Symptome mit einer geschätzten zeitlichen Differenz vom Ereignis von

einigen Wochen erhoben wurde, spiegelt sich vor allem auch in der hohen Zahl der Fälle wider, bei denen der zeitlichen Zusammenhang zwischen Einnahme des Medikaments sowie Auftreten der Symptome nicht mehr klar erueierbar war. Bei der retrospektiven Datenauswertung fiel als markantestes Merkmal die ausgeprägte Prädominanz des weiblichen Geschlechts bei allen Arzneimittelreaktionen, unabhängig von der Art der verabreichten Substanz auf. So zeigte sich in allen Substanzgruppen ein Anteil der Frauen von über 70%, in der Gruppe der Penicilline überwog das weibliche Geschlecht mit 79%, bei den Antibiotika insgesamt mit 78,5%, und auch in der Gruppe der NSAID (77%) und ASS (85,7%) sowie der Lokalanästhetika (78,6%) war der Anteil betroffener Frauen sehr hoch. Besonders deutlich wurde dieses Bild auch in der Arzneimittelgruppe der Opiate (89,5%), der Heparine (87,5%) und der Narkosezwischenfälle, die mit 100% nur Frauen betrafen. Im einzelnen ist zu berücksichtigen, dass Reaktionen auf Heparine oder Narkosezwischenfälle insgesamt seltener und auch im ausgewerteten Kollektiv nicht so häufig wie Reaktionen auf Antibiotika, β -Lactam-Antibiotika oder nichtsteroidale Antiphlogistika waren, und deswegen Daten nur weniger Patienten vorlagen. In der Literatur existieren umfangreiche Daten zur Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelreaktionen auf β -Lactam-Antibiotika. Nach verschiedenen Studien treten in 0,7 bis 8% aller Behandlungen allergische Reaktionen, einschließlich der Anaphylaxie durch diese Präparate auf (15). Dies spiegelte sich in der retrospektiven Datenauswertung insofern wider, dass auch hier der größte Teil des Kollektivs anamnestisch auf diese Substanzklasse reagiert hatte. Neu war hingegen die genaue Auswertung der Geschlechterverteilung innerhalb der einzelnen Medikamentengruppen sowie die geschlechtsspezifische Untersuchung in Hinblick auf zahlreiche weitere Aspekte wie ein gleichzeitiges Vorliegen eines erhöhten Gesamt-IgE im Serum, Unterschiede in der Art der Hautmanifestation, Vorkommen von Atopie, Nahrungsmittelallergien und einer positiven Familienanamnese in Abhängigkeit vom Geschlecht. Die Auswertung des Gesamt-IgE wies ein deutlich häufigeres Vorkommen eines erhöhten Gesamt-IgE von ≥ 150 kU/l bei Frauen mit Arzneimittelnebenwirkungen auf. Auch das Vorkommen multipler Arzneimittelreaktionen kam im untersuchten Kollektiv mit 80,8% öfter bei Frauen vor. Ein möglicher Grund für das Auftreten multipler Reaktionen auf Arzneimittel können Kreuzsensibilisierungen sein. Sie kommen aufgrund molekularer Verwandtschaft zwischen Medikamenten zustande und müssen klinisch berücksichtigt werden, wobei der Wirkmechanismus der Medikamente oft verschieden sein kann (8). Da die Haut mit etwa 15% der häufigste Manifestationsort unerwünschter

Arzneimittelreaktionen ist (8), wurden in den Daten Art der Hautmanifestation, betroffenes Areal und die Verteilung der Effloreszenzen ausgewertet. Unterschiede in der Art der Hautmanifestation zeigten sich in Abhängigkeit von der eingenommenen Substanz. So waren Angioödem und Quincke-Ödem das häufigste klinische Symptom in den Gruppen nichtsteroidaler Antirheumatika und ASS. Ein makulopapulöses Arzneimittlexanthem trat am häufigsten nach Einnahme von Antibiotika auf. Dabei war die Häufigkeit eines Exanthems als Hautbefund nach Einnahme von Penicillin mit 34% in dieser Gruppe deutlich häufiger als teils in der Literatur angegeben wurde. Daten die beschreiben, dass sich etwa 5% aller Arzneimittelreaktionen als polymorphe Exantheme manifestieren (19), bestätigten sich im untersuchten Kollektiv in der Gruppe der Pencilline und Antibiotika nicht, wobei in der Literatur auch berücksichtigt wurde, dass einige Arzneimittel häufig bestimmte unerwünschte Hautreaktionen auslösten und andere seltener. So stimmen unsere Daten mit Ergebnissen anderer Studien überein, die besagen, dass verschiedene Antibiotika, vor allem die Penicilline Ampicillin und Amoxicillin, häufig Arzneimittlexantheme auslösen. In den Gruppen NSAID (6% Exantheme), ASS (4,8% Exantheme) und Lokalanästhetika (4,8% Exantheme) zeigte sich hingegen eine der Literatur entsprechende Häufigkeit des Auftretens von polymorphen Exanthemen. In Hinblick auf den Zeitpunkt des Auftretens der Hautmanifestation nach Einnahme der jeweiligen Substanz, stellten das Angioödem und das Quincke-Ödem Manifestationen in Form von Soforttyp-Reaktion dar. 78,9% der Reaktionen in der Gruppe NSAID und 91,3% in der Gruppe ASS waren vom Soforttyp, wohingegen in der Pencillin-Gruppe häufiger (52,6%) Spättyp-Reaktionen beispielsweise in Form von makulopapulösen Exanthemen vorlagen. In 38,9% waren die penicillinvermittelten Reaktionen Soforttyp-Reaktionen, was mit Studien, die belegen dass β -Lactam-Antibiotika sowohl Soforttyp- als auch verzögerte Reaktionen hervorrufen können (2), übereinstimmte. Insgesamt zeigte sich am häufigsten ein urticarielles Arzneimittlexanthem, wobei die Geschlechterverteilung eine Dominanz bei Patientinnen zeigte (71,2% waren Frauen). Auch zeigte sich ein größerer Anteil von Frauen (77,4%) beim Auftreten des zweithäufigsten Hautbefundes, dem Exanthem. Besonders ausgeprägt war der Frauenanteil (81,5%) bei Auftreten eines Erythems oder Flushs. Eine positive Familienanamnese wiesen 77,3% der weiblichen Patientinnen auf. Die Unterteilung in die einzelnen Medikamentenklassen spiegelte dieses Überwiegen wider. Besonders häufig war mit 50% eine positive Familienanamnese bei Patienten, die auf Kontrastmittel reagiert hatten, wobei in dieser Kategorie 85,7% der Patienten

