

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Einnahmeverhalten und Nutzen der vertragenen
Exposition bei nicht-nachgewiesener
Aminopenicillinallergie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
Tübingen

vorgelegt von
Martin, Arno Leonard Konstantin

2020

Dekan (komm.): Professor Dr. D. Wallwiener

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Yazdi

2. Berichterstatter: Professorin Dr. S. Peter

Tag der Disputation: 15.05.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund der Arbeit	1
1.2	Arzneimittelüberempfindlichkeit.....	2
1.2.1	Typ A („augmented“) Reaktionen.....	2
1.2.2	Typ B („bizarre“) Reaktionen	3
1.2.3	Arzneimittelallergie	3
1.2.4	Parainfektöse Exantheme/Urlikaria und Arzneimittelreaktionen	5
1.2.5	Epidemiologie	5
1.2.6	Häufige Substanzen	6
1.3	Abklärung von Arzneimittelreaktionen	7
1.3.1	Anamnese / Klinik	8
1.3.2	Hauttest	9
1.3.3	<i>In Vitro</i> Diagnostik.....	10
1.3.4	Expositionstestung.....	11
2	Fragestellung	13
3	Methoden	13
3.1	Datenerfassung.....	14
3.2	Fragebogen	15
3.3	Auswertung	16
4	Ergebnisse	17
4.1	Kollektiv.....	17
4.1.1	Erste Stichprobe (langer Beobachtungszeitraum)	17
	18

4.1.2	Antworten 1. Stichprobe	19
4.1.3	Zusammenfassung 1. Stichprobe	31
4.2	Zweite Stichprobe (kurzer Beobachtungszeitraum).....	33
4.2.1	Antworten 2. Stichprobe	35
4.2.2	Zusammenfassung zweite Stichprobe	46
4.3	Gesamtkollektiv	49
4.3.1	Rücklauf und Gesamtkollektiv	49
4.3.2	Zusammenfassung	51
5	Diskussion	53
6	Zusammenfassung.....	63
7	Literatur	65
8	Erklärung zum Eigenanteil	69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Rücklauf erste Stichprobe	18
Abbildung 2 Rücklauf erste Stichprobe nach Geschlecht.....	18
Abbildung 3 Altersverteilung erste Stichprobe.....	19
Abbildung 4 Erste Stichprobe Frage 1.....	20
Abbildung 5 Erste Stichprobe Frage 2a.....	21
Abbildung 6 Erste Stichprobe Frage 3a.....	23
Abbildung 7 Erste Stichprobe Kenntnis des Präparates.....	23
Abbildung 8 Erste Stichprobe Übersicht AB-Verschreibungen.....	24
Abbildung 9 Erste Stichprobe Frage 3b.....	25
Abbildung 10 Erste Stichprobe Frage 4a.....	26
Abbildung 11 Erste Stichprobe Verzicht auf Amoxicillin	26
Abbildung 12 Erste Stichprobe Frage 5.....	28
Abbildung 13 Erste Stichprobe Frage 6.....	29
Abbildung 14 Erste Stichprobe Frage 7.....	30
Abbildung 15 Rücklauf zweite Stichprobe	34
Abbildung 16 Rücklauf zweite Stichprobe nach Geschlecht.....	34
Abbildung 17 Altersverteilung zweite Stichprobe.....	35
Abbildung 18 Zweite Stichprobe Frage 1	36
Abbildung 19 Zweite Stichprobe Frage 2a	37
Abbildung 20 Zweite Stichprobe Frage 3a	38
Abbildung 21 Zweite Stichprobe Kenntnis des Präparates.....	39
Abbildung 22 Zweite Stichprobe Übersicht AB Verschreibungen.....	40
Abbildung 23 Zweite Stichprobe Frage 3b	41
Abbildung 24 Zweite Stichprobe Frage 4a	42
Abbildung 25 Zweite Stichprobe Frage 4b	43
Abbildung 26 Zweite Stichprobe Frage 5	44
Abbildung 27 Zweite Stichprobe Fragen 6 und 7.....	46
Abbildung 28 Antwortrate gesamt	49
Abbildung 29 Rücklauf gesamt nach Geschlecht	50
Abbildung 30 Altersverteilung gesamt	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Erste Stichprobe Frage 2b.....	22
Tabelle 2 Erste Stichprobe Anzahl Arztbesuche.	28
Tabelle 3 Übersicht Antworten erste Stichprobe.	31
Tabelle 4 Zweite Stichprobe Frage 2b.....	37
Tabelle 5 Zweite Stichprobe Anzahl Arztbesuche	44
Tabelle 6 Übersicht Antworten zweite Stichprobe.	47
Tabelle 7 Überblick Stichproben und Gesamtkollektiv.	51
Tabelle 8 Übersicht Antworten gesamt:.....	51

Abkürzungsverzeichnis

AB	<i>Antibiotika/um</i>
Abb	<i>Abbildung</i>
BAT	<i>Basophilenaktivierungstest</i>
bzw	<i>beziehungsweise</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
DPT	<i>drug provocation test</i>
DRESS	<i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>
EBV	<i>Epstein-Barr-Virus</i>
eDPT	<i>extended drug provocation test</i>
et al	<i>et alia</i>
etc	<i>et cetera</i>
Fc	<i>fragment crystallizable</i>
ggf	<i>gegebenenfalls</i>
IgE	<i>Immunglobulin E</i>
LTT	<i>Lymphozytentransformationstest</i>
M	<i>männlich</i>
MRSA	<i>Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus</i>
n	<i>Anzahl Patienten</i>
NaCl	<i>Natriumchlorid</i>
NSAR	<i>Nichtsteroidale Antirheumatika</i>
NW	<i>Nebenwirkung</i>
sDPT	<i>short drug provocation test</i>
slgE	<i>substanzspezifische Immunglobulin E</i>
SJS	<i>Stevens-Johnson Syndrom</i>
Tab	<i>Tabelle</i>
TEN	<i>toxische epidermale Nekrolyse</i>
VRE	<i>Vancomycin-resistenten Enterokokken</i>
W	<i>weiblich</i>

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Arbeit

Eine Allergie gegen Penicillin findet sich in den Anamnesen vieler Patienten obwohl die Diagnose nur in den wenigsten Fällen gesichert ist bzw. tatsächlich zutrifft. Dies führt häufig zu einem ungerechtfertigten Meiden der Substanz. Wird eine Penicillinallergie vermutet (bzw. nicht allergologisch abgeklärt), weichen Ärzte bei der Verschreibung von Antibiotika häufig auf alternative Antibiotika aus. So verzeichnete die Verschreibung von Cefuroximaxetil in den letzten 10 Jahren den stärksten Anstieg aller Antibiotika, obwohl es in keiner deutschen Behandlungsleitlinie das Mittel der Wahl darstellt [1]. Nicht selten werden in diesen Fällen auch beispielsweise Makrolide, Chinolone oder Glykopeptide verschrieben, um einer möglichen Kreuzreaktivität innerhalb der Klasse der Beta-Lactam Antibiotika vorzubeugen [2]. Diese Alternativen sind oft schlechter wirksam, teurer, erbringen schlechterer klinische Ergebnisse und fördern die Entwicklung bakterieller Resistenzen [3-5].

Studien belegen, dass Patienten mit einer selbst-berichteten Penicillinallergie statistisch signifikant längere Krankenhausaufenthalte benötigen und eine höhere Inzidenz von Infektionen mit Problemkeimen wie Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Clostridium difficile*, und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) zeigen [4]. Der Ausschluss einer Allergie und eine entsprechend angepasste antibiotische Therapie können daher das klinische Outcome verbessern und zusätzlich das Gesundheitswesen finanziell entlasten [6, 7].

Die Patienten durch eine umfassende allergologische Abklärung wirkungsvoll und nachhaltig vom „Stempel“ des Allergikers zu befreien („delabeling“) ist daher unerlässlich für optimale Therapiemöglichkeiten [8].

Diese Arbeit widmet sich der Frage, ob der Ausschluß einer Antibiotikaallergie durch eine Expositionstestung mit dem bei der vermuteten Reaktion eingenommenen Arzneimittel („Verum“) die Bereitschaft der Patienten, das angeschuldigte Präparat wieder einzunehmen, erhöht, da eine Allergie sicher ausgeschlossen wurde.

1.2 Arzneimittelüberempfindlichkeit

Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen sind unvorhersehbare, durch Arzneimittel hervorgerufene Reaktionen. Diese können sich klinisch auch mit allergieähnlichen Symptomen präsentieren. Sie treten nach erfolgter Sensibilisierung in der Regel binnen 6 Stunden nach Einnahme als sog. „Sofortreaktionen“ auf oder als „Spätreaktionen“ mehrere Stunden bis Tage oder Wochen nach Einnahme [9, 10]. Soforttypreaktionen können sich mit Hautreaktionen, wie einer Urticaria oder Angioödemem bis zu fulminanten anaphylaktischen Symptomen präsentieren. Spättypreaktionen treten in der Regel als Exantheme auf [8, 10].

Bei Arzneimittelunverträglichkeiten werden Typ A Reaktionen (pharmakologische) von Typ B Reaktionen (bizarre) unterschieden. Nichtimmunologische Arzneimittelreaktionen sind von der (eigentlichen) Arzneimittelallergie zu trennen [8, 10]. Eine neuere Klassifikation trennt „off-target“ von „on-target“ Effekten [11].

1.2.1 Typ A („augmented“) Reaktionen

Unter Typ-A Reaktionen werden pharmakologisch-toxische Arzneimittelwirkungen verstanden. Sie entsprechen Krankheitserscheinungen durch arzneistofftypische, dosisabhängige und vorhersehbare Wirkungen des Arzneimittels in empfohlener Dosis. Beispiele hierfür sind unter anderem der sedative Effekt älterer Antihistaminika oder Haarausfall durch Zytostatika. Auch die Überdosierung (Intoxikation) oder gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall nach Antibiotikagabe zählen als vorhersehbare Reaktionen zu den Typ-A Reaktionen [8, 10].

1.2.2 Typ B („bizarre“) Reaktionen

Typ-B Reaktionen sind individuelle, nicht vorhersehbare Krankheitserscheinungen durch ein Medikament, die nur bei speziell prädisponierten Personen auftreten. Es werden zwei Subgruppen unterschieden:

Arzneimittelallergie:

Sie beruht auf einer immunologischen Reaktion der Typen I-IV nach Coombs und Gell und ist somit T-Zell, B-Zell oder IgE-vermittelt.

Nicht-Immunologische Arzneimittelüberempfindlichkeit:

Die Überempfindlichkeitsreaktion ist nicht durch T Lymphozyten oder IgE vermittelt, sondern beruht zum Beispiel auf einer verminderten Enzymaktivität oder einer direkten Histaminfreisetzung aus Mastzellen, wie zum Beispiel bei der Analgetikaintoleranz.

1.2.3 Arzneimittelallergie

Als Arzneimittelallergien werden Überempfindlichkeitsreaktionen bezeichnet, bei denen eine Beteiligung des Immunsystems nachweisbar ist. Somit sind diese Reaktionen durch die Gedächtnisfunktion des Immunsystems reproduzierbar und treten beim Folgekontakt mit der Substanz erneut auf. Diese können entweder als Soforttyp-Allergien (Typ 1) oder Spättyp-Allergien (Typ IV n. Coombs und Gell) auftreten. In der Regel werden diese entweder durch substanzspezifische Immunglobulin E (sIgE) – Antikörper (Typ 1) oder aktivierte T-Zellen (Typ IV) vermittelt, deren Präsenz man sich bei Haut- oder Bluttests zunutze macht [8, 10, 12].

Soforttyp-Allergien

Soforttyp-Allergien entwickeln sich infolge einer IgE Produktion durch antigenspezifische B Lymphozyten nach vorangegangener Sensibilisierung. Diese IgE Antikörper binden mit ihrer Fc - Untereinheit mit hoher Affinität an die Fcε-Rezeptoren von Mastzellen und basophilen Granulozyten [13].

Bei erneuter Exposition kommt es zu einer Quervernetzung von IgE Molekülen und dadurch zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren (z.B. Histamin, Trypsin, Proteasen, Zytokinen etc.) und Produktion neuer Mediatoren (z. B. Prostaglandinen, Leukotrienen, etc.) [13].

Die Ausschüttung dieser Mediatoren erzeugen eine Immunantwort innerhalb von Minuten, die sich klinisch als Soforttyp-Allergie manifestiert [8].

Arzneimittelallergie vom Spättyp

Die meisten allergischen Spätreaktionen werden durch aktivierte T- Lymphozyten vermittelt. Dabei ist die Haut das am häufigsten betroffene Organ, wobei grundsätzlich jedes Organ möglich ist, z.B. bei der immunvermittelten Hepatotoxizität von Diclofenac und anderen Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) [14]. Hier werden bei den vorausgegangenen Kontakten zu dem Allergen, allergenspezifische T-Zellen gebildet, die dann bei erneutem Kontakt mit dem Allergen expandieren und z.B. in die Haut einwandern. Dort manifestiert sich meist nach mehreren Tagen ein Exanthem [9].

1.2.4 Parainfektöse Exantheme/Urtikaria und Arzneimittelreaktionen

Virusinfektionen können entweder alleine oder in Kombination mit eingenommenen Arzneimitteln (meist Antibiotika) Hautreaktionen hervorrufen, die Arzneimittelreaktionen bzw. Allergien imitieren, z.B. in Form eines parainfektösen Exanthems oder einer Urtikaria. Fälschlicherweise werden diese Reaktionen als Allergien eingeordnet, da diese zeitlich assoziiert zur Medikamenteneinnahme auftreten und oftmals keine weiterführende allergologische Diagnostik betrieben wird [15, 16]. Diese parainfektösen Hauteruptionen sind der Hauptgrund dafür, dass eine Arzneimittelallergie vermutet wird, die gar nicht vorliegt. Eine echte Allergie auf Penicillin liegt lediglich bei ca. 0,01 % der Patienten vor [17].

1.2.5 Epidemiologie

Allergische und atopische Erkrankungen haben in den letzten Jahren in vielen Regionen der Welt zugenommen. So liegt in Deutschland die Lebenszeitprävalenz für Asthma Bronchiale bei 8,6%, allergische Rhinitis (Heuschnupfen) bei 14,8% und für Insektengiftallergien bei 2,8% [18]. Bei den Medikamentenallergien ist eine Prävalenz schwierig anzugeben, da die Diagnose einer Penicillinallergie oft verfrüht und ohne adäquate Diagnostik gestellt wird. Häufig beruhen diese Fehleinschätzungen auf Berichten von Patienten (oder bei Kindern durch deren Eltern) und werden nicht weiter hinterfragt oder abgeklärt [16]. Bei der Mehrzahl der Patienten zeigt sich jedoch, dass keine echte Allergie gegen das Arzneimittel vorliegt und dieses problemlos toleriert werden könnte. [9, 16].

Studien berichten, dass sich ca. 10 - 15% der Bevölkerung als allergisch gegen Penicillin einschätzt. Im Falle einer allergologischen Abklärung kann bei 90% dieser Patienten eine Allergie durch negative Testergebnisse ausgeschlossen werden [19-21]. Eine nachgewiesene IgE bzw. T-Zell vermittelte Allergie gegen Penicillin liegt somit tatsächlich bei lediglich 2-3% dieser Patienten vor [22]. Hier besteht somit eine starke Diskrepanz zwischen vermuteter und nachgewiesener Allergie vor.

1.2.6 Häufige Substanzen

Neben NSAR sind Antibiotika, hier vor allem die der Beta-Lactam Familie, die mit Abstand häufigsten Auslöser von Arzneimittelreaktionen [5, 23]. NSAR zeigen bei ca. 1,7% der Patienten Arzneimittelreaktionen, wobei nur ca. 20% tatsächliche Hypersensitivitätsreaktionen darstellen. Als Risikofaktoren hierfür wurden frühere Arzneimittelreaktionen, weibliches Geschlecht, Autoimmunerkrankungen sowie Verschreibung bzw. Verabreichung der Höchstdosen identifiziert [24].

Amoxicillin, als der am häufigsten verschriebene Vertreter der Beta-Lactam Antibiotikafamilie, ist für die Mehrzahl von Arzneimittelreaktionen verantwortlich. Trotz eines zu verzeichnenden Anstieges der Reaktionen auf Clavulansäure bleibt Amoxicillin der Hauptauslöser für Arzneimittelreaktionen [5, 9, 25-27].

1.3 Abklärung von Arzneimittelreaktionen

Arzneimittelreaktionen sollten nach Möglichkeit durch allergologisch erfahrene Ärzte bzw. Zentren abgeklärt werden. Es wird empfohlen, die Diagnostik in einem Zeitraum von vier Wochen bis sechs Monaten nach Abheilung der Symptome durchzuführen. Der Nachweis gelingt mit steigendem zeitlichem Abstand zum Ereignis seltener [10]. Zur allergologischen Diagnostik bedeutsam sind eine ausführliche Anamnese, mögliche Differenzialdiagnosen, sowie eine genaue Interpretation der ursprünglichen Reaktion. Zur Abklärung stehen ferner Hauttests, *in-vitro* Tests und schließlich Expositionstests zur Verfügung [10, 28, 29].

1.3.1 Anamnese / Klinik

Die Abgrenzung möglicher Differenzialdiagnosen gelingt besser, wenn Patienten bereits in der akuten Phase der Arzneimittelreaktion allergologisch gesehen werden. Klinik, Verlauf und der Zusammenhang zu Grunderkrankung und Medikamenteneinnahme können so zuverlässig dokumentiert und interpretiert werden [10]. Gemäß der Leitlinie „Allergologische Diagnostik von Arzneimittelreaktionen“ [10] sind folgende Aspekte bei der Anamneseerhebung zu erfassen:

Die klinische Manifestation ist detailliert zu dokumentieren. Eine exakte klinische und morphologische Beschreibung der Befunde des bzw. der beteiligten Organsysteme ist zu erheben. Insbesondere Haut- bzw. Schleimhautreaktionen sollten fotodokumentiert werden. Allgemeinsymptome sowie der Verlauf der Reaktion sowie Laborbefunde und ggf. histologische Befunde sind ebenfalls zu beachten [10]. Ferner ist es hilfreich, die genauen Umstände zu kennen, unter denen diese auftrat. Dabei sind vor allem akute Erkrankungen, wie z.B. Infektionen zu nennen. Aber auch Ort und ggf. Tätigkeit und etwaige Kofaktoren oder zusätzlich eingenommene Medikamente können relevant sein [10]. Besonders wichtig für eine genaue Interpretation der Reaktion sind alle Informationen, welche das angewandte Arzneimittel und dessen Einnahme betreffen: Indikation, Präparat, Wirk- und Inhaltsstoffe, Dosierung sowie ggf. frühere Einnahmen des verdächtigen Medikaments sind vorrangig zu erheben [10]. Insbesondere der zeitliche Verlauf ist hier entscheidend, so dass gerade bei multimodaler Therapie die Sichtung der Originaldokumentation, zum Beispiel anhand der Kurvenblätter oder der verordneten Rezepte, aber auch prädisponierende (allergische) Erkrankungen sowie Noxen und aktuelle Medikationen oder sonstige wichtige Faktoren der Eigen- oder Familienanamnese, anamnestiziert werden [10]. Schließlich ist auch die genaue Chronologie der Arzneimittelreaktion zu erfassen. Dabei sollten ihr Auftreten, Verlauf und Abheilung ebenso bedacht werden, wie mögliche

Therapiemaßnahmen und deren Erfolg [10], da so eine Risikobewertung der anstehenden allergologischen Testung erfolgen kann.

Die Berücksichtigung der dargelegten Aspekte erhöht die Wahrscheinlichkeit, die Reaktion pathophysiologisch einzuordnen, da nur die Zusammenschau von Anamnese, Verlauf und der klinische Befund zur Diagnose zielführend sind [10].

1.3.2 Hauttest

Hauttests dienen bei Arzneimittelreaktionen mit allergieähnlichen Symptomen dem Erkennen oder Ausschließen einer Sensibilisierung [30]. Vor allem dem Pricktest und Intrakutantest kommen beim Nachweis IgE-abhängiger Mechanismen eine große Bedeutung zu [31]. Beim Pricktest wird eine standardisierte Testlösung des jeweiligen Allergens auf die Haut aufgetragen und mit einer Kanüle bzw. Lanzette die Haut in diesem Bereich eingestochen. Das Ergebnis kann nach 20 Minuten unter Berücksichtigung von Positiv- (Histamin) und Negativkontrolle (NaCl) abgelesen werden. Als positive Reaktion gilt Quaddelbildung mit Umgebungsrötung und ggf. Juckreiz. Der Pricktest eignet sich wegen seiner schnellen und kostengünstigen Verfügbarkeit und seiner hohen Spezifität gut als initialer Screeningtest [32].

Beim Intrakutantest wird die verdünnte Testlösung mit einer Kanüle intradermal injiziert und das Ergebnis nach 20 Minuten abgelesen. Er kommt nur bei negativem Pricktest zur Anwendung und zeichnet sich gegenüber dem Pricktest durch eine höhere Sensitivität aus, ist jedoch aufgrund der intradermalen und somit tieferen Applikation mit einem höheren Risiko systemischer Reaktionen behaftet. Sensitivität und prädiktive Werte hängen vom jeweiligen Allergen ab. Für Soforttypreaktionen auf Beta-Lactam-Antibiotika zeigen Hauttests eine vergleichsweise hohe Verlässlichkeit und lassen in manchen Fällen unter Berücksichtigung der Anamnese die Diagnose einer Allergie zu. Dies gilt jedoch

leider nicht für alle Arzneimittel, so dass die Sensitivität der Hauttestung substanzabhängig ist [8].

Zum Nachweis T-Zell abhängiger Typ IV Reaktionen eignen sich der Epikutantest oder ein nach 1-3 Tagen abgelesener Intrakutantest [8]. Beim Epikutantest wird das Allergen äußerlich auf die Haut aufgebracht und für 48 Stunden in einer kleinen Testkammer auf der Haut fixiert und das Ergebnis nach 24 bzw. 48 (ggf. auch 72) Stunden abgelesen. Bei Hauttests ist grundsätzlich auf die Verwendung nicht-irritativer Testkonzentrationen zu achten, da zu hohe Konzentrationen auch ohne Sensibilisierung irritative Reaktionen auslösen können. Die Indikationsstellung muss stets kritisch erfolgen, da einerseits Neusensibilisierungen durch Hauttests beschrieben sind [10] und bei Prick- und Intrakutantestungen auch höhergradige Anaphylaxien möglich sind. Insgesamt lassen sich aber nur bei wenigen Patienten durch Hauttests Allergien sicher nachweisen oder ausschließen, so dass häufig *in-vitro*- und Expositionstests zur weiteren Abklärung erforderlich sind [8, 10, 32, 33].

1.3.3 *In Vitro* Diagnostik

Unterstützend zu den Hauttestungen stehen vor allem spezialisierten Zentren *in-vitro* Testmethoden zur Verfügung. Hier sind vor allem die Messung medikamentenspezifischer IgE (sIgE) im Serum, der Basophilenaktivierungstest (BAT) und der Lymphozytentransformationstest (LTT) von Bedeutung [5, 8, 10]. Die Bestimmung von arzneimittelspezifischen sIgE nutzt verschiedene Immunoassay Verfahren. Mit diesen Verfahren wird die für das jeweilige Allergen spezifische Fraktion des Gesamt-IgE bestimmt. Der Nachweis von sIgE zeigt eine Sensibilisierung gegen das Allergen an. Ob diese klinisch bedeutsam ist, muss in der Zusammenschau mit Anamnese und Klinik bewertet werden [5, 34]. Diese Antikörper können leider nur gegen wenige Substanzen bestimmt werden.

Bei den Beta-Lactam-Antibiotika liegt zwar eine Spezifität bis zu 100 % vor, jedoch eine Sensitivität von nur circa 75 % [5]. Der BAT detektiert die Aktivierung von basophilen Granulozyten über Stimulation des IgE-Rezeptors. Bei Aktivierung exprimieren basophile Granulozyten auf ihrer Oberfläche vor allem CD (Cluster of differentiation) 63. Diese Oberflächenexpression wird mittels Durchflusszytometrie quantifiziert. Die Sensitivität des BAT liegt zwischen 50 – 77 %, seine Spezifität zwischen 89 – 97 % [5]. Typ IV Allergien nach Coombs und Gell können ergänzend zur Epikutantestung mittels Lymphozyten Transformationstest nachgewiesen werden. Er misst die Proliferation allergenspezifischer T-Zellen gegenüber Beta-Lactam Antibiotika mit einer Spezifität zwischen 85 – 100% und einer Sensitivität von 58 – 88 % [5]. Insgesamt existieren validierte Tests derzeit nur für wenige Arzneimittel, vor allem aber für Beta-Lactam Antibiotika. Für die Mehrheit der Arzneimittel gibt es hingegen derzeit keine validierten *in-vitro* Methoden zum Nachweis von sIgE [8, 10]. Die derzeit am besten etablierten Techniken sind der Immunoassay und der BAT obwohl deren Sensitivität den Hauttestungen unterlegen ist [5]. Generell kann die *in-vitro* Diagnostik zwar die Abklärung von Arzneimittelreaktionen unterstützen, einen verlässlichen Nachweis oder Ausschluss einer Arzneimittelallergie können diese Verfahren jedoch für sich alleine gesehen nicht erbringen. Hier ist immer die Zusammenschau der von Klinik, Anamnese und Hauttestungen nötig [5, 8, 10].

1.3.4 Expositionstestung

Expositionstests bzw. Provokationstests sind der Goldstandard bei der Bestimmung der Verträglichkeit von Arzneimitteln. Sie sind angezeigt, wenn Anamnese, Haut- und/oder *in-vitro* Tests eine Hypersensitivität nicht mit der erforderlichen Sicherheit ausschließen oder bestätigen können, was auf die

Mehrheit der Fälle zutrifft. Sie erfordern eine hohe allergologische Expertise und entsprechende Erfahrung in der notfallmedizinischen Versorgung. Daher sind diese Tests vor allem aufgrund der damit verbundenen Risiken spezialisierten Zentren vorbehalten [8, 10]. Als Indikation zur Expositionstestung gelten der Ausschluss einer Hypersensitivität bei unklarer Anamnese und nicht diagnostischen Hauttests oder einer Kreuzallergie zu verwandten Arzneimitteln [10, 35], wie zum Beispiel von Cephalosporinen bei Penicillinallergie. Nur durch eine Expositionstestung kann bei negativem Haut- und Bluttest eine Allergie ausgeschlossen werden. Die Expositionstests sind vor allem bei Medikamenten, deren Einsatz unverzichtbar ist, angezeigt, so zum Beispiel bei Antibiotika [10, 35].

Die Exposition sollte unter stationären Bedingungen in Notfallbereitschaft erfolgen, so dass bei schweren Arzneimittelreaktionen unmittelbar interveniert werden kann und ggf. intensivmedizinische Überwachung zur Verfügung steht. Ebenso sind Placebokontrollen mit einzubeziehen, da auch bei Einnahme von Placebo eine nicht geringe Anzahl von Reaktionen zu verzeichnen ist, die dann aber nicht der angeschuldigten Substanzklasse zugerechnet werden können [10].

Die Provokation sollte in der Darreichungsform erfolgen, in der sie auch initial zu der vermuteten Reaktion geführt hat, so dass meist orale Provokationstestungen durchgeführt werden. Die Testsubstanz wird in ansteigender Dosierung appliziert (z.B. 1% - 10% - 50% - 100% einer üblichen Einzel- bzw. Tagesdosis), jeweils in ausreichender zeitlicher Latenz, um eine Resorption der jeweiligen Dosis zu gewährleisten [10].

Abgesehen von wenigen Ausnahmen bestehen keine Kontraindikationen für Provokationstests. Zu den Kontraindikationen einer Expositionstestung gehören vor allem schwere Arzneimittelreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson Syndrom (SJS), DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), da hier das Risiko einer vital bedrohlichen Reaktion bei Re-Exposition besteht. Aber auch bei schwerem Asthma bronchiale, schweren kardiovaskulären Vorerkrankungen bzw. Medikamenteneinnahmen (wie

z.B. die Einnahme von Beta-Blockern), Schwangerschaft und Stillzeit sollte keine Exposition erfolgen. Generell gilt, dass der Nutzen der Exposition das Risiko übersteigen sollte und hier alle Faktoren sorgfältig gegeneinander abgewogen werden müssen [10].

Die Exposition erfolgt nicht immer mit dem tatsächlichen angeschuldigten Präparat. Je nach Einrichtung sind auch Ausweichtests mit Präparaten aus verwandten Medikamentenklassen gängige Praxis. Hier wird dann zu einer Karenz des angeschuldigten Präparates geraten. Ob eine Exposition mit einem Ausweichpräparat letztendlich für den Patienten ein hinreichendes Sicherheitsgefühl erbringt bzw. ausreichend zur erneuten Einnahme motivieren kann, ist fraglich und daher Ziel der vorliegenden Arbeit.

2 Fragestellung

Ziel der Untersuchung ist zu erfassen, wie sich Patienten nach Ausschluss einer Aminopenicillinallergie bei Indikationsstellung zur erneuten Gabe des angeschuldigten Präparates (Verum) verhalten. Hier ist von besonderem Interesse das Einnahmeverhalten der Patienten und das Empfehlungs- und Rezeptierverhalten der behandelnden Ärzte.

Besonderes Augenmerk der Betrachtung liegt darauf, ob das unter stationären Bedingungen eingenommene und vertragene Präparat erneut eingenommen oder gemieden wird, obwohl es zuvor ärztlich verordnet worden war.

3 Methoden

3.1 Datenerfassung

Im Rahmen der retrospektiven Studie (Ethikvotum Nr. 445/2014BO2) wurde per Stichwortsuche („Amoxicillin“) in den Allergiepässen der Universitäts-Hautklinik eine exemplarische Stichprobe von Patienten ermittelt, die im Zeitraum zwischen 2004 – 2016, nach reaktionsloser Hauttestung stationäre Expositionstestung mit Amoxicillin komplikationslos vertragen hatten und bei denen Amoxicillin als verdächtige Substanz zur Indikation der Testung führte. Somit wurde bei diesen Patienten eine Allergie ausgeschlossen und ein Expositionspass ausgehändigt.

Die Auswahl erfolgte anhand des Allergiepasse-Archives des Krankenhausinformationssystems. Die Auswertung erhebt somit keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sondern es wurde lediglich eine Stichprobe erhoben.

Da eine Einnahme von Antibiotika nicht regelmäßig erforderlich ist, wurden zwei Beobachtungszeiträume gewählt und vergleichend gegenübergestellt:

Die Latenz zwischen Testung und Abfrage lag im ersten Zeitraum zwischen 3 und 11 Jahren. Der kurze Beobachtungszeitraum umfasste 2 bis 3 Jahre seit erfolgter Expositionstestung.

In den Allergiepässen der beiden Beobachtungszeiträume wurde das Stichwort Amoxicillin in die Suchmaske eingegeben. Die herausgefilterten Pässe wurden dahingehend geprüft, ob es sich bei dem allergieverdächtigsten Präparat um Amoxicillin handelte und dieses in einer stationären Expositionstestung in anteigender Dosis vertragen wurde.

Es wurden nur solche Patienten ausgewählt, bei denen die allergologische Abklärung von Amoxicillin eine allergische Reaktion ausschließen konnte. Patienten mit nachgewiesener Allergie auf Amoxicillin oder einer Reaktion auf andere Arzneimittel wurden nicht in die Stichprobe einbezogen.

3.2 Fragebogen

Es wurde ein Fragebogen erstellt. Dieser enthielt insgesamt 7 Fragen mit einer einfachen Auswahl (Ja/Nein). 3 Fragen beinhalteten jeweils Zusatzfragen in Form einer weiteren Einfachauswahl und einem Freitextfeld für nähere Erläuterungen.

Der Fragebogen enthielt folgende Fragen:

1. Besitzen Sie Ihren Allergiepass noch, der Ihnen nach dem stationären Aufenthalt in der Hautklinik Tübingen zugeschickt wurde? (Ja/Nein)
2. a) Konnten Sie Ihren Allergiepass einsetzen bzw. war dieser hilfreich? (Ja/Nein)
b) Wenn ja bei welcher Gelegenheit?
3. a) War seit der allergologischen Abklärung eine weitere Einnahme von Antibiotika erforderlich? (Ja/Nein) Wenn ja mit welchem Präparat?
b) Wenn ja: Kam es unter der Einnahme/Gabe zu Nebenwirkungen/Reaktionen? (Ja/Nein) Wenn ja: Welche Beschwerden?
4. a) Hat ihr behandelnder Arzt – aus Vorsicht – auf Verordnung eines, in Ihrem Allergiepass als verträglich ausgewiesenen Antibiotikum verzichtet, obwohl es in der Situation angezeigt gewesen wäre? (Ja/Nein) Wenn ja: Auf welches Medikament?
b) Haben Sie – aus Vorsicht – auf Einnahme eines, in Ihrem Allergiepass als verträglich ausgewiesenes Antibiotikums verzichtet, obwohl es in der Situation ärztlich empfohlen und verordnet wurde? (Ja/Nein) Wenn ja: auf welches Antibiotikum?
c) Haben Sie oder Ihr behandelnder Arzt eine alternative Lösung für diese Situation gefunden? (Ja/Nein)
5. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Monaten einen Arzt aufsuchen?