weiblich waren. Das gleichzeitige Vorliegen einer Arzneimittelreaktion und einer Nahrungsmittelallergie konnte bei bis zu 50% (Gruppe der Antidepressiva) ermittelt werden. Mit einer prozentualen Verteilung von 66,7% bis 100% war ebenfalls das weibliche Geschlecht häufiger von einer gleichzeitigen Nahrungsmittelallergie betroffen. Auch Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis wie allergische Rhinitis, Asthma bronchiale und atopische Dermatitis kamen im ausgewerteten Kollektiv gleichzeitig zu den Reaktionen auf Arzneimittel vor und zeigten eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts. Unterteilt in die jeweilige Medikamentengruppe waren 75,5% bis 100% der Patienten mit allergischer Rhinitis Frauen, von den Patienten, die gleichzeitig an einer atopischen Dermatitis erkrankt waren, hatten 75% bis 100% das weibliche Geschlecht, und einzig in der Auswertung des gleichzeitigen Vorkommens von Asthma bronchiale und Arzneimittelreaktionen zeigte sich in der Gruppe andere Antibiotika ein relativ hoher Anteil des männlichen Geschlechts von 41,7%. Im Allgemeinen treten Erkrankungen des allergischen Formenkreises in unterschiedlicher Häufigkeit bei Männern und Frauen auf. Dies bestätigte sich in Untersuchungen von jugendlichen Frauen im Alter von 14 – 17 Jahren, die mit 4,4% versus 3,8% bei gleichaltrigen männlichen Jugendlichen, häufiger an Asthma litten sowie auch häufiger an einer atopischen Dermatitis erkrankt waren (7,6% der weiblichen und 4,6% der männlichen jungen Erwachsenen) (20). Im Kindesalter ist Asthma bronchiale zwar bei Jungen häufiger, nach der Pubertät tritt die Erkrankung allerdings bei Frauen häufiger auf und nimmt einen schwereren Verlauf (6). Genau so verhält es sich auch mit der atopischen Dermatitis (6). Ebenso leiden peri- und postmenopausale Frauen verstärkt an Asthma sowie an allergischer Rhinitis; eine Hormonersatztherapie kann die Ausprägung und das Auftreten dieser Krankheiten steigern (10). Asthma, Nahrungsmittelallergien und Anaphylaxie werden häufiger bei Frauen diagnostiziert, und es gibt Evidenz, dass die Häufigkeit der Erkrankung an Asthma und Heuschnupfen mit dem Auftreten einer unregelmäßigen Menstruation assoziiert ist (10). Eine Verbindung zwischen Asthma und der Einnahme von Kontrazeptiva sowie ein erhöhtes Risiko einer Exazerbation von Asthma während der Schwangerschaft zeigt deutlich, dass Sexualhormone hier eine bedeutende Rolle spielen (10). Darüber hinaus wurde berichtet, dass peri- und postmenopausale Frauen immer mehr an Asthma bronchiale und Heuschnupfen leiden, und eine Hormonersatztherapie dies sogar noch verstärken kann (10). Der Grund dafür könnte die kürzlich bewiesene Östradiol-Rezeptor abhängige Aktivierung von Mastzellen sein (10). Die Estrogene haben dabei einen rezeptorvermittelten Effekt auf die Freisetzung