6. Würden Sie aufgrund Ihrer Erfahrungen einem Bekannten mit Verdacht auf Arzneimittelallergie zu einer allergologischen Abklärung raten? (Ja/Nein) Welche Gründe haben Sie dafür?
7. Diesem Bekannten mit Verdacht auf Arzneimittelallergie wird vom betreuenden Allergologen zu einer Expositionstestung mit dem verdächtigen Arzneimittel geraten und fragt Sie aufgrund Ihrer Erfahrungen um Rat. Würden Sie ihm die Durchführung der Testung empfehlen? (Ja/Nein) Welche Gründe haben Sie dafür?

3.3 Auswertung

Die Antworten der Fragebögen wurden in eine Microsoft-Excel™ Tabelle übertragen. Ja/Nein-Fragen wurden binär codiert (1 = ja, 0 = nein). Fragen, die mit Freitext beantwortet wurden, wurden als Bemerkungen in die Tabelle notiert und frei ausgewertet.

In eine weitere Tabelle wurden Geschlecht und Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Abfrage eingetragen. Das Alter des Patienten wurde aus dem Jahr der Ausstellung des Allergiepasses und dem vom Patienten angegebenen Geburtsdatum errechnet. Hieraus ergeben sich Angaben zur Alters- und Geschlechterverteilung der Stichprobe.

4 Ergebnisse

4.1 Kollektiv

Insgesamt erhielten 174 Patienten den Fragebogen. Es wurde je ein langer und ein kurzer Beobachtungszeitraum gewählt und deren Ergebnisse vergleichend gegenübergestellt. Im langen Beobachtungszeitraum (n=130) lag die Latenz zwischen Expositionstestung und Abfrage zwischen 3 und 11 Jahren. Der kurze Beobachtungszeitraum (n=44) umfasste 2 bis 3 Jahre. Aufgrund der geringen Größe der Stichproben erfolgt eine Auswertung lediglich deskriptiv.

4.1.1 Erste Stichprobe (langer Beobachtungszeitraum)

Im ersten Beobachtungszeitraum wurden 130 Patienten befragt. Bei 31 Rücksendungen lag die Antwortrate bei 23,8% (Abb.1). Es antworteten 19 weibliche (61,2%) und 12 männliche (38,8%) Patienten (Abb. 2).

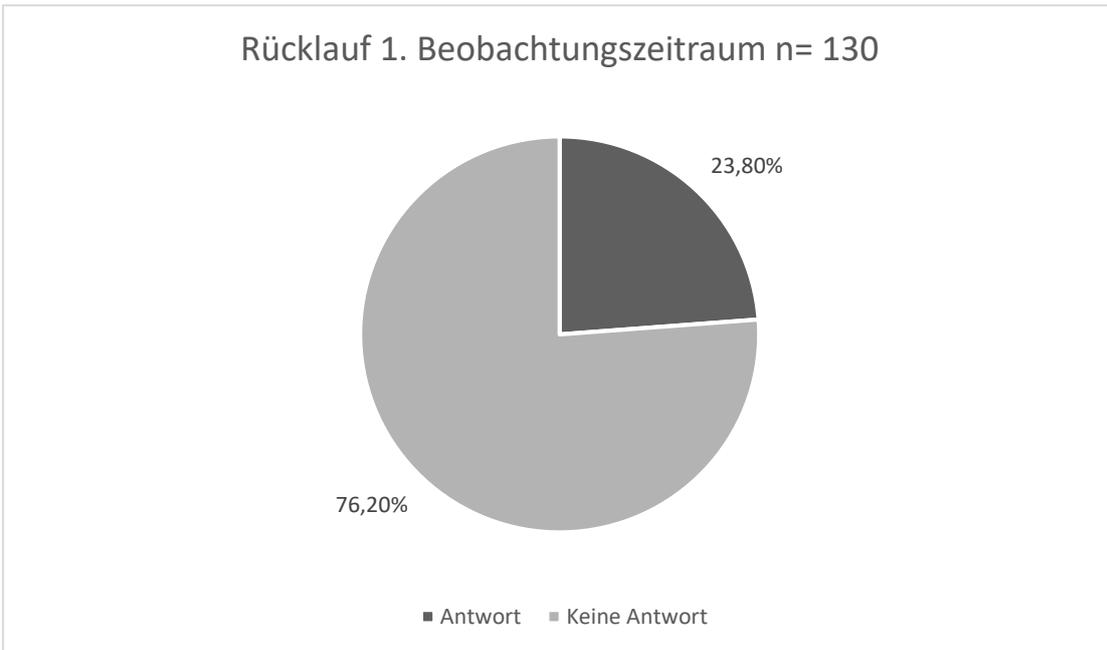


Abbildung 1: Rücklauf erste Stichprobe

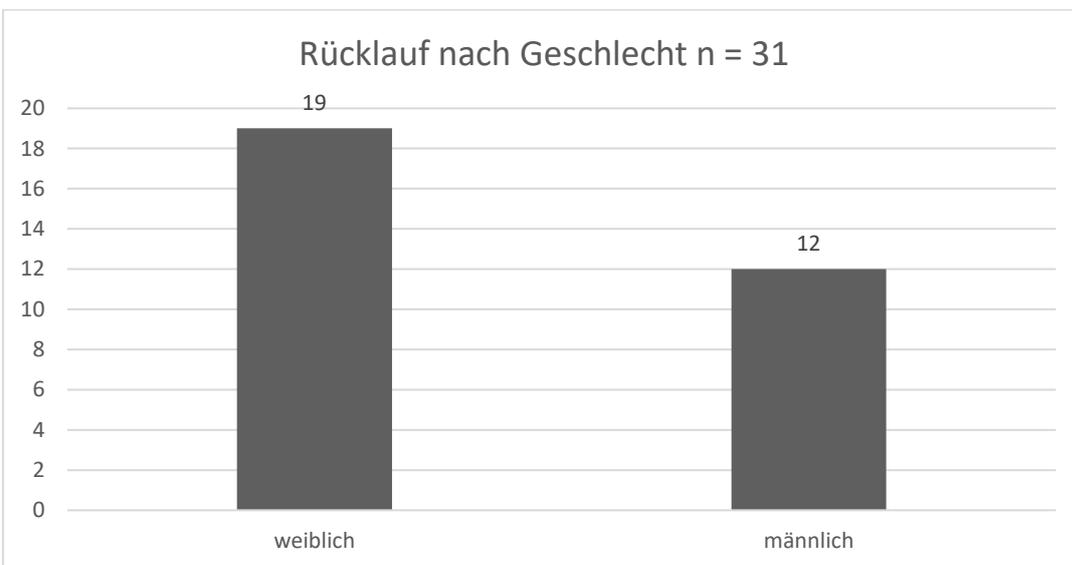


Abbildung 2: Rücklauf erste Stichprobe nach Geschlecht.

Im ersten Beobachtungszeitraum lag die Altersspanne der Teilnehmer zwischen 23 und 89 Jahren (Abb. 3). Bei einem Altersdurchschnitt von 60,9 Jahren betrug die Standardabweichung 16,7 Jahre. Der Median lag bei 65 Jahren.



Abbildung 3: Altersverteilung erste Stichprobe.

4.1.2 Antworten 1. Stichprobe

Der Fragebogen wurde vom ersten Patientenkollektiv folgendermaßen beantwortet:

4.1.2.1 Frage 1: Besitzen Sie Ihren Allergiepass noch, der Ihnen nach dem stationären Aufenthalt in der Hautklinik Tübingen zugeschickt wurde? & Frage 2a: Konnten Sie ihren Allergiepass einsetzen bzw. war dieser hilfreich?

27 von 31 Patienten gaben an, ihren Allergiepass noch zu besitzen, (87,1%) (Abb. 4). 3 Patienten (9,7 %) gaben an, den Allergiepass nicht mehr zu besitzen. Ein Patient ließ die Frage unbeantwortet (3,2%).

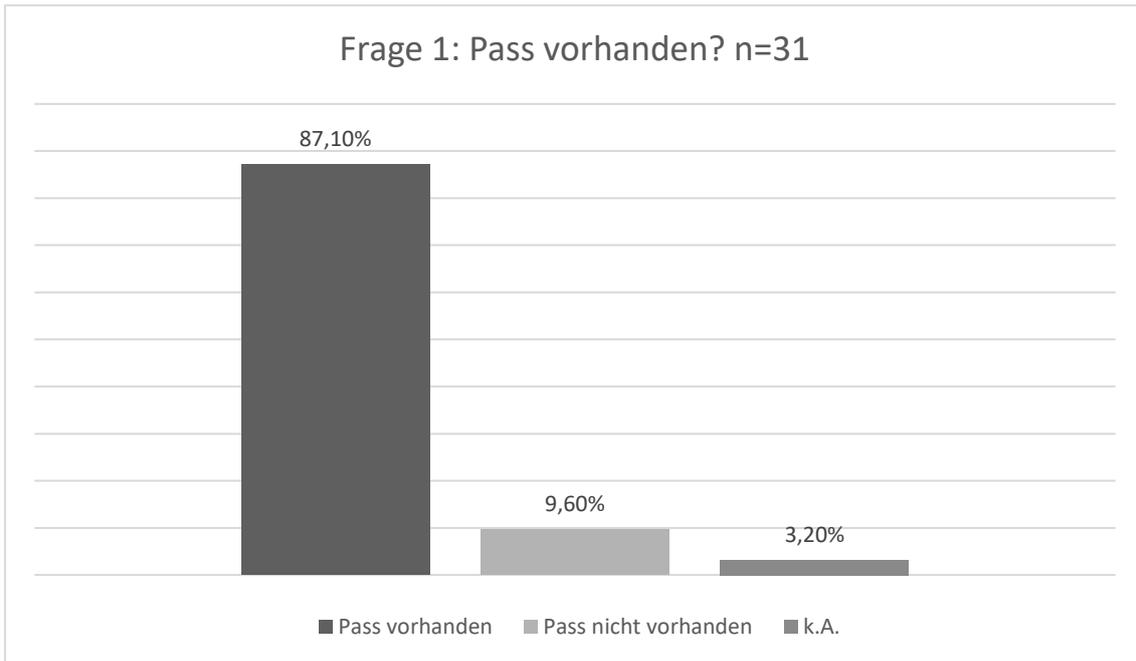


Abbildung 4: Erste Stichprobe Frage 1.

4.1.2.2 Frage 2a: Konnten Sie Ihren Allergiepass einsetzen bzw. war dieser Hilfreich? (Ja/Nein)

11 Patienten setzten den Pass ein (35,5%) (Abb. 5). Bei 18 Patienten kam der Pass nicht zum Einsatz (58,1%). 2 Patienten ließen die Frage offen (6,4%).

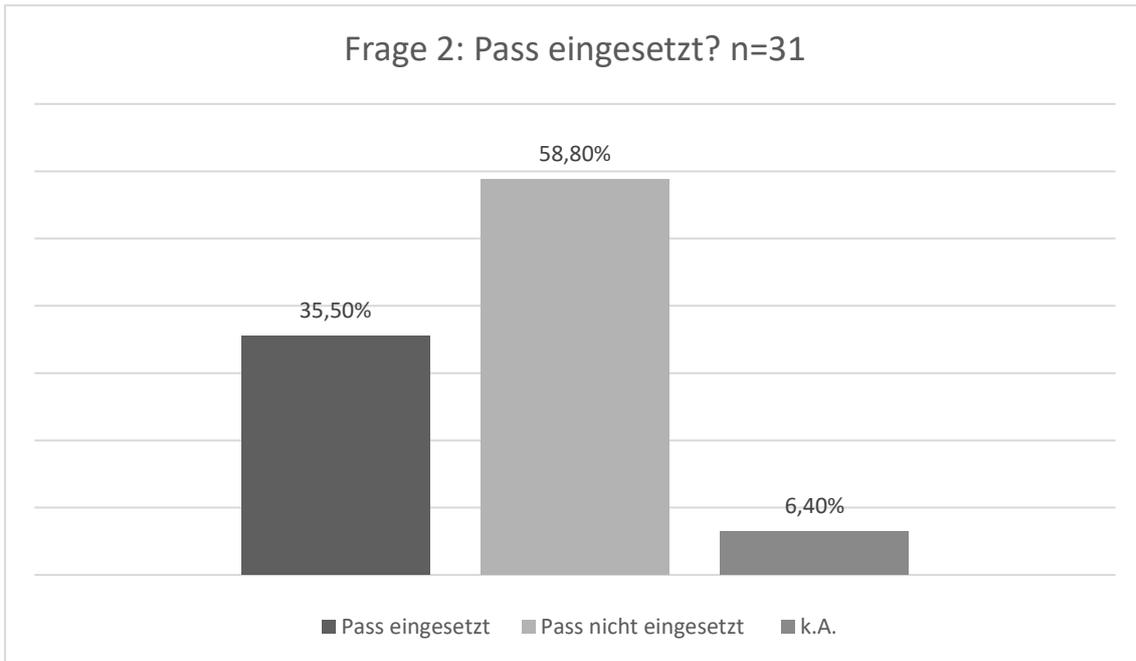


Abbildung 5: Erste Stichprobe Frage 2a.

4.1.2.3 Frage 2b: Wenn ja (Pass vorgezeigt) zu welcher Gelegenheit?

Die Frage wurde von 10 Patienten, die angegeben hatten, den Pass benutzt zu haben, näher spezifiziert. Meist handelte es sich hier um ärztliche Eingriffe, bei denen der Pass vorgelegt wurde. Der Pass wurde überwiegend somit als allgemeine Information der behandelnden Ärzte genutzt, weniger beim konkreten Anlass der Gabe eines Antibiotikums. Ein Patient hatte „unklarer Infekt“ angegeben, bei dem ein Antibiotikum verschrieben worden war. Das Verum wurde von diesem Patienten nicht gemieden, so dass hier der Pass vermutlich half, das gewünschte Präparat einzunehmen. Ein Patient ließ die Frage offen. Die Antworten werden in nahestehender Tabelle aufgeführt.

Tabelle 1: Erste Stichprobe Frage 2b.

Erneute Einnahme nötig	Verum gemieden	Pass vorgezeigt bei
Nein	Nein	Koloskopie
Nein	Nein	Unklarer Infekt
Nein	Nein	Bei Einnahme von Schmerzmitteln
Ja	Nein	Impfung
Ja	Nein	Verschiedene Operationen
Ja	Nein	Kieferoperation
Nein	Nein	Info für Hausarzt
Ja	Nein	Augen Operation
Nein	Nein	Info für Hausarzt
Nein	Nein	Diverse Arzttermine

4.1.2.4 Frage 3a: War seit der allergologischen Abklärung eine weitere Einnahme von Antibiotika erforderlich? (Ja/Nein) Wenn ja mit welchem Präparat?

17 Patienten gaben an, dass eine erneute Antibiotikaeinnahme seit der allergologischen Abklärung inklusive Expositionstestung nötig gewesen sei (54,8%) (Abb. 6). Bei 14 Patienten war keine erneute Antibiotikaeinnahme nötig (45,2%). Die Frage wurde von allen Patienten beantwortet.