löslicher Mediatoren durch die Mastzellen (10). Paradoxerweise gibt es auch Frauen, die überempfindlich auf ihre eigenen Sexualhormone reagieren. Sie zeigten eine positive Reaktion nach intradermaler Injektion von Estrogen oder Progesteron (10). Diese spezielle Überempfindlichkeit war mit wiederholten Fehlgeburten assoziiert (10). Untersuchungen über das Auftreten von Soforttyp-Reaktionen nach Einnahme von β -Lactam-Antibiotika und den Zusammenhang mit weiblichem Geschlecht, Allergie und Atopie zeigte eine geschlechtsabhängige genetische Assoziation eines Polymorphismus im IL-10 Promotor-Gen sowie im IL-4R alpha-Gen (9). Im untersuchten Kollektiv zeigten die Daten für β -Lactam-Antibiotika eine geringere Häufigkeit der Soforttyp-Reaktionen von 38,9%. Weitaus häufiger waren mit 61,1% Reaktionen vom Spättyp aufgetreten. Da die Reaktionen auf Penicilline zu 79% bei Frauen und nur zu 21% bei Männern auftraten, sprechen diese Daten für ein gehäuftes Auftreten auch der Spättyp-Reaktionen bei Frauen. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Arzneimittelreaktionen auf Penicilline bei Frauen und Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis bestätigte sich in den erhobenen Daten. 29% der Patienten mit einer Reaktion auf β -Lactam-Antibiotika litten gleichzeitig an einer allergischen Rhinitis, davon waren 86,2% weiblichen Geschlechts. Weniger Patienten (15%) waren gleichzeitig an Asthma bronchiale erkrankt, aber auch hier zeigte die Geschlechterverteilung eine deutliche Prädominanz der Frauen von 86,7%; bei der atopischen Dermatitis waren sogar 100% der Betroffenen Patientinnen. Von den 29% der Patienten mit einer positiven Familienanamnese war der größte Anteil ebenfalls weiblichen Geschlechts (75,9%). Auf immunologische Ebene existieren viele Fakten, die auf geschlechtsabhängige Unterschiede von Immunfunktionen hinweisen. Mastzellen exprimieren Estrogenrezeptoren in verschiedenen Geweben (16). Eine Estrogenbehandlung stimuliert die Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen (16). In Tiermodellen führten erhöhte Estrogen- und Prolaktinspiegel zu einer pathologisch erhöhten Antikörperproduktion, wohingegen ovariectomierte oder mit Östradiolantagonisten behandelte Mäuse seltener eine IL-5-abhängige Eosinophilie bei allergischen Entzündungsreaktionen entwickelten (16). Für Effektorzellen konnte hier in der Literatur bereits eine erhöhte Reaktivität von Mastzelllinien (RBL-2-H3) und Basophilenzelllinien (HMC-1) bei IgE-vermittelten Reaktionen in Anwesenheit von Estradiol in vitro nachgewiesen werden (16) (7). Auch eine Steigerung der IgE-Rezeptor gesteuerten Ausschüttung von β -Hexosaminidasen aus verschiedenen menschlichen Mastzelllinien

sowie auch aus primär kultivierten murinen Mastzellen aus Knochenmark von Mäusen durch physiologische Konzentrationen von Estrogenen konnte in vitro nachgewiesen werden (16). Estradiol steigerte zudem die über IgE-Rezeptor Kreuzvernetzung induzierte Degranulation und Leukotrien C₄-Produktion von Mastzellen der Mastzelllinie RBL-2H3 (7). Weiterhin konnte die Präinkubation von uterinen Mastzellen der Ratte mit Estradiol die IgE-Rezeptor induzierte Ausschüttung von Histamin erhöhen (7). Zudem konnte gezeigt werden, dass Estrogenstimulation eine IgE induzierte Degranulation potenziert und die Schwelle zur Allergieneigung herunterreguliert (10). In der Gegenwart von Estrogenen reicht daher möglicherweise bereits eine geringere Allergenmenge aus, um Reaktionen hervorzurufen (10). Mastzellen exprimieren auf ihrer Oberfläche den Estrogenrezeptor- β , dessen Expression bei der in vitro Inkubation der Zellen mit Estrogen gesteigert wird (6). Tamoxifen hingegen, welches über die Blockade peripherer Estrogenrezeptoren antiestrogen wirkt, inhibiert im Maussystem die Expression des Estrogenrezeptors- β auf Mastzellen (6). Alle diese Ergebnisse aus verschiedenen Studien deuten auf eine estrogenabhängige Aktivierung von Mastzellen und Ausschüttung von allergiefördernden Mediatoren hin. Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, dass Progesteron die Histaminsekretion von Mastzellen supprimiert (6). Pregnenolon, ein Zwischenprodukt in der Biosynthese von Progesteron, Dehydroepiandrosteron (DHEA), eine Vorstufe der Androgene, sowie Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), ein Steroidhormon in der Estrogensynthese der fetoplazentaren Einheit wiederum verursachten eine rapide Ausschüttung von β -Hexosaminidase aus Mastzellen (6). Progesteron hat daher wahrscheinlich einen supprimierenden Einfluss auf die Mastzelldegranulation, wohingegen dessen Vorstufe Pregnenolon sowie die Androgenvorstufe DHEA fördernd auf die Mastzelldegranulation zu wirken scheint. In Bezug auf den Einfluss von Hormonen auf die Basophilen-Aktivierung gibt es nicht so viele Daten. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass es bei Patienten mit einer hormonabhängigen idiopathischen Anaphylaxie zu keiner Beeinflussung der Histaminausschüttung der Basophilen durch Progesteron und Estradiol kam (6). In Bezug auf den Einfluss von Geschlechtshormonen auf die Entwicklung und Ausprägung allergischer Sensibilisierungen gibt es Hinweise darauf, dass Progesteron diesen Prozess fördern könnte. Eine Untersuchung der Wirkung von Hausstaubmilben-Aerosol auf Mäuse, die zuvor mit Progesteron behandelt worden sind, sowie auf die Kontrollgruppe, die kein Progesteron erhielt, zeigte, dass die hormonbehandelte Gruppe signifikant höhere IgE Serumlevel, als die unbehandelte

Gruppe (6). Die Ergebnisse verschiedener Studien demonstrierten eine suppressive Wirkung von DHEA auf vorbestehende allergische Atemwegsentzündungen, wobei dieser Effekt mit einer herabregulierten Th2-Antwort assoziiert war (6). Auch konnte gezeigt werden, dass Männer, die an einer atopischen Dermatitis erkrankt waren gegenüber gesunden Männern einen niedrigeren DHEA Serumspiegel aufwiesen (6). Da DHEA zwar eine Vorstufe von Androstendion und Testosteron ist, Estradiol jedoch aus Testosteron gebildet wird, stellt DHEA letztendlich auch eine Vorstufe der Estrogene dar. Es bleibt daher zu klären, ob die Wirkungen von DHEA auf Testosteron oder Estradiol zurückzuführen sind. Ein protektiven Effekt von Testosteron gegenüber der Entwicklung von Sensibilisierungen konnte auch in vivo bei Schwangeren beobachtet werden. Bei den Probandinnen, bei denen der Testosteronlevel während der Schwangerschaft hoch war, wiesen die neugeborenen Söhne eine niedrigere IgE Produktion auf (6).

Zusammenfassend zeigen die experimentellen Daten, dass Estradiol zumindest im Tiermodell die Th2 Zytokinproduktion herunterregulieren kann. Androgene haben wahrscheinlich einen immunsuppressiven und protektiven Effekt, während Estrogene proinflammatorisch wirken und die Empfänglichkeit für Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis steigern könnten. In unserer Studie wurden im gesonderten Kollektiv 11 Patienten aus dem Gesamtkollektiv mit einer Reaktion auf β -Lactam-Antibiotika sowie 11 Kontrollpersonen erneut einbestellt und mit ihnen verschiedene diagnostische Tests durchgeführt. Es wurden nach erneuter genauer Erhebung der Anamnese das Gesamt-IgE, das Vorhandensein von spezifischem IgE gegen β -Lactam-Antibiotika, mögliche Reaktionen auf PPL und MDM im Pricktest und Intrakutantest untersucht sowie ein Lymphozytentransformationstest durchgeführt. Die Ergebnisse der Bestimmung des Gesamt-IgE zeigte im gesonderten Patientenkollektiv mit einem Mittelwert von $135,0 \pm 288,2$ kU/l einen etwas höheren Wert als in der Kontrollgruppe. Hier betrug der Mittelwert des Gesamt-IgE $124,4 \pm 274,2$ kU/l. Um diese Daten näher auswerten zu können wurde das Vorhandensein von spezifischem IgE gegen β -Lactam-Antibiotika analysiert. Bei keinem der Patienten war allergen spezifisches IgE für die getesteten Arzneimittel im Serum nachweisbar. Eine mögliche Erklärung hierfür ist einerseits die geringe Halbwertszeit (HWZ) von freiem IgE, die nur 2-3 Tage beträgt sowie eine möglicherweise mit dem Test nicht erfassbaren Konzentration des spezifischen IgE im Serum, die unterhalb der Sensitivitätsgrenze des Testverfahrens liegen könnte. Das heißt, dass selbst wenn im akuten Krankheitsfall in der