Das verordnete Präparat konnten 11 von 17 Patienten benennen (64,7 %) (Abb. 7). 6 Patienten ließen die Frage offen (35,3 %)

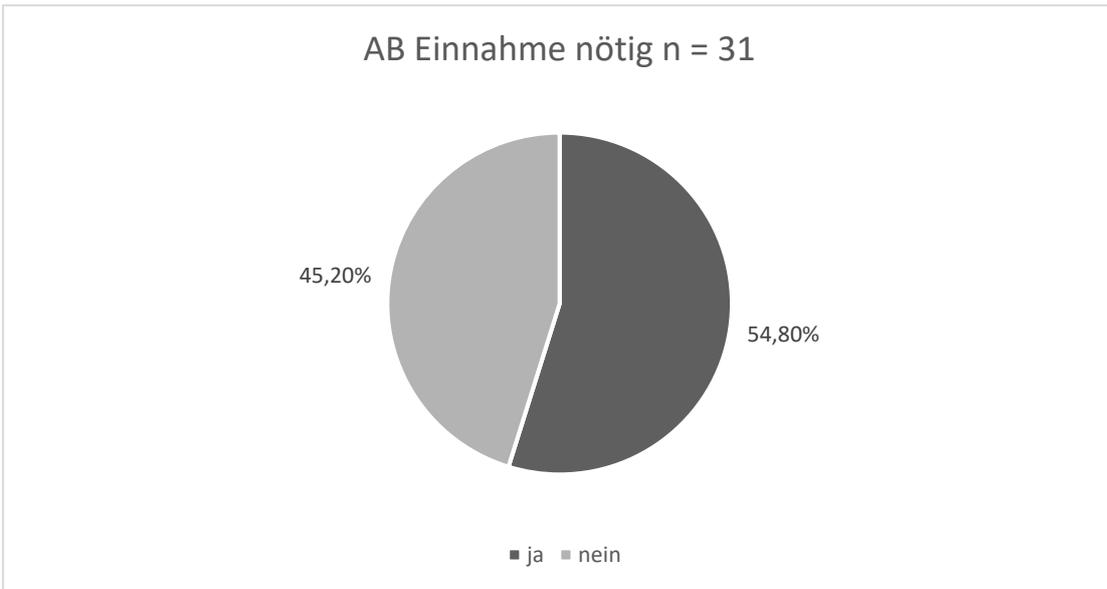


Abbildung 6: Erste Stichprobe Frage 3a.

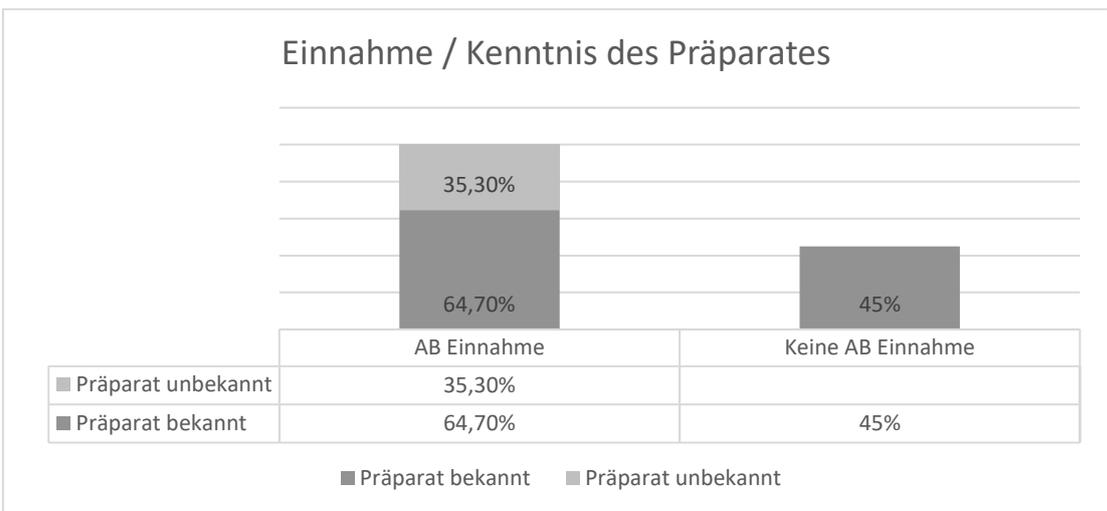


Abbildung 7: Erste Stichprobe Kenntnis des Präparates.

Von den 17 Patienten, die seit Abklärung erneut ein oder mehrere AB verschrieben bekamen, erhielten 4 Patienten Penicilline bzw. Aminopenicilline. 4 Patienten erhielten Fluorchinolone. 2 Patienten erhielten Tetracycline. 1 Patient erhielt ein Makrolid (Abb. 8). 2 Patienten wurden Lincosamide verschrieben. 3 Patienten mehr als ein AB.

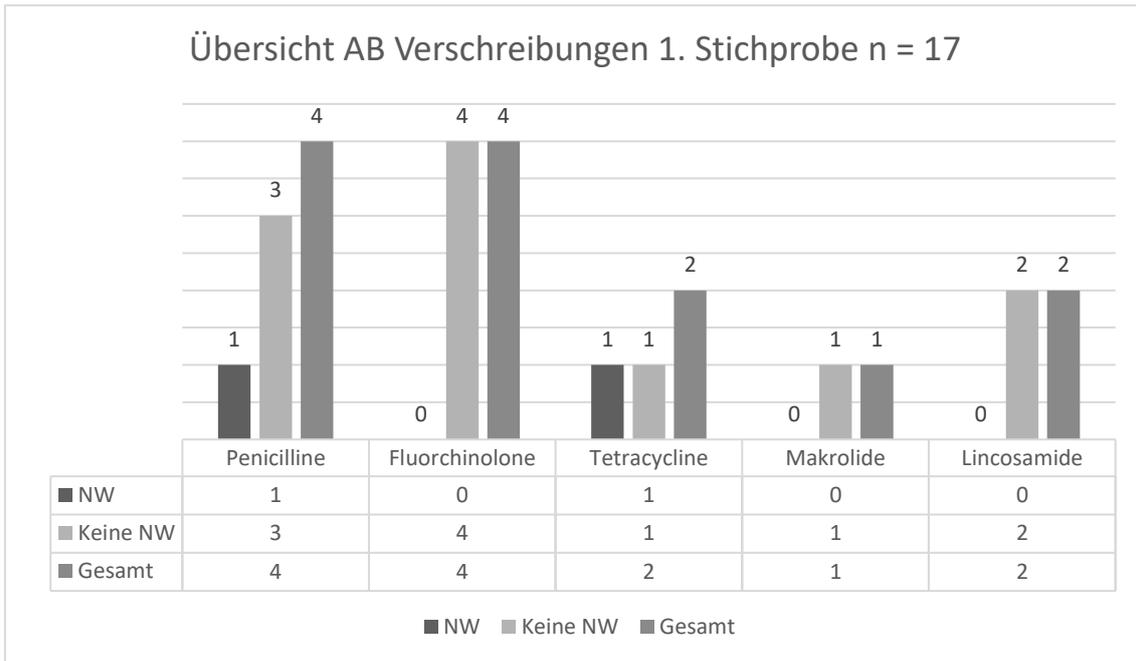


Abbildung 8: Erste Stichprobe Übersicht AB-Verschreibungen.

4.1.2.5 Frage 3b: Kam es bei der Einnahme zu Nebenwirkungen?

Bei 2 von 17 Patienten mit AB Einnahme kam es nach der Einnahme zu Nebenwirkungen (11,7%) (Abb. 9).

18 von insgesamt 31 Patienten gaben an, keine Nebenwirkungen erfahren zu haben. 11 Patienten ließen die Frage unbeantwortet. 3 Patienten gaben an keine Nebenwirkungen erfahren zu haben, obwohl Sie kein Medikament eingenommen hatten. Diese bleiben in der Auswertung unberücksichtigt, da hier die Frage vermutlich nicht korrekt verstanden wurde.

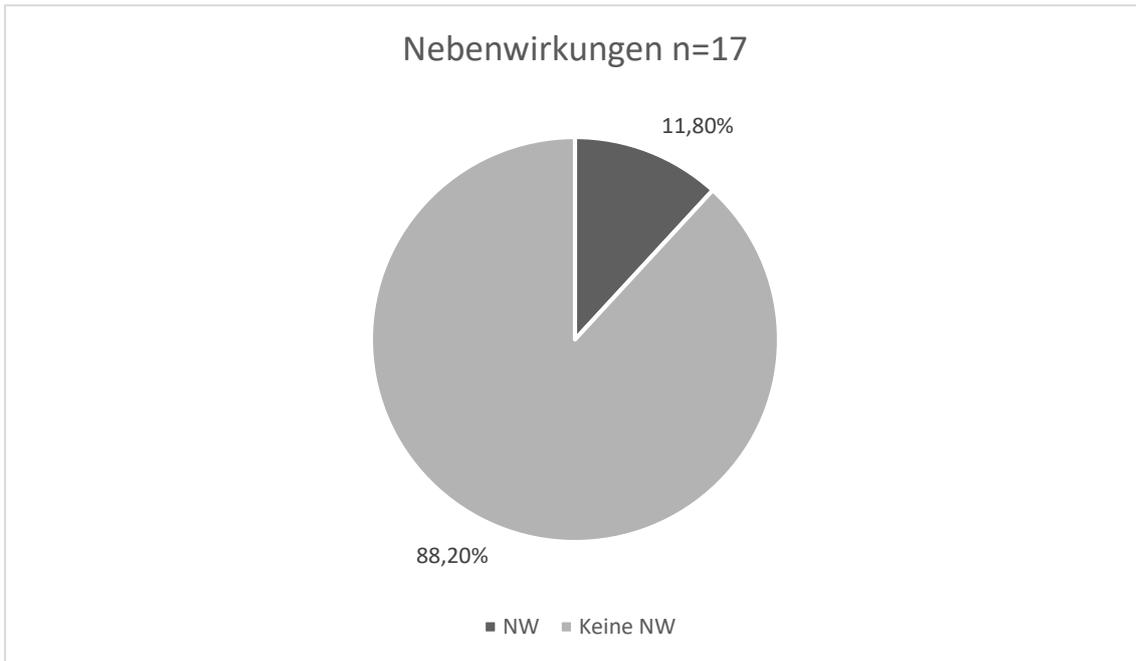


Abbildung 9: Erste Stichprobe Frage 3b.

4.1.2.6 Frage 4a: Hat Ihr behandelnder Arzt – aus Vorsicht – auf Verordnung eines, in Ihrem Allergiepass als verträglich ausgewiesenen Antibiotikums verzichtet, obwohl es in der Situation angezeigt gewesen wäre? Wenn ja, auf welches?

Die Frage nach Verzicht von ärztlicher Seite wurde von 3 der 17 Patienten mit Antibiotikaverordnung bejaht (17,6 %) (Abb. 10). 24 Patienten antworteten mit „Nein“. 4 Patienten ließen die Frage unbeantwortet. Ähnlich wie bei Frage 3b gaben hier 10 Patienten keinen ärztlichen Verzicht an, obwohl keine Einnahme notwendig gewesen war. Sie bleiben von der Auswertung unberücksichtigt. 14 von 17 Patienten mit Antibiotikaverordnung (82,4%) gaben keinen ärztlichen Verzicht auf ein als verträglich ausgewiesenes Medikament an. Nur ein Patient von 17 gab explizit an, dass konkret auf das zuvor als verträglich getestete Amoxicillin verzichtet wurde (5,9 %) (Abb. 11).

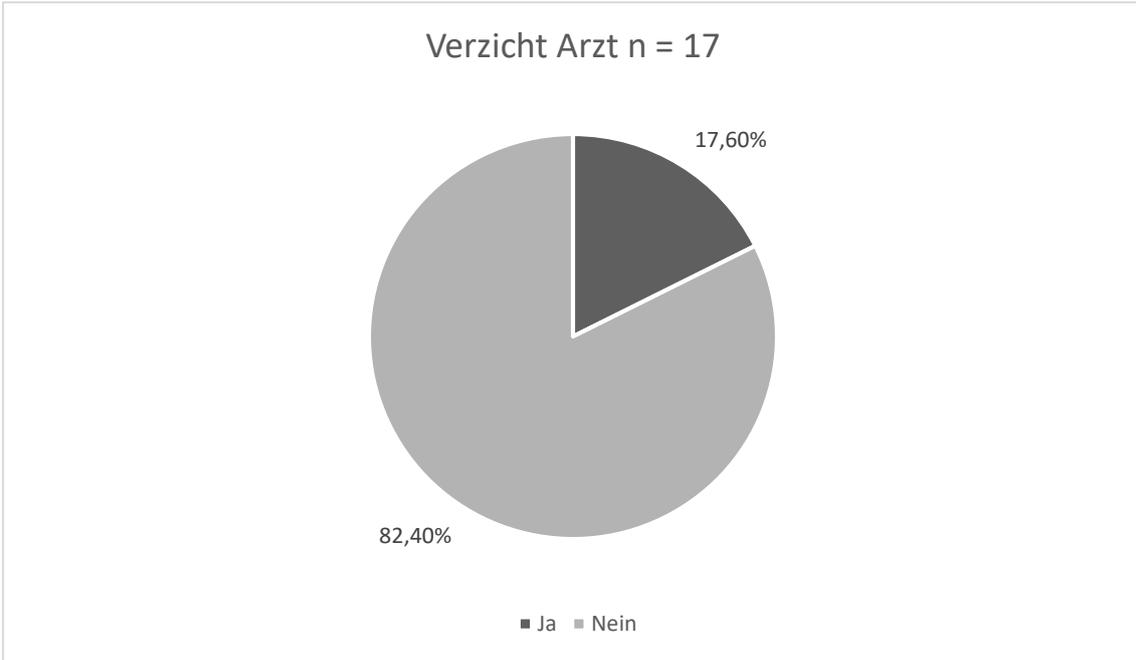


Abbildung 10: Erste Stichprobe Frage 4a.

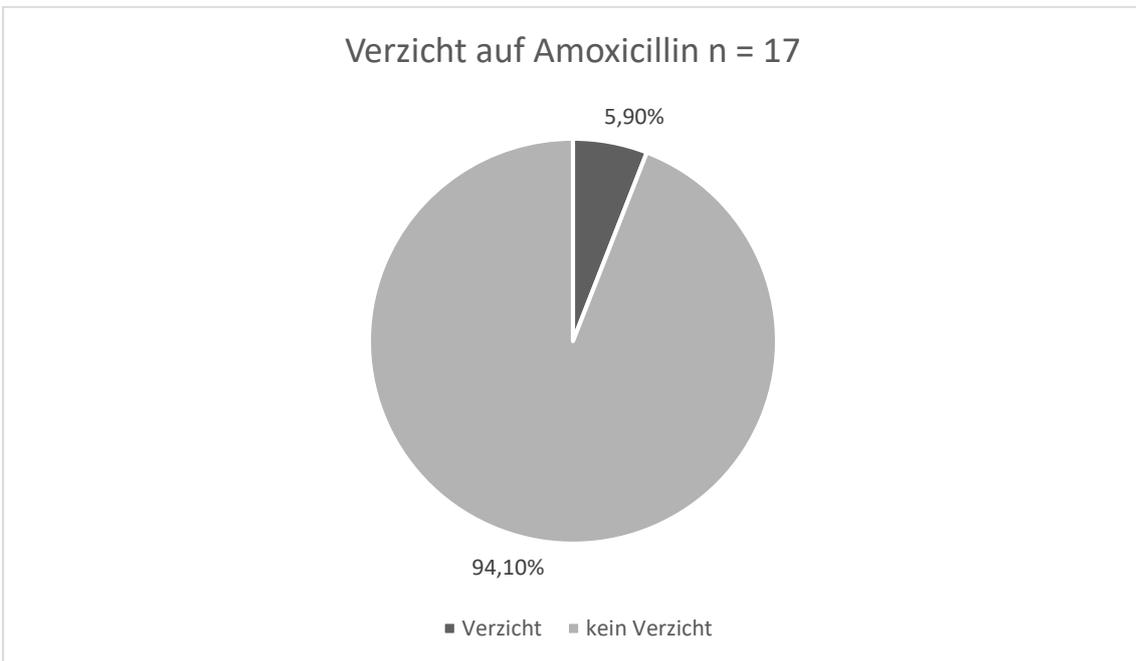


Abbildung 11: Erste Stichprobe Verzicht auf Amoxicillin.

4.1.2.7 Frage 4b: Haben Sie – aus Vorsicht – auf Einnahme eines, in Ihrem Allergiepass als verträglich ausgewiesenes Antibiotikums verzichtet, obwohl es in der Situation ärztlich empfohlen und verordnet wurde? (Ja/Nein) Wenn ja: auf welches Antibiotikum?

Aminopenicilline sind verschreibungspflichtig. Dennoch können die Patienten im Arzt-Patienten-Gespräch ihren Wunsch eines Verzichtes äußern. Die Frage nach eigenständigem Verzicht durch den Patienten beantworteten zwei Patienten mit „ja“ (Abb. 12). In beiden Fällen war zuvor in Frage 4a auch ein ärztlicher Verzicht angegeben worden. 24 Patienten verneinten den Verzicht. Wie bei Frage 3b und 4a antworteten auch auf diese Frage mehrere Patienten, obwohl kein AB verordnet worden war, die bei der statistischen Auswertung keine Beachtung fanden.