Patientengruppe bei einzelnen oder mehreren Patienten ein erhöhtes IgE vorgelegen haben sollte, dies aufgrund der zeitlich späten Testung, die in den meisten Fällen etwa 1-2 Jahre nach der Arzneimittelreaktion erfolgte, nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Um die Reaktion auf β -Lactam-Antibiotika im Hauttest nachweisen zu können, wurden Prick- und Intrakutantests durchgeführt. In der Literatur existieren allgemeine Richtlinien zur Durchführung der Hauttestungen auf β -Lactam-Antibiotika. Dazu zählen drei klassische Methoden: Pricktest, Intrakutantest und Patchtest. Es wird empfohlen, mit dem Pricktest zu beginnen und den Intrakutantest anzuschließen, falls sich im Pricktest keine positive Reaktion zeigt. Diese Tests dienen zum Nachweis einer Reaktion vom Soforttyp. Die Rolle des Patchtests in der Diagnostik der Reaktionen auf β -Lactame ist nicht klar definiert und wahrscheinlich nicht von großer Relevanz (21). Daher wurde auf die Durchführung eines Patchtests in unserem gesonderten Kollektiv verzichtet. Die Ergebnisse des Prick- und Intrakutantests zeigten bei 10 der 11 Patienten (90,9%) des gesonderten Kollektivs ein positives Ergebnis. 6 Patienten reagierten bereits im Pricktest, so dass sich der Intrakutantest erübrigte. Bei allen Personen im Kontrollkollektiv blieben beide Tests negativ. Dies spricht für die Testung mittels Pricktest und Intrakutantest als einfache Möglichkeit des Nachweises einer Sensibilisierung gegenüber Antibiotika vom β -Lactamtyp. Studien zufolge beträgt die Sensitivität des Prick- und Intrakutantests mit den Haptenen PPL und MDM sowie AMP und AX bis zu 70%. Die Spezifität betrug in der selben Studie 98-99% und 97%, wenn alle Haptene zusammen getestet wurden (21). Dass 1 Patient weder im Prick- noch im Intrakutantest reagiert hat, könnte daran liegen, dass der Anteil, der Patienten der eine positive Reaktion zeigt über die Jahre variiert. So zeigten Studien, in denen anfangs etwa 77,7% der Patienten eine positive Reaktion auf Tests mit PPL und MDM hatten, dass nach einigen Jahren nur noch ein Anteil von 42,1% (PPL) und 22,1% (MDM) positive Ergebnisse aufwies (1). Da Prick- und Intrakutantest nur den Nachweis einer Soforttyp-Reaktion erlauben, erfolgte zusätzlich die Testung auf eine T-Zell-vermittelte Reaktion anhand des Lymphozytentransformationstests, um neben Soforttyp- auch Spättyp-Reaktionen nachweisen zu können. In verschiedenen Studien mit gut dokumentierten Arzneimittelreaktionen sowohl vom Spät- als auch vom Soforttyp zeigte sich eine Gesamtsensitivität von 62% für den LTT, und er hatte bei den Soforttyp-Reaktionen mit 68% häufiger positive Ergebnisse als bei den Spättyp-Reaktionen (positiver LTT in 37%) (18). Von den Patienten in unserem gesonderten Kollektiv wiesen

54,5% (6 der 11 Patienten) anamnestisch eine allergische Arzneimittelreaktion vom Soforttyp und 45,5% (5 der 11 Patienten) eine allergische Arzneimittelreaktion vom Spättyp auf. Im LTT des gesonderten Kollektivs wurde in 8 von 11 Fällen (72,7%) eine erhöhte Proliferation, die als positive Reaktion spezifischer T-Zellen interpretiert werden konnte, nachgewiesen. Diese Ergebnisse sprechen für den LTT als geeigneter Test zum Nachweis des Vorhandenseins einer Arzneimittelreaktion auf β -Lactam-Antibiotika sowohl vom Sofort- als auch vom Spättyp. Nicht nur die 45,5% der Patienten, die anamnestisch eine Spättyp-Reaktion aufwiesen, zeigten eine erhöhte T-Zell-Proliferation sondern darüber hinaus auch Patienten mit einer Soforttyp-Reaktion. Auffällig war die Korrelation zwischen Häufigkeit der allergischen Arzneimittelreaktion vom Soforttyp in unserem Kollektiv und dem positiven Pricktest. Sowohl das Auftreten einer Soforttyp-Reaktion kam in 54,5% der Fälle vor, ebenso wiesen 54,5% der Patienten bereits im Pricktest eine positives Testergebnis auf. Diese Daten zeigen, dass die Kombination aus sorgfältiger Anamnese, Prick- und Intrakutantestung, RAST und Lymphozytentransformationstest optimal zur Diagnostik und zum Nachweis einer der häufigen Arzneimittelreaktionen auf β -Lactam-Antibiotika ist, und zudem auch eine Unterscheidung zwischen IgE-vermittelten Soforttyp-Reaktionen und T-Zell-vermittelten Spättyp-Reaktionen ermöglicht. Die T-Zell-vermittelten Spättyp-Reaktionen finden in der Literatur immer mehr Erwähnung, wobei sie noch nicht so umfangreich erforscht wurden wie die Typ-I-Reaktionen. Während schon einige Daten in der Literatur existieren, die einen Einfluss von Estrogenen auf die Reaktivität von Effektorzellen implizieren, gibt es bislang keine umfangreichen Untersuchungen zum Einfluss von Geschlechtshormonen auf die Reaktivität allergen spezifischer T-Zellen. Da unsere retrospektive Erhebung eine klare Prädominanz des weiblichen Geschlechtes bei den Patienten mit Arzneimittelreaktionen ergab und T-Zellen sowie auch weitere PBMC den Estradiol-Rezeptor tragen (17), wollten wir in in vitro Assays in Form des LTT die Relevanz des weiblichen Geschlechtshormons 17- β -Estradiol, welches in physiologischen Mengen zugegeben wurde, auf die T-Zellreaktion auf Penicillin untersuchen. Ziel hierbei war es zu untersuchen, ob bei Patienten bei denen Penicillin-spezifische T-Zellreaktionen in vitro auslösbar waren, diese durch die Präinkubation der T-Zellen mit 17- β -Estradiol signifikant gesteigert werden können. Die Ergebnisse der durchgeführten LTT zeigen deutlich, dass die T-Zellen von 8/11 Patienten, die zuvor auf eines der getesteten Arzneimittel reagiert hatten, unter Zugabe des auslösenden Agens proliferierten. Dieses

Ergebnis unterstreicht die Nützlichkeit und Sensitivität des LTT. Bereits vorher wurden in Studien derartige Tests durchgeführt. Neu hingegen war bei dieser Studie die Koinkubation der Zellen mit β -Estradiol. Bei einigen Patienten zeigte sich eine vermehrte Proliferation der Zellen im Vergleich zu der Bedingung in der die PBMC mit dem Antibiotikum alleine inkubiert wurden, jedoch war dieses Ergebnis nicht konzentrationsabhängig und auch nicht durchgängig bei allen Patienten vorhanden. Auch zeigte sich kein Unterschied in der Reaktivität der mit Antibiotikum und β -Estradiol koinkubierten PBMC in Abhängigkeit vom Geschlecht. So ließ sich die Annahme, dass das weibliche Hormon β -Estradiol womöglich Auslöser der hohen Prädominanz von Frauen bei T-Zell vermittelten Arzneimittelreaktionen war, zunächst nicht bestätigen. Da aber nur β -Estradiol getestet wurde, ist die Aussage der Testergebnisse beschränkt, weil β -Estradiol nur eine Form der komplexen Biosynthese der Sexualhormone darstellt und weitere Geschlechtshormone existieren, die ebenso eine entscheidende Rolle im Pathomechanismus der T-Zell-vermittelten Reaktionen spielen könnten. Außerdem ist denkbar, dass Unterschiede in der Expression der jeweiligen Estrogenrezeptoren in den verschiedenen Kollektiven, bei Frauen und Männern oder auch auf verschiedenen T-Zellsubpopulationen bestehen. Auch dies ist bislang noch nicht systematisch untersucht worden. Um die Ergebnisse zu bestätigen, müssten auch andere geschlechtsspezifische Hormone getestet werden wie zum Beispiel Progesteron und Testosteron. Ebenso ist nicht geklärt, ob es auch protektive Eigenschaften der Hormone gibt. So könnte eine Erklärung für die Prädominanz des weiblichen Geschlechts bei Arzneimittelreaktionen nicht nur die fördernden Eigenschaften der weiblichen Hormone sein, sondern auch das Vorliegen protektiver Eigenschaften männlicher Geschlechtshormone. Zur Klärung dieser Frage käme eine Testung mit Androgenen wie Testosteron in Betracht. Auch die Übertragung der Ergebnisse auf andere Arzneimittel und die Klärung der Frage, ob hier eine Varianz im Einfluss der Geschlechtshormone auf die Reaktivität allergen spezifischer T-Zellen existiert, ist noch weitgehend ungeklärt. Die klinischen Daten mit Zunahme der Proliferation der sensibilisierten T-Zellen unter Zugabe des auslösenden Agens sprechen für die Bedeutung und Nützlichkeit des LTT in der Diagnostik der Arzneimittelreaktionen. Eine verstärkte Proliferation der T-Zellen unter Zugabe von β -Estradiol und somit der direkte Zusammenhang zwischen hormoneller Stimulation der T-Zellen und Proliferationsrate konnte zwar nicht durchgehend nachgewiesen werden, war aber bei einem Teil der Patienten vorhanden und könnte somit zumindest als ein

Teilfaktor ursächlich sein. Denkbar ist eine multifaktorielle Genese, beeinflusst durch genetisch prädisponierende Faktoren (beispielsweise β -Lactam-Antibiotika und Frauen) zusammen mit hormonellen Einflüssen, die in Form eines additiven Effektes die Manifestation von Arzneimittelreaktionen bei Frauen begünstigen könnten. Abschließend ergibt sich aus den hier dargestellten Daten, dass verschiedene Testverfahren entscheidend zur Diagnostik der noch häufig in ihrer komplizierten Pathogenese unverstandenen Arzneimittelreaktionen beitragen, und auch die Unterscheidung einer IgE-vermittelten Soforttyp- von einer T-Zell-vermittelten Spättyp-Reaktion erlauben. Es müssen jedoch hinsichtlich der noch unklaren Zusammenhänge zwischen dem häufigeren Auftreten von allergischen Arzneimittelreaktionen und der Prädominanz des weiblichen Geschlechts weitere Studien und Untersuchungen erfolgen, um die Gesamtheit dieser komplexen Vorgänge genauer verstehen und erklären zu können.

5 Zusammenfassung

Von Arzneimittelreaktionen mit unerwünschten Reaktionen an Haut oder den hautnahen Schleimhäuten sind sehr viele Patienten betroffen. Vor allem Reaktionen auf β -Lactam-Antibiotika treten in 0,7 bis 8 Prozent aller Behandlungen auf. Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv anhand von insgesamt 250 Patienten, die in den Jahren 2005 bis 2007 aufgrund einer Arzneimittelreaktion an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn vorstellig wurden, erhoben. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, geschlechtsspezifische Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Arzneimittelreaktionen sowie den Einfluss des weiblichen Hormons Estrogen auf die Reaktivität allergenspezifischer T-Zellen anhand des Lymphozytentransformationstests zu untersuchen. Die Methoden umfassten neben statistischen Methoden einen eigens dafür erstellten Fragebogen, die Bestimmung von Gesamt-IgE und spezifischem IgE, die Durchführung verschiedener Hauttests wie Prick- und Intrakutantest sowie die Durchführung des Lymphozytentransformationstests zur Untersuchung der Reaktivität allergenspezifischer T-Zellen. Dabei wurden die T-Zellen von 11 Patienten isoliert und die Aktivität der T-Zellen unter Zugabe eines β -Lactam-Antibiotikums, auf das die