4.1.2.8 Frage 4c: Haben Sie oder Ihr behandelnder Arzt eine alternative Lösung für diese Situation gefunden? (Ja/Nein)

Von den 5 Patienten, die auf Wunsch des Arztes oder auf eigenen Wunsch auf ein Präparat verzichtet hatten, fanden 4 Patienten (80%) eine Lösung und beantworteten diese Frage mit „ja“. 19 Patienten mit „nein“ 8 Patienten ließen die Frage unbeantwortet. Die Patienten, die mit „nein“ antworteten, mussten keine Alternativlösung nutzen, da sie auf kein Medikament verzichteten.

4.1.2.9 Frage 5: Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Monaten einen Arzt aufsuchen? (kein Mal, 1 Mal, bis 5 Mal, mehr als 5 Mal)

Bezüglich der Anzahl der Arztbesuche in den vergangenen 4 Monaten gaben 9 Patienten 0 Arztbesuche an. 9 Patienten gaben einen Arztbesuch an. 9 Patienten gaben bis zu 5 Arztbesuche an. 3 Patienten gaben an, in den letzten 4 Monaten mehr als 5 Mal einen Arzt aufgesucht zu haben. Ein Patient machte keine Angabe

zu dieser Frage (Abb. 12). Eine Korrelation zwischen der Anzahl der Arztbesuche und Antibiotikaeinnahme, die bei Konzeption des Fragebogens vermutet wurde, lag somit nicht vor.

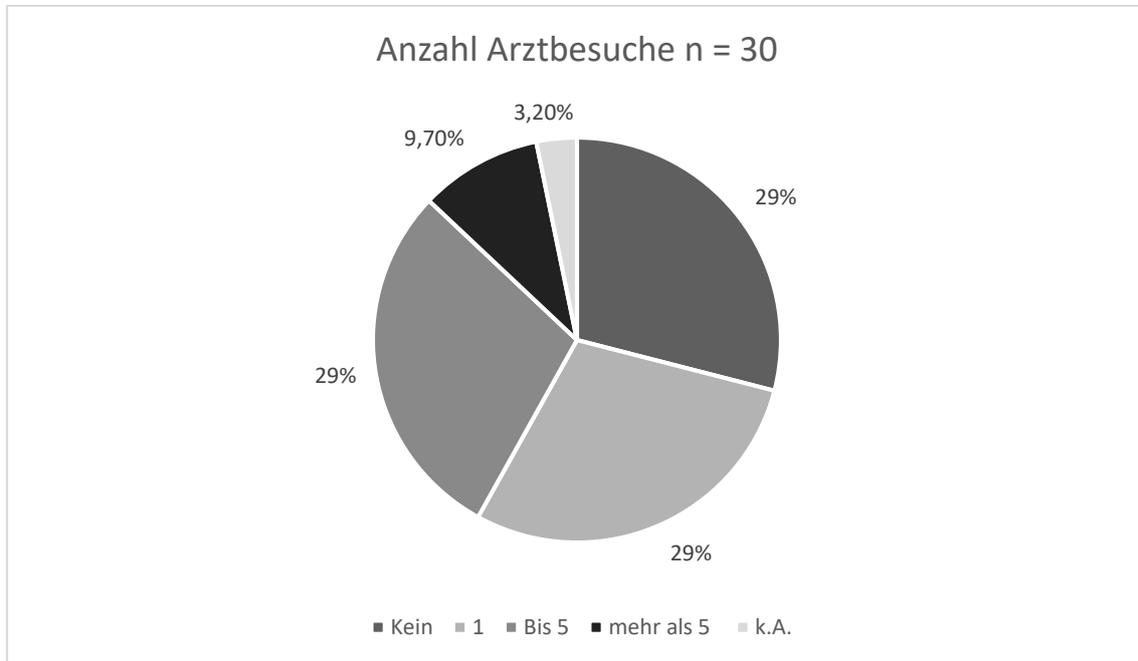


Abbildung 12: Erste Stichprobe Frage 5.

Tabelle 2: Erste Stichprobe Anzahl Arztbesuche.

Arztbesuche	Patienten
0	9
1	9
Bis 5	9
Mehr als 5	3
Keine Angabe	1

4.1.2.10 Frage 6: Würden Sie aufgrund Ihrer Erfahrungen einem Bekannten mit Verdacht auf Arzneimittelallergie zu einer allergologischen Abklärung raten? Welche Gründe haben Sie dafür.

29 von 31 Patienten (93,5 %) würden eine allergologische Abklärung inklusive der Expositionstestung bei Verdacht auf eine Arzneimittelallergie weiterempfehlen (Abb. 13), obwohl der Großteil der Patienten seit der Testung kein Antibiotikum einnehmen musste. Zwei Patienten verneinten die Frage. Die Frage wurde von allen Patienten beantwortet. Als Gründe für die Weiterempfehlung gaben 23 von 29 Patienten, die mit „ja“ geantwortet hatten durchweg Sicherheitserwägungen an (79,3 %). 6 Patienten gaben für Ihre Weiterempfehlung keine Begründung an. Einer der beiden Patienten, die eine Abklärung nicht weiterempfehlen würden, gab an, diese als unnötig empfunden zu haben, vermutlich, da seither kein Bedarf einer Antibiotikaeinnahme bestand. Ein weiterer Patient machte keine Angabe dazu.

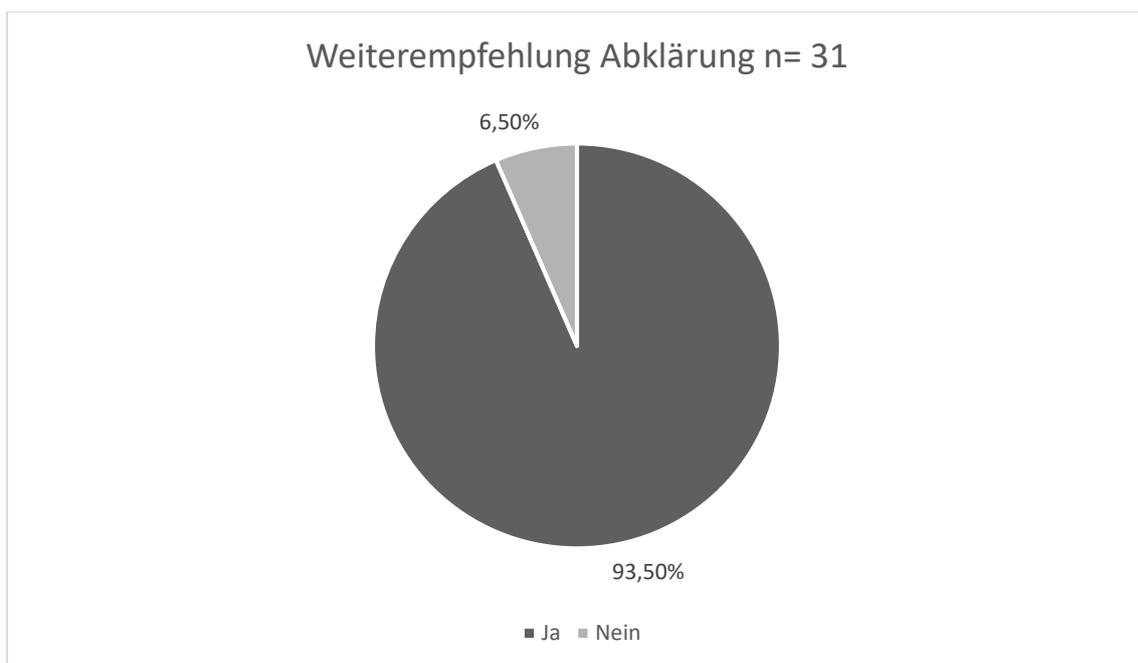


Abbildung 13: Erste Stichprobe Frage 6.

4.1.2.11 Frage 7: Diesem Bekannten wird vom betreuenden Allergologen zu einer Expositionstestung mit dem verdächtigen Arzneimittel geraten und fragt Sie aufgrund Ihrer Erfahrung um Rat. Würden Sie ihm die Durchführung der Testung empfehlen? (Ja/Nein) Welche Gründe haben Sie dafür?

30 von 31 befragten Patienten würden die Expositionstestung weiterempfehlen (96,7 %) (Abb. 14). Lediglich ein Patient würde auch die Expositionstestung nicht weiterempfehlen. 23 von 30 Patienten gaben auch hier als Grund für die Weiterempfehlung Sicherheitserwägungen in unterschiedlichen Formulierungen an.

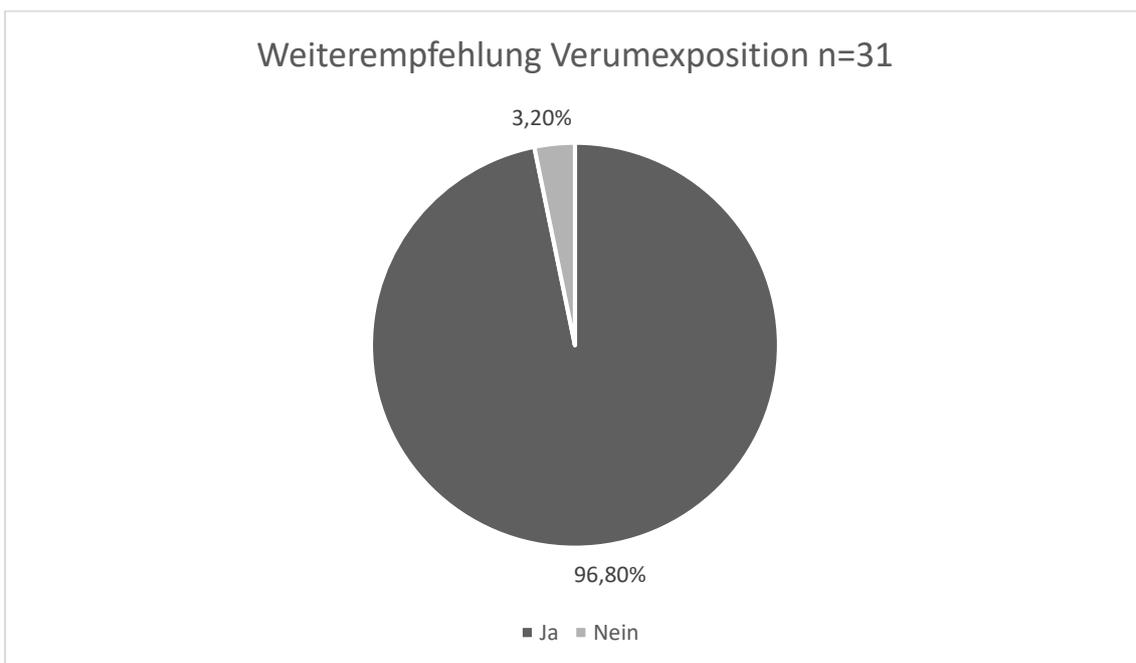


Abbildung 14: Erste Stichprobe Frage 7.

4.1.3 Zusammenfassung 1. Stichprobe

In der ersten Stichprobe sendeten 31 von 130 befragten Patienten den ausgefüllten Fragebogen zurück (23,8 %). 27 von 31 Patienten (87,1%) besaßen ihren Allergiepass noch, zum Einsatz kam er lediglich bei 11 Patienten (35,5%). 4 Patienten (12,1 %) gaben an, den Allergiepass nicht mehr zu besitzen. Seit der Allergietestung war bei 17 Patienten eine erneute Antibiotikaeinnahme erforderlich gewesen (54,8 %), bei denen es zweimalig im Zusammenhang mit der Therapie zu Nebenwirkungen gekommen sei (11,7 %).

In drei dieser Situationen verzichtete der behandelnde Arzt – aus Vorsicht – auf die Verschreibung eines zuvor als unbedenklich getesteten Arzneimittels, obwohl es in der Situation angezeigt gewesen wäre (16,6 %). Dabei verwies auch ein Patient explizit auf das getestete Amoxicillin. Zwei Patienten gaben an, selbständig auf die Einnahme eines als unbedenklich getesteten Arzneimittels verzichtet zu haben (11,7 %).

Aufgrund ihrer Erfahrungen würden 29 von 31 Studienteilnehmer einem Bekannten mit Verdacht auf eine Arzneimittelallergie zu einer allergologischen Abklärung raten (93,5 %). Die Verumexposition mit dem verdächtigen Präparat würden 30 von 31 befragten Patienten weiterempfehlen (96,8 %). Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Antworten der ersten Stichprobe.

Tabelle 3: Übersicht Antworten erste Stichprobe.

Frage	Antworten	Prozent
Pass Vorhanden?	n=31	
Ja	27	87,1
Nein	3	9,7
Leer	1	3,2
Pass eingesetzt?	n=31	

Ja	11	35,5
Nein	18	58,1
Leer	2	6,4
AB Einnahme erforderlich?	n=31	
Ja	17	45,8
Nein	14	45,2
Leer	0	0
Nebenwirkungen?	n=17	
Ja	2	11,8
Nein	15	88,2
Leer	(11)	(64,7)
Verzicht Arzt	n=17	
Ja	3	17,6
Nein	14	82,4
Leer	(4)	(23,5)
Verzicht Patient	n=17	
Ja	2	11,7
Nein	15	88,2
Leer	(5)	29,4
Alternative gefunden?	n=31	
Ja	4	23,5
Nein	19	61,3
Leer	8	47,1
Anzahl Arztbesuche	n=31	
0	9	29,0
1	9	29,0
Bis 5	9	29,0
>5	3	9,7
Leer	1	3,3
Empfehlung Abklärung	n=31	

Ja	29	93,5
Nein	2	6,5
Leer	0	0
Empfehlung Verum-Expo	n=31	
Ja	30	96,8
Nein	1	3,2
Leer	0	0

4.2 Zweite Stichprobe (kurzer Beobachtungszeitraum)

Im zweiten Beobachtungszeitraum wurden 44 Patienten befragt, deren allergologische Abklärung und stationäre Expositionstestung zwischen 2 und 3 Jahren zurück lag. Mit 18 Rücksendungen lag die Antwortrate in der 2. Stichprobe bei 40,9 % (Abb. 15) und somit auf Grund der kürzeren Latenz deutlich höher als in der ersten Stichprobe. Es antworteten 15 Frauen (83,3%) und 1 Mann (5,6%) (Abb. 16). Zwei Patienten sandten ihren Fragebogen anonym zurück, so dass weder Alter noch Geschlecht nachvollziehbar waren (11,1%).

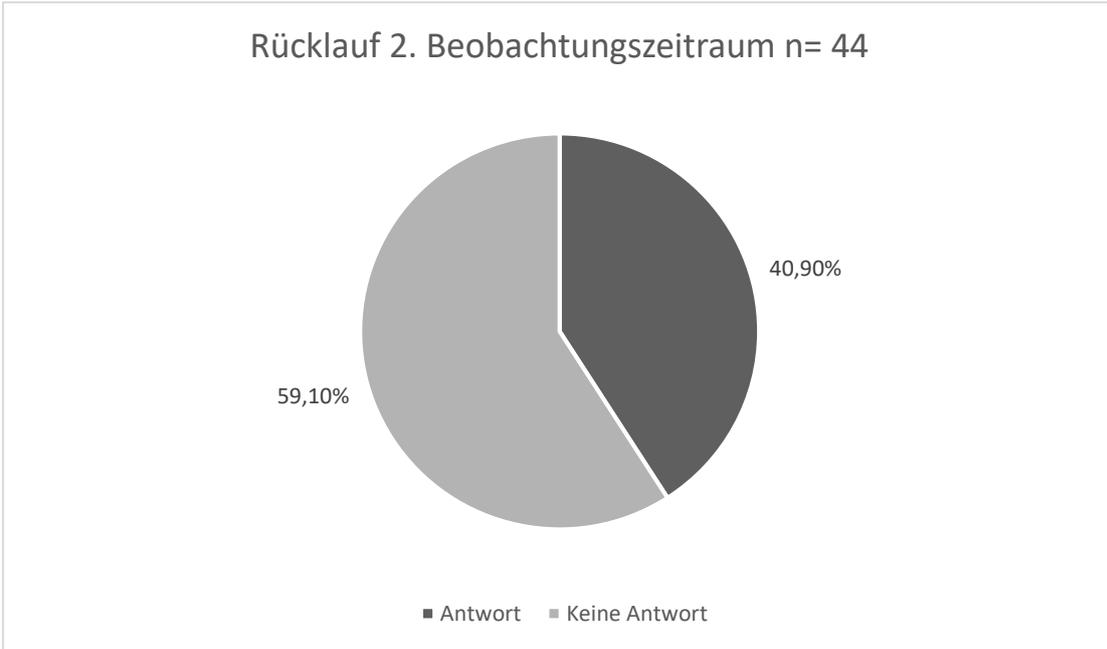


Abbildung 15: Rücklauf zweite Stichprobe.

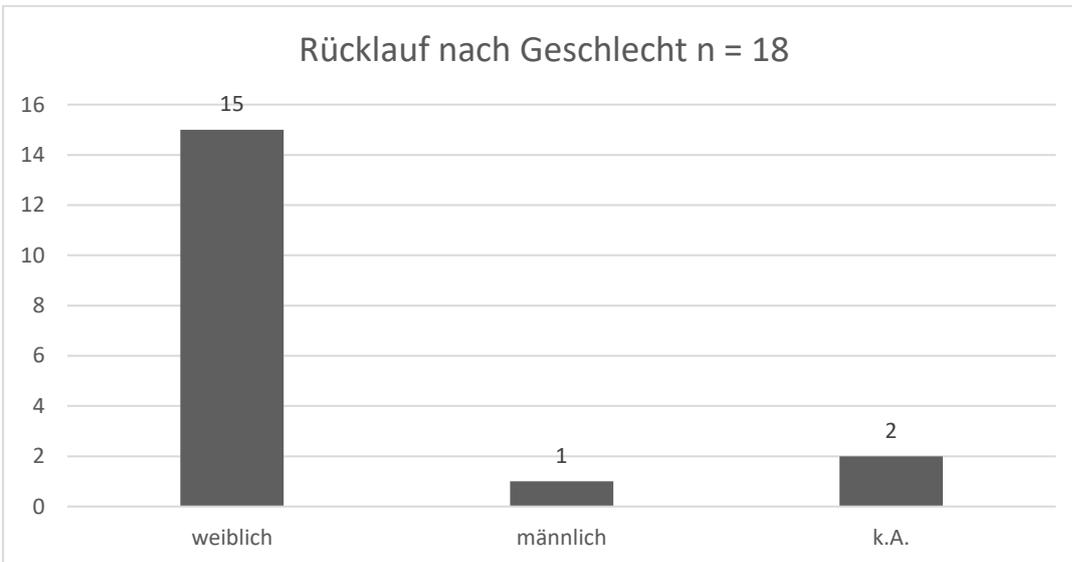


Abbildung 16: Rücklauf zweite Stichprobe nach Geschlecht.

Im zweiten Beobachtungszeitraum lag die Altersspanne der Teilnehmer zwischen 33 und 73 Jahren (Abb. 17). Bei einem Altersdurchschnitt von 50,3 Jahren betrug die Standardabweichung 13,8 Jahre. Der Median lag bei 50 Jahren.

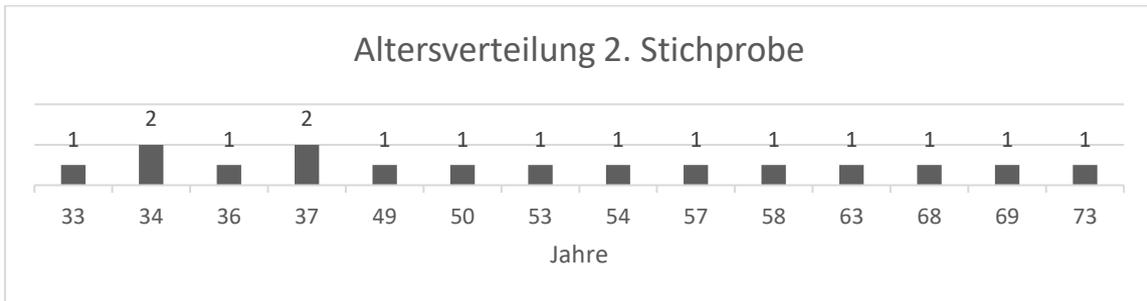


Abbildung 17: Altersverteilung zweite Stichprobe.

4.2.1 Antworten 2. Stichprobe

Der Fragebogen wurde von den Patienten des zweiten Kollektivs wie folgt beantwortet:

4.2.1.1 Frage 1: Besitzen Sie Ihren Allergiepass noch, der Ihnen nach dem stationären Aufenthalt in der Hautklinik Tübingen zugeschickt wurde? & Frage 2a: Konnten Sie ihren Allergiepass einsetzen bzw. war dieser hilfreich?

16 von 18 Patienten gaben an, ihren Allergiepass noch zu besitzen (88,9 %) (Abb. 18). Eingesetzt wurde er von 7 (38,8 %). 2 Patienten besaßen keinen Pass mehr (11,1 %), 11 Patienten hatten den Pass nicht eingesetzt (61,1 %). Die Fragen wurden von allen Patienten beantwortet.

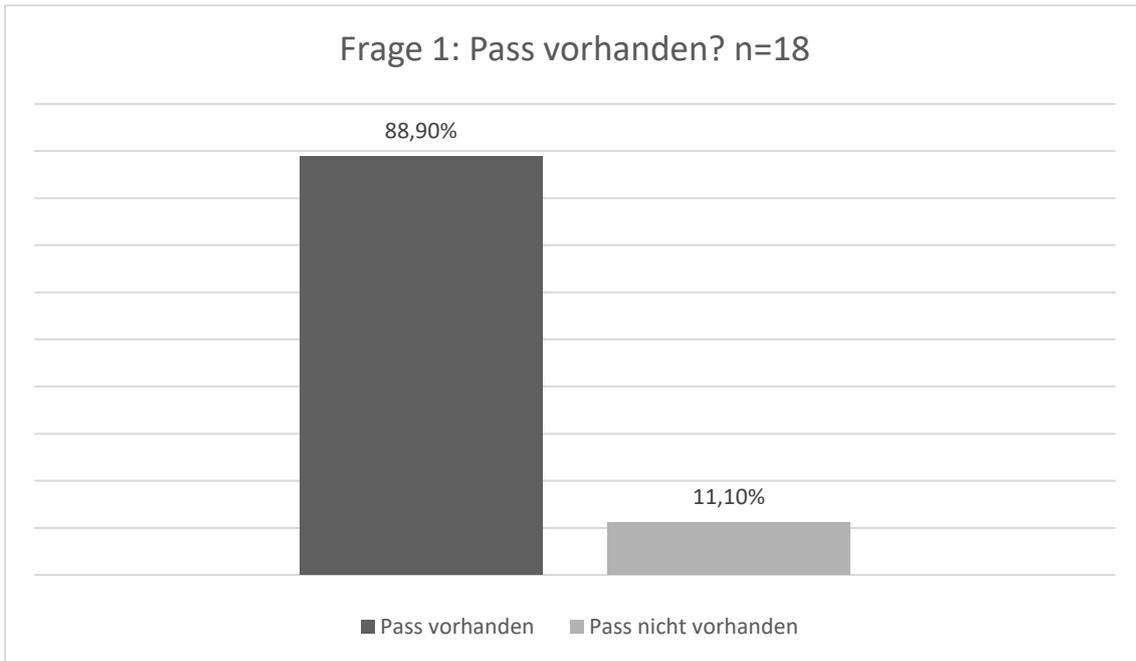


Abbildung 18: Zweite Stichprobe Frage 1.

4.2.1.2 Frage 2a: Konnten Sie Ihren Allergiepass einsetzen bzw. war dieser hilfreich? (Ja/Nein)

Sieben Patienten setzten den Pass seit Abklärung (38,8%) (Abb. 19), während der Großteil der Teilnehmer (11) den Pass bisher nicht benötigten (61,1%).

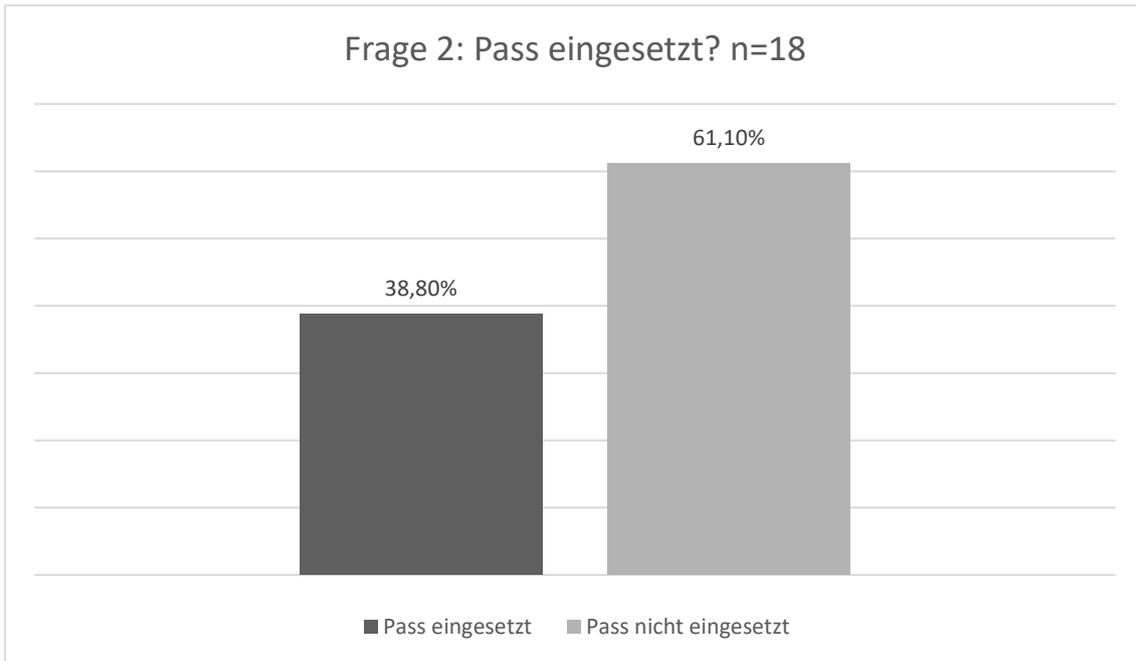


Abbildung 19: Zweite Stichprobe Frage 2a.

4.2.1.3 Frage 2b: Wenn ja (Pass vorgezeigt) zu welcher Gelegenheit?

Von den 7 Patienten, die den Pass benutzten, machten 3 Patienten (42,7%) hierzu nähere Angaben. Hier wurde der Pass routinemäßig bei Arztbesuchen vorgezeigt, unabhängig von einer geplanten Antibiotikagabe. Tabelle 4 gibt eine Übersicht der gegebenen Antworten, die zeigen, dass der Pass als Informationsquelle für den Arzt dient (Tabelle 4).

Tabelle 4: Zweite Stichprobe Frage 2b.

Erneute Einnahme Nötig	Verum gemieden	Pass vorgezeigt bei
Nein	Nein	Jeder Arztbesuch
Ja	Ja (Verzicht Arzt)	Hausarzt
Ja	Ja (Verzicht Patient)	Kreuzband OP

4.2.1.4 Frage 3a: War seit der Allergologischen Abklärung eine weitere Einnahme von Antibiotika erforderlich? (Ja/Nein) Wenn ja mit welchem Präparat?

Bei 7 Patienten (38,9 %) wurde seit dem stationären Ausschluss einer Antibiotikaallergie eine erneute Einnahme von Antibiotika notwendig. Bei der Mehrzahl (11 Patienten, 61,1%) war keine erneute Antibiotikatherapie nötig gewesen (Abb. 20).

5 von 7 Patienten (71,4 %) mit notwendiger Antibiotikaeinnahme konnten das bzw. die verordnete(n) Präparat(e) benennen (Abb. 21).

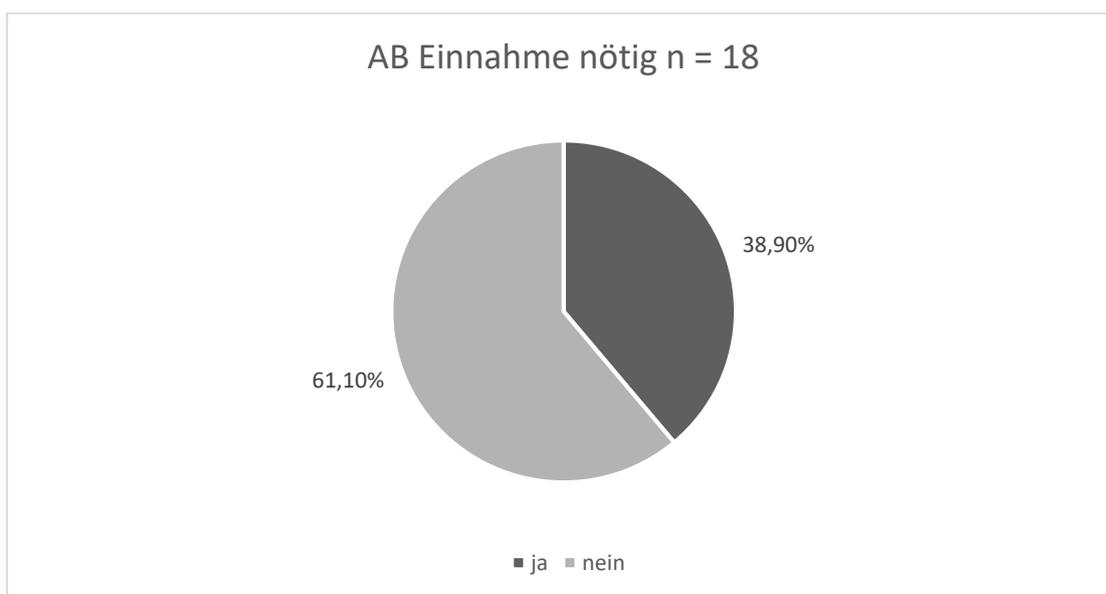


Abbildung 20: Zweite Stichprobe Frage 3a.

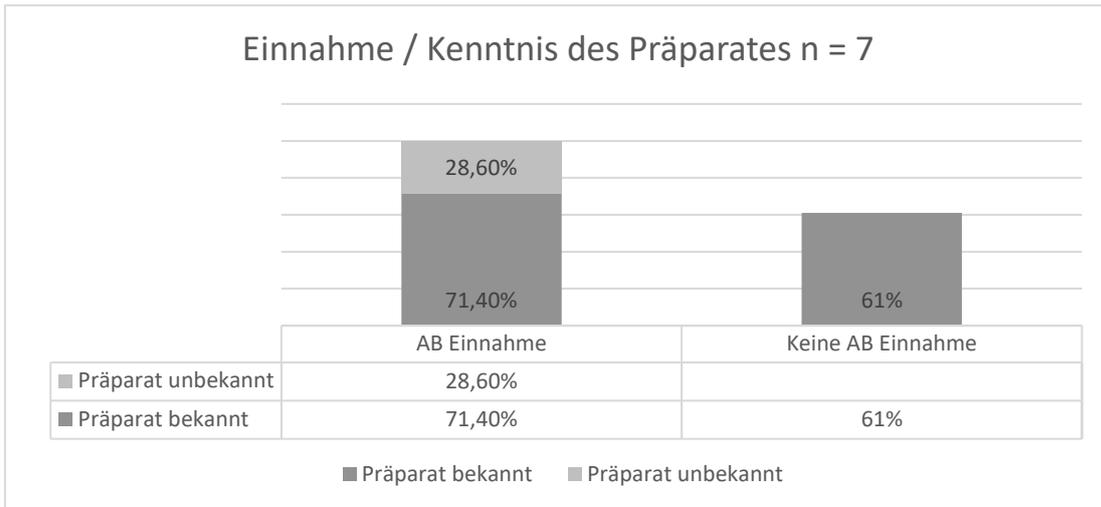


Abbildung 21: Zweite Stichprobe Kenntnis des Präparates.

Von den 7 Patienten, die seit Abklärung erneut ein oder mehrere Antibiotika verschrieben bekommen hatten erhielt ein Patient ein Tetracyclin (Doxycyclin), je ein Patient erhielt ein Cephalosporin der zweiten Generation (Cefuroxim). Trimethoprim bzw. ein Fluorchinolon (Abb. 22).

Drei Patienten erhielten Amoxicillin ohne dabei Nebenwirkungen erfahren zu haben. Drei weiteren Patienten wurde mehr als ein Antibiotikum rezeptiert.