Patienten zuvor reagiert hatten, nach Präinkubation mit dem Antibiotikum alleine sowie unter Koinkubation mit 17- β -Estrogen bestimmt. Es zeigte sich, dass die T-Zellen von 8/11 Patienten, die zuvor auf eines der getesteten Arzneimittel reagiert hatten, unter Zugabe des auslösenden Agens proliferierten. Bei der Koinkubation mit 17- β -Estrogen zeigte sich eine verstärkte Proliferation bei einigen Patienten, jedoch war dieses Ergebnis nicht durchgängig bei allen Patienten zu finden. Weitere Ergebnisse waren die Prädominanz des weiblichen Geschlechts unabhängig von der Arzneimittelklasse sowie auch gleichzeitiges Auftreten von Nahrungsmittelallergien, einer positiven Familienanamnese, dem Vorliegen von Atopie und eines erhöhten Gesamt-IgE bei Frauen mit Arzneimittelreaktionen. Abschließend ergibt sich aus den vorliegenden Daten eine Bestätigung geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Manifestation und Häufigkeit von Arzneimittelreaktionen. Die Klärung der Frage, inwieweit die Ursache hierfür hormoneller Natur ist, bedarf weiterführender Studien, die neben β -Estradiol zusätzlich den Einfluss weiterer weiblicher Hormone wie Progesteron, sowie die Wirkung männlicher Hormone mit einbezieht und auch eine multifaktorielle Genese mit genetischen und Umwelteinflüssen berücksichtigen.

6 Anhang

Anamnesebogen zur Studie Arzneimittelreaktionen

Name des Patienten:

Datum:

Vorname des Patienten:

Patientencode:

Geschlecht: M F

Geburtsdatum/Alter:

Anschrift/ Telefon:

Beruf:

Medikamente: β -Blocker ACE-Hemmer Sonstige?

Hormonpräparate:

Allgemeinerkrankungen:

- Arterielle Hypertonie Diabetes mellitus Schilddrüsenerkrankung
 sonstiges:

Atopie:

Allergische Rhinokonjunktivitis: ja neinAsthma bronchiale: ja neinAtopisches Ekzem: ja neinFamilienanamnese Atopie: negativ positiv

Wenn positiv, wer?

Nahrungsmittelallergien/ Unverträglichkeiten:-

Histaminintoleranz: ja nein

Erniedrigte DAO-Aktivität: ja nein

Spezielle Anamnese der Arzneimittelreaktion

Substanzklasse:

- Analgetika Kontrastmittel Lokalanästhetika Narkosemittel
 Antibiotika Sonstige:

Welches Medikament wurde verwendet:

Präparat/ Zubereitung:

Inhaltsstoffe:

Medikamentenexposition:

-wann (Monat/Jahr)?

-wie lange?

-weshalb?

-Anwendung? oral i.v. i.m. s.c. rektal sonstige

Triggerfaktoren?

Gleichzeitig andere Medikamente (oder verdächtige Nahrungsmittel)?

Kurz vorher Sport/ körperliche Anstrengung?

nein ja welche?

Beruflicher/ Privater Stress? nein ja

Begleitender Infekt? nein ja was genau?

Wie oft ist es zu Unverträglichkeitsreaktionen gekommen?

Wann zuletzt?

Intervall zwischen Exposition und Auftreten der Symptome?

Symptome:

Urticaria (Lokalisation)

Quincke-Ödem (Lokalisation)

Exanthem (Lokalisation)

Beschreibung sonstiger Hautbefund:

Fixes toxisches Arzneimittelexanthem ja nein

Magen-Darm-Symptome

Herz-Kreislauf-Symptome

Luftnot

Bewusstlosigkeit

Sonstige

Sofortbehandlung/ Medikation: Antihistaminikum Kortikosteroid

Sonstige

Wurde das **gleiche Medikament später nochmals** verwendet?

nein ja welches?

Wurde es dann vertragen? nein ja Applikation (p.o./i.m./i.v./s.c./rektal)

Sind ähnlich Symptome auch ohne Medikamentenexposition aufgetreten?

nein ja

Familienanamnese Arzneimittelreaktionen: negativ positiv

Wenn positiv, wer?

Welches Medikament?

Tetanusimpfung: nein ja wann?

Immunsuppressive Medikamente (Kortison, CyA,..): nein ja

wann zuletzt?

welches, Dosierung?