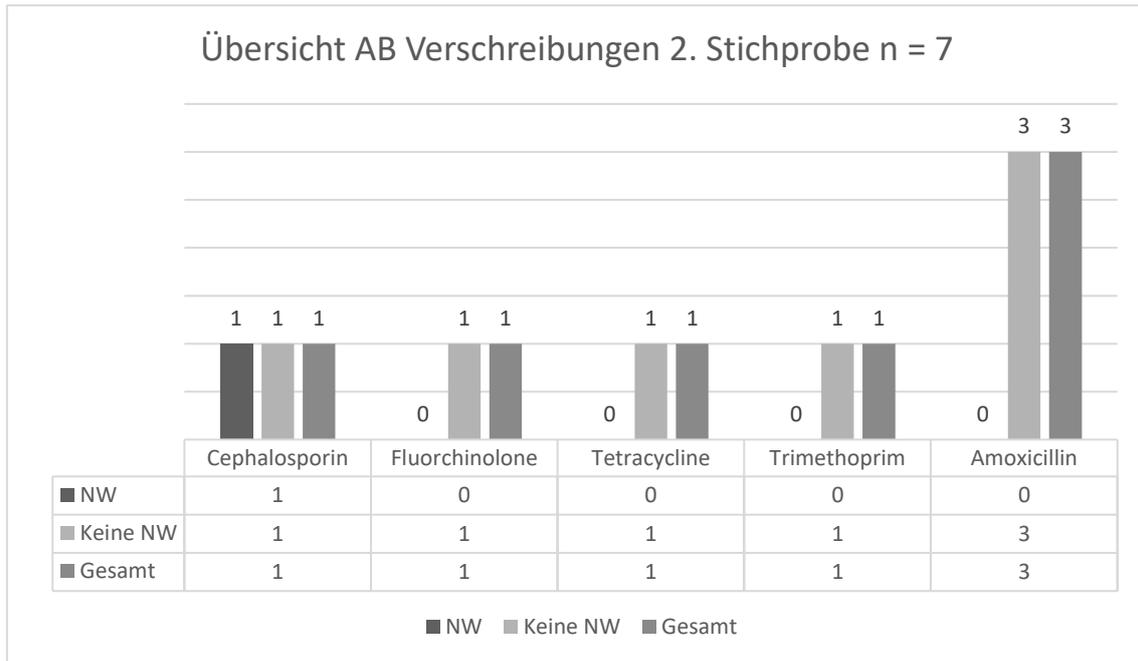


Abbildung 22: Zweite Stichprobe Übersicht AB Verschreibungen.

4.2.1.5 Frage 3b: Kam es bei der Einnahme zu Nebenwirkungen?

Als nicht-allergische Typ A Nebenwirkung trat Durchfall bei einem Patienten auf (14,3 %). Die übrigen sechs Antibiotika einschließlich des Amoxicillins wurden nebenwirkungsfrei toleriert (85,7 %) (Abb. 23).

6 Patienten ließen die Frage offen, da bei Ihnen keine Antibiotika Einnahme nötig gewesen ist. 5 Patienten gaben keine Nebenwirkungen an, obwohl Ihnen kein Antibiotikum verschrieben worden war, sie bleiben bei der Auswertung unberücksichtigt.

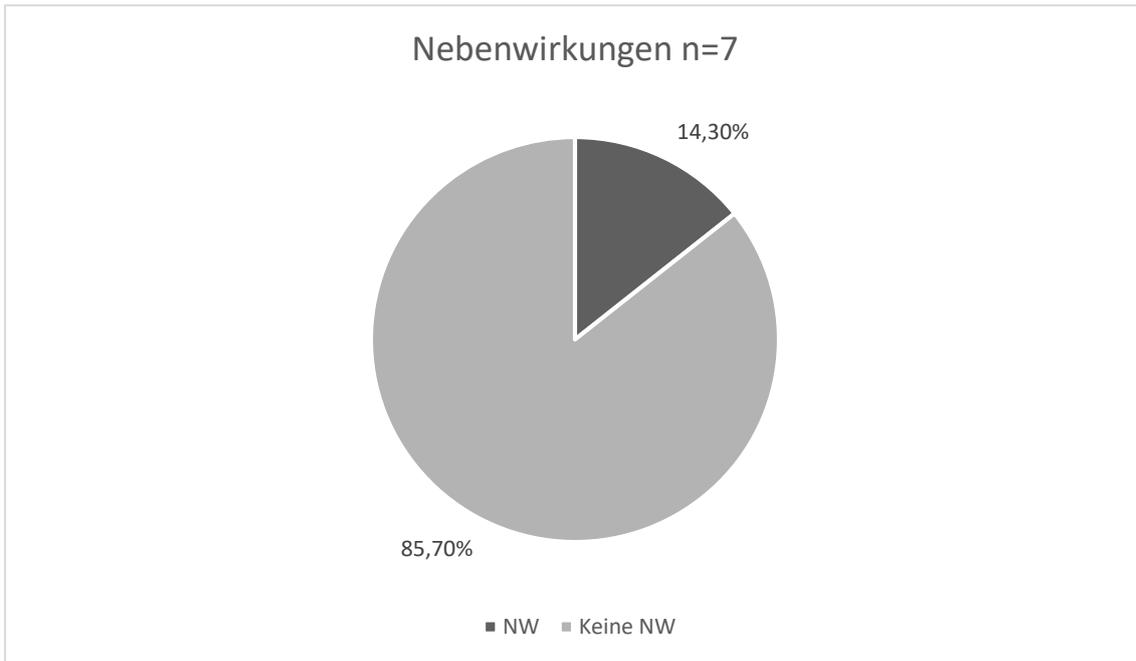


Abbildung 23: Zweite Stichprobe Frage 3b.

4.2.1.6 Frage 4a: Hat Ihr behandelnder Arzt – aus Vorsicht – auf Verordnung eines, in Ihrem Allergiepass als verträglich ausgewiesenen Antibiotikums verzichtet, obwohl es in der Situation angezeigt gewesen wäre? Wenn ja, auf welches?

Bei 5 Patienten wurde auf Anraten des verschreibenden Arztes auf eine Amoxicillingabe verzichtet (27,8 %). 11 Patienten antworteten mit „Nein“ (61,1 %). 2 Patienten ließen die Frage offen (11,1 %) (Abb. 24).

Nur einer der 5 Patienten, die einen ärztlichen Verzicht angegeben hatten, hatte zuvor auch die Frage nach der Notwendigkeit einer Antibiotikaeinnahme mit „Ja“ beantwortet und wird daher für die Auswertung berücksichtigt. Bei 7 Antibiotikaverordnungen in der zweiten Stichprobe ergibt sich in 14,3 % der Indikationen ein ärztlicher Verzicht.

6 von 7 Patienten (85,7 %) gaben keinen ärztlichen Verzicht auf ein zuvor verträglich getestetes Medikament an.

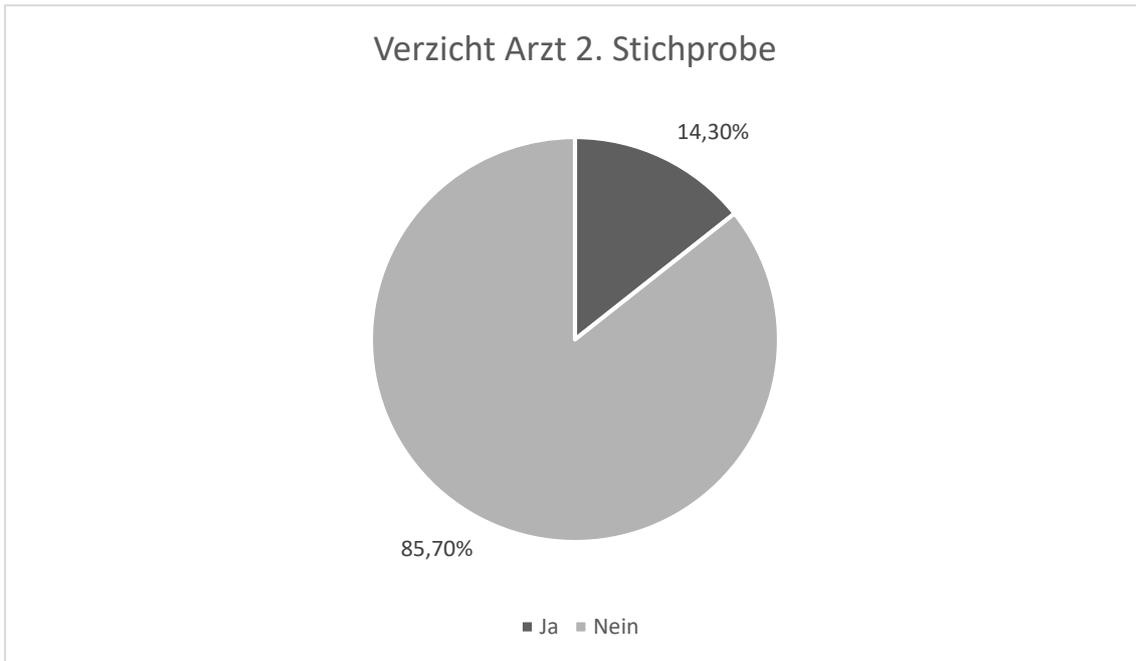


Abbildung 24: Zweite Stichprobe Frage 4a.

4.2.1.7 Frage 4b: Haben Sie – aus Vorsicht – auf Einnahme eines, in Ihrem Allergiepass als verträglich ausgewiesenes Antibiotikums verzichtet, obwohl es in der Situation ärztlich empfohlen und verordnet wurde? (Ja/Nein) Wenn ja: auf welches Antibiotikum?

Die Frage nach eigenständigem Verzicht auf Einnahme, trotz ärztlicher Verordnung beantworteten 16 von 18 Patienten. 14 Patienten antworteten mit „nein“ (77,8 %). Zwei Patienten antworteten mit „ja“ (11,1 %), dabei hatte nur einer der beiden zuvor auch die Frage nach der Erforderlichkeit einer AB Einnahme bejaht und die Frage nach ärztlichem Verzicht verneint. (Der Patient gab im Kommentarfeld explizit an Amoxicillin bei jeder zukünftigen Verschreibung zu meiden). Zwei Patienten ließen die Frage offen (11,1 %) (Abb. 25).

Bei 7 Verschreibungen von 18 Patienten in der zweiten Stichprobe wird daher hier ein singulärer eigenständiger Verzicht durch den Patienten selbst gewertet (14,3 %).

8 Patienten hatten die Frage mit „nein“ beantwortet, obwohl keine AB Einnahme erforderlich gewesen war. Sie bleiben bei der Auswertung unberücksichtigt.

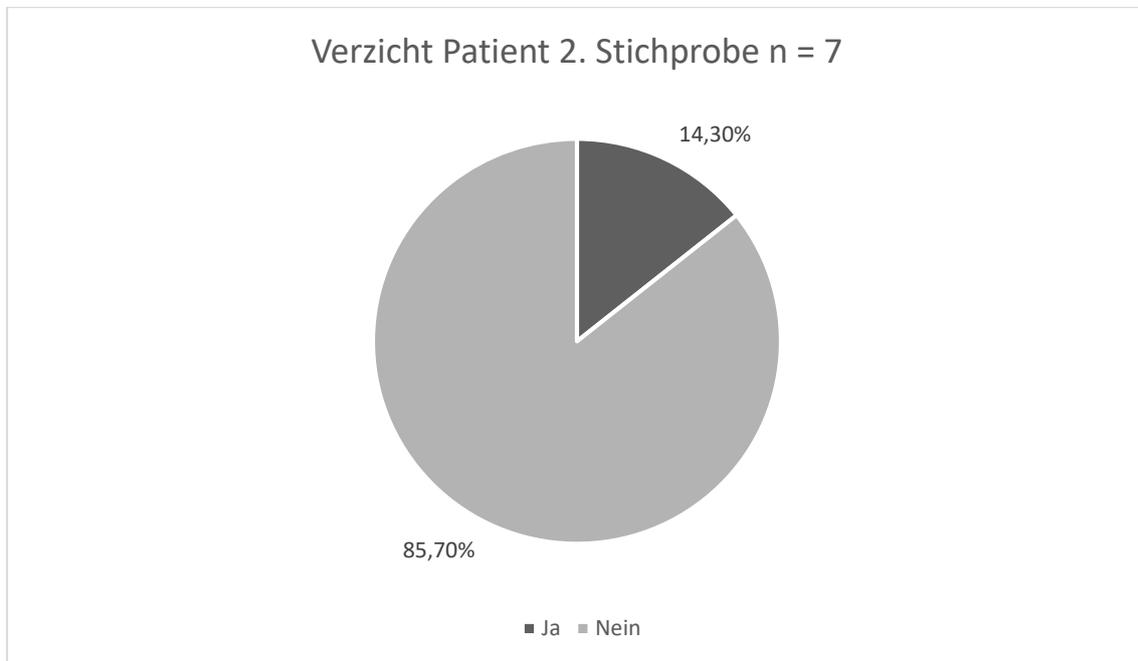


Abbildung 25: Zweite Stichprobe Frage 4b.

4.2.1.8 Frage 4c: Haben Sie oder Ihr behandelnder Arzt eine alternative Lösung für diese Situation gefunden? (Ja/Nein)

Von den 2 Patienten, die auf Wunsch des Arztes oder auf eigenen Wunsch auf ein Präparat verzichtet hatten, fanden beide Patienten (100%) eine Lösung und beantworteten diese Frage mit „ja“, 7 Patienten mit „nein“, 7 ließen die Frage unbeantwortet. Die Patienten, die mit „nein“ antworteten, konnten keine Alternativlösung nutzen, da sie auf kein Medikament verzichteten.

4.2.1.9 Frage 5: Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Monaten einen Arzt aufsuchen? (kein Mal, 1 Mal, bis 5 Mal, mehr als 5 Mal)

Bezüglich der Anzahl der Arztbesuche in den letzten 4 Monaten gaben 2 Patienten 0 Arztbesuche an (11,1 %). 9 Patienten gaben einen Besuch an (50 %). 4 Patienten gaben bis zu 5 Arztbesuchen an (22,2 %). 3 Patienten gaben mehr als 5 Besuche an (16,7 %) (Abb. 26, Tab. 5). Die Frage wurde von allen Patienten beantwortet und deren Beantwortung korrelierte nicht mit der AB Einnahme.

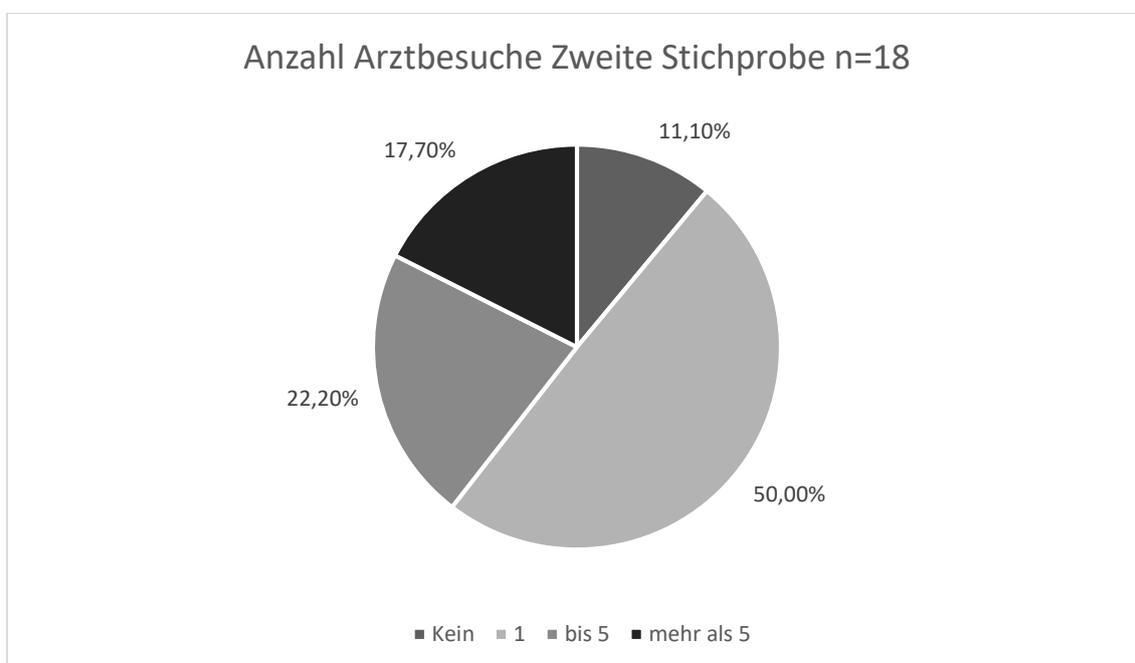


Abbildung 26: Zweite Stichprobe Frage 5.