Testergebnisse

Tryptase vom: [µg/l]

ECP vom: [ng/ml]

RAST vom:

Gesamt-IgE in kU/l:

Spez IgE in kU/l:

Penicilloyl G in kU/l:

Penicilloyl V in kU/l:

Amoxicillin in kU/l:

Ampicillin in kU/l:

frühere Ergebnisse:

Prick: frühere Ergebnisse, Datum:

Prick- und Intrakutantest mit DAP (Penicillin Allergenic Determinants) aktuell:

Major Determinant „PPL“ Prick-Test: positiv negativ
(unverdünnt)

Beurteilung: Durchmesser der Papel < 3mm = negativ
Durchmesser der Papel > 3mm = positiv

Major Determinant „PPL“ i.c.-Test:

Substanz:	Verdünnung:	Zeit (15-20 min.):	Reaktion/ Durchmesser (mm):
PPL	1:100		
PPL	1:10		
PPL	1:1		
NaCl			
Histamin			

Beurteilung:

Unterschied zwischen initialem Durchmesser und Durchmesser nach 20min. >3mm = positiv

Minor Determinant Mix „MDM“ Prick-Test: positiv negativ
(unverdünnt)

Beurteilung: Durchmesser der Papel < 3mm = negativ
Durchmesser der Papel > 3mm = positiv

Minor Determinant Mix „MDM“ i.c.-Test:

Substanz:	Verdünnung:	Zeit (15-20 min.):	Reaktion/ Durchmesser (mm):
MDM	1:100		
MDM	1:10		
MDM	1:1		
NaCl			
Histamin			

Beurteilung:

Unterschied zwischen initialem Durchmesser und Durchmesser nach 20min. >3mm = positiv

Provokation: nein ja Datum

auf welches Medikament?

Reaktion: nein ja welche?

Epikutantest:

Anderer Test (CAST, LTT,...):

7 Literaturverzeichnis

- (1) Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J, Demoly P, Bousquet PJ, Merk HF, Sanz ML, Ott H, Atanaskovic-Markovic M. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64: 183-193.
- (2) Bousquet PJ, Kvedariene V, Co-Minh HB, Martins P, Rongier M, Arnoux B, Demoly P. Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to beta-lactams. *Allergy* 2007; 62: 872-876.
- (3) Brander C, Mauri-Hellweg D, Bettens F, Rolli H, Goldman M, Pichler WJ. Heterogeneous T cell responses to beta-lactam-modified self-structures are observed in penicillin-allergic individuals. *J Immunol* 1995; 155: 2670-2678.
- (4) Braun-Falco O, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1997.
- (5) Braun-Falco O, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie*. Heidelberg, Berlin: Springer Medizin Verlag, 2005.
- (6) Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy* 2008; 63: 1418-1427.
- (7) Cocchiara R, Albeggiani G, Di TG, Azzolina A, Lampiasi N, Rizzo F, Geraci D. Modulation of rat peritoneal mast cell and human basophil histamine release by estrogens. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 93: 192-197.
- (8) Fritsch P. *Dermatologie und Venerologie: Lehrbuch und Atlas*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1998.
- (9) Guglielmi L, Fontaine C, Gougat C, Avinens O, Eliaou JF, Guglielmi P, Demoly P. IL-10 promoter and IL4-Ralpha gene SNPs are associated with immediate beta-lactam allergy in atopic women. *Allergy* 2006; 61: 921-927.
- (10) Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. *Gender-medicine aspects in allergology*. Blackwell Munksgaard 2007; *Allergy* 2008; 63: 610-615.
- (11) Jung EG. *Dermatologie*. Stuttgart: Thieme, 2005.
- (12) Lerch M, Pichler WJ. The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 411-419.
- (13) Luque I, Leyva L, Jose TM, Rosal M, Mayorga C, Segura JM, Blanca M, Juárez C. In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001; 56: 611-618.

- (14) Medizinisches Versorgungszentrum Labor 28 AG, 2004: CD 63 - Ein Aktivitätsmarker für Allergien und Pseudoallergien.
http://www.labor28.de/lab_mag/dez2004/cd63_12.html (19.02.2009).
- (15) Merk HF. Allergische Krankheitsbilder - Arzneimittelreaktionen. Deutsches Ärzteblatt 2000; 10; Jg. 97 Heft 45: A3013-A3021.
- (16) Narita S, Goldblum RM, Watson CS, Brooks EG, Estes DM, Curran EM, Midoro-Horiuti T. Environmental estrogens induce mast cell degranulation and enhance IgE-mediated release of allergic mediators. Environ Health Perspect 2007; 115: 48-52.
- (17) Phiel KL, Henderson RA, Adelman SJ, Elloso MM. Differential estrogen receptor gene expression in human peripheral blood mononuclear cell populations. Immunol Lett 2005; 97: 107-113.
- (18) Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 2004; 59: 809-820.
- (19) Rassner G, Steinert U, Schlagenhauß B. Dermatologie. Lehrbuch und Atlas. München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 2002.
- (20) Schlaud M, Thierfelder W, 2006. Allergische Erkrankungen.
http://www.kiggs.de/experten/downloads/dokumente/ppt_allergien.pdf (04.10.2008).
- (21) Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy 2003; 58: 961-972.
- (22) Trcka J, Schäd SG, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker E-B, Trautmann A. Penicillintherapie trotz Penicillinallergie. Deutsches Ärzteblatt 2004; Jg.101, Heft 43: A2888-A2892.
- (21) Wohrl S, Vigl K, Stingl G. Patients with drug reactions -- is it worth testing? Allergy 2006; 61: 928-934.