Tabelle 5: Zweite Stichprobe Anzahl Arztbesuche

Arztbesuche	Patienten
0	2
1	9
Bis 5	4
Mehr als 5	3
Keine Angabe	0

4.2.1.10 Frage 6: Würden Sie aufgrund Ihrer Erfahrungen einem Bekannten mit Verdacht auf Arzneimittelallergie zu einer allergologischen Abklärung raten? Welche Gründe haben Sie dafür.

16 von 18 Patienten der zweiten Stichprobe würden eine allergologische Abklärung bei Verdacht auf eine Arzneimittelallergie weiterempfehlen (88,9 %). Ein Patient verneinte die Frage (5,6 %). Ein Patient lies die Frage unbeantwortet (5,6 %). 11 von den 16 Patienten, die eine Abklärung weiterempfehlen würden, gaben als Gründe hierfür Sicherheitserwägungen an (68,7 %). 5 Patienten gaben keine Gründe für die Weiterempfehlung an (31,3 %) (Abb. 27).

4.2.1.11 Frage 7: Diesem Bekannten wird vom betreuenden Allergologen zu einer Expositionstestung mit dem verdächtigen Arzneimittel geraten und fragt Sie aufgrund Ihrer Erfahrung um Rat. Würden Sie ihm die Durchführung der Testung empfehlen? (Ja/Nein) Welche Gründe haben Sie dafür?

Bezüglich einer Weiterempfehlung der Expositionstestung mit dem verdächtigen Präparat antworteten die Patienten identisch zu Frage 6 (Abb. 27).

Alle Patienten der zweiten Stichprobe, die eine Abklärung erneut durchführen würden, würden auch die Verumexposition weiterempfehlen, die somit für die Patienten als Teil der Abklärung empfunden wurde.

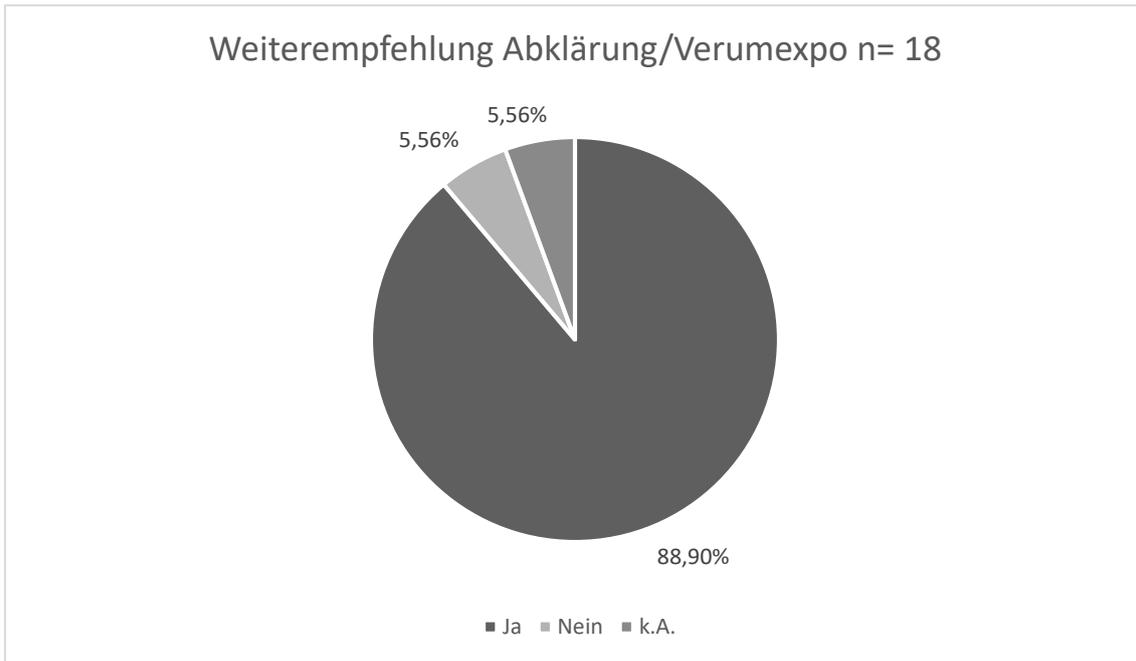


Abbildung 27: Zweite Stichprobe Fragen 6 und 7.

4.2.2 Zusammenfassung zweite Stichprobe

In der zweiten Stichprobe sendeten 18 von 44 befragten Patienten den ausgefüllten Fragebogen zurück (40,9 %). Es antworteten 15 weibliche (83,3%) und 1 männliche (5,6%) Patienten.

16 Patienten von 18 Patienten (88,9%) besitzen ihren Allergiepass., zum Einsatz kam er bei 7 Patienten (38,8%). Seit der Allergietestung war bei 7 Patienten eine erneute Antibiotikaeinnahme erforderlich gewesen (38,9 %), bei einem (14,3 %) kam es Durchfall als Nebenwirkungen, der somit nicht allergologisch bedingt war.

Der behandelnde Arzt verzichtete einmal auf die Verschreibung eines zuvor als unbedenklich getesteten Arzneimittels, obwohl es in der Situation angezeigt gewesen wäre (14,3 %). Dabei verwies der Patient explizit darauf, dass das getestete Amoxicillin „weitestgehend gemieden wurde“. Derselbe Patient gab

zusätzlich an trotzdem einmal Amoxicillin eingenommen zu haben und dabei keine Nebenwirkungen erlitten zu haben, so dass die Meidung grundlos war und nicht konsequent durchgeführt wurde.

Ein Patient verzichtete selbstständig auf die Einnahme von Amoxicillin (14,4 %).

Aufgrund ihrer Erfahrungen würden 16 von 18 Studienteilnehmer einem Bekannten mit Verdacht auf eine Arzneimittelallergie zu einer allergologischen Abklärung inklusive stationärer Expositionstestung raten (88,9 %). Nahestehende Tabelle gibt eine Übersicht der gegebenen Antworten der Stichprobe mit 2-3-jähriger Latenz zur Allergietestung (Tabelle 6)

Tabelle 6: Übersicht Antworten zweite Stichprobe.

Frage	Antworten	Prozent
Pass Vorhanden?	n=18	
Ja	16	88,9
Nein	2	11,1
Leer	0	0
Pass eingesetzt?	n=18	
Ja	7	38,8
Nein	11	61,1
Leer	0	0
AB Einnahme erforderlich?	n=18	
Ja	7	38,9
Nein	11	61,1
Leer	0	0
Nebenwirkungen?	n=7	
Ja	1	14,3
Nein	6	85,7
Leer	(6)	
Verzicht Arzt	n=7	

Ja	1	14,3
Nein	6	85,7
Leer	(2)	
Verzicht Patient	n=7	
Ja	1	14,3
Nein	24	85,7
Leer	(2)	
Alternative gefunden?	n=18	
Ja	4	22,5
Nein	7	38,9
Leer	7	38,9
Anzahl Arztbesuche	n=18	
0	2	11,1
1	9	50,0
Bis 5	4	22,0
>5	3	16,7
Leer	0	0
Empfehlung Abklärung	n=18	
Ja	16	88,9
Nein	1	5,56
Leer	1	5,56
Empfehlung Verum-Expo	n=18	
Ja	16	88,9
Nein	1	5,56
Leer	1	5,56

4.3 Gesamtkollektiv

4.3.1 Rücklauf und Gesamtkollektiv

Insgesamt wurden in dieser Studie 174 Teilnehmer befragt. Es sendeten 49 Patienten den Fragebogen zurück (28,1 %) (Abb. 28), 13 männliche und 34 weibliche Patienten. 2 Patienten sendeten den Fragebogen ohne Informationen bezüglich Alter und Geschlecht zurück (Abb. 29).

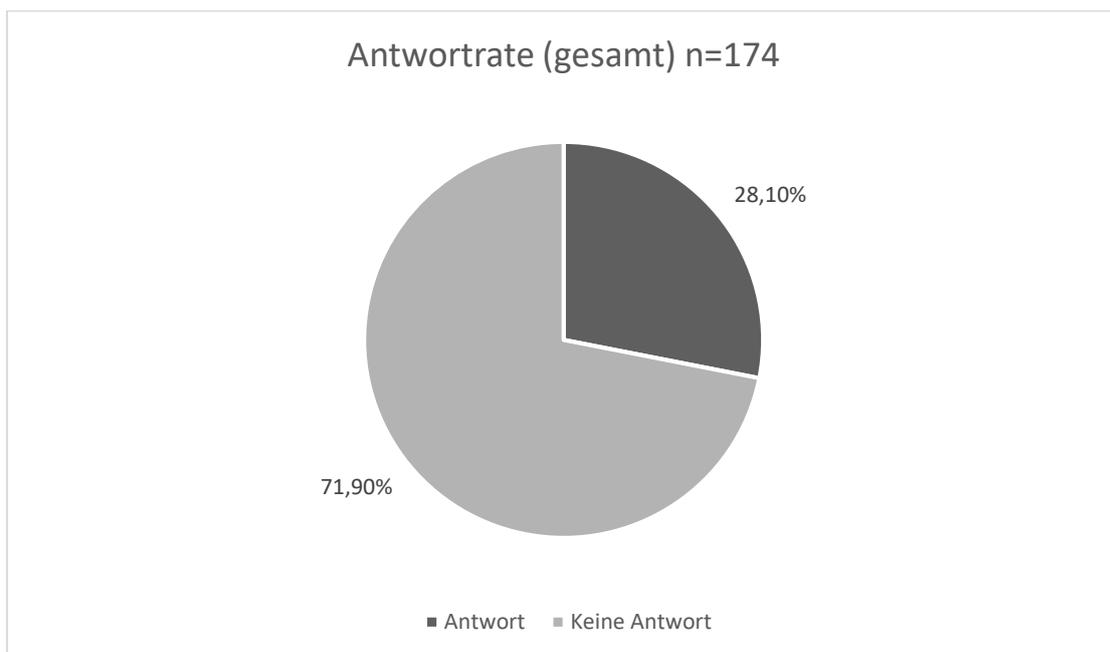


Abbildung 28: Antwortrate gesamt.

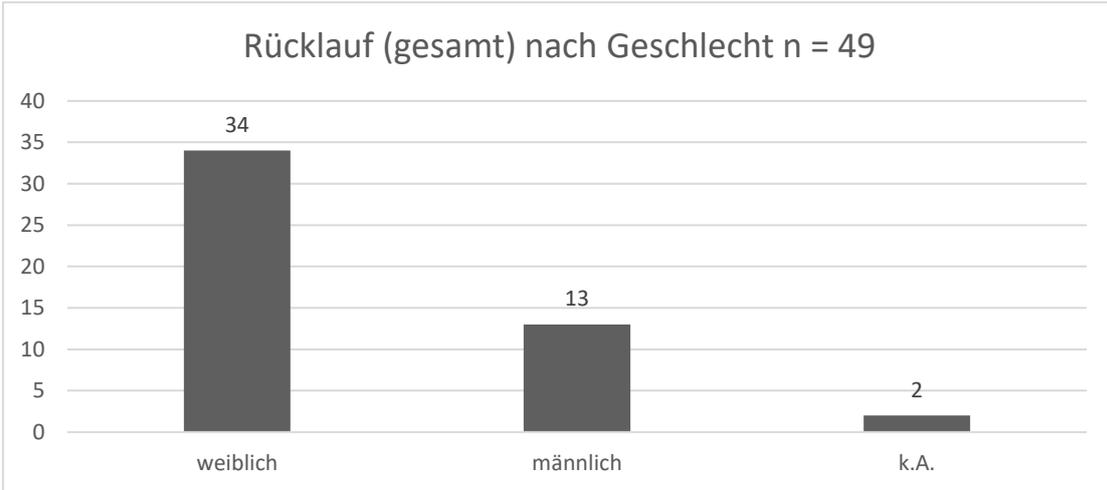


Abbildung 29: Rücklauf gesamt nach Geschlecht.

Die Teilnehmer waren zwischen 23 und 89 Jahren alt, bei einem Durchschnittsalter von 55,8 Jahren (Abb. 30). Der Median lag bei 58 Jahren, die Standardabweichung bei 18,7 Jahren.



Abbildung 30: Altersverteilung gesamt.

4.3.2 Zusammenfassung

Tabelle 7: Überblick Stichproben und Gesamtkollektiv.

	1. Stichprobe	2. Stichprobe	Gesamt
Antwortrate	23,8%	40,9%	28,1%
männlich	12	1	13
weiblich	19	15	34
Durchschnittsalter	60,9	50,3	55,8
Standardabweichung	16,7	13,8	18,7
Median	65	50	58

Die Antworten beider Stichproben, sowie die prozentuale Gesamtheit der Antworten werden in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 8: Übersicht Antworten gesamt:

	1. Stichprobe (n=31)		2. Stichprobe (n=18)		∑ (%)
Frage	Antworten	Prozent	Antworten	Prozent	
Pass Vorhanden?	n=31		n=18		n=49
Ja	27	87,1	16	88,9	87,7
Nein	3	9,7	2	11,1	10,2
Leer	1	3,2	0	0	2,1
Pass eingesetzt?	n=31		n=18		n=49
Ja	11	35,5	7	38,8	36,7
Nein	18	58,1	11	61,1	59,2
Leer	2	6,4	0	0	4,1

AB-Einnahme erforderlich?	n=31		n=18		n=49
Ja	17	45,8	7	38,9	48,9
Nein	14	45,2	11	61,1	51,1
Leer	0	0	0	0	0
Nebenwirkungen?	n=17		n=7		n=24
Ja	2	11,8	1	14,3	12,5
Nein	15	88,2	6	85,7	87,5
Leer	(11)	(64,7)	0	0	
Verzicht Arzt	n=17		n=7		n=24
Ja	3	17,6	1	14,3	16,7
Nein	14	82,4	6	85,7	83,3
Leer	(4)	(23,5)	0	0	
Verzicht Patient	n=17		n=7		n=24
Ja	2	11,7	1	14,3	12,5
Nein	15	88,2	6	85,7	87,5
Leer	(5)	(29,4)	(2)		
Alternative?	n=31		n=18		n=49
Ja	4	23,5	4	22,2	16,3
Nein	19	61,3	7	39,9	53,1
Leer	8	47,1	7	38,9	30,6
Anzahl Arztbesuche	n=31		n=18		n=49
0	9	29,0	2	11,1	22,4
1	9	29,0	9	50,0	36,7
Bis 5	9	29,0	4	22,2	26,5
>5	3	9,7	3	16,7	12,3
Leer	1	3,3	0	0	2,1
Empfehlung Abklärung	n=31		n=18		n=49

Ja	29	93,5	16	88,9	91,8
Nein	2	6,5	1	5,5	6,1
Leer	0	0	1	5,5	2,1
Empfehlung Expo	n=31		n=18		
Ja	30	96,8	16	88,9	93,8
Nein	1	3,2	1	5,5	4,1
Leer	0	0	1	5,5	2,1

5 Diskussion

Bei insgesamt 174 versendeten Fragebögen erzielte unsere Umfrage mit 49 Rücksendungen eine sehr geringe Antwortrate von lediglich 28,1 %. Insgesamt antwortete also weniger als jeder dritte befragte Patient. Betrachtet man die Antwortraten der beiden Stichproben getrennt, so fällt auf, dass diese in der zweiten Stichprobe mit 40,9 % (kurzer Abstand zur Abklärung) fast doppelt so hoch ausfiel als in der ersten Stichprobe, deren Testung länger als 3 Jahre zurücklag, mit 23,8 %. Mögliche Gründe hierfür sind zum Beispiel ein zwischenzeitlicher Umzug bzw. Versterben, aber auch mangelndes Interesse und Bewusstsein für die Problematik, da die Testung zu weit in der Vergangenheit lag und somit der aktuelle Bezug oder Anlass zur Antwort fehlte. Im Umkehrschluss lässt sich die deutlich höhere Antwortrate im kurzen Beobachtungszeitraum dadurch erklären, dass der stationäre Aufenthalt zur Testung noch präsent ist und daher das Interesse und das Bewusstsein zur Testung gegeben ist.

Doch nicht nur die Testung, sondern auch das unerwünschte Ereignis, welches zur allergologischen Abklärung führte, lag kürzer zurück. Hier könnte auch die Sorge, erneut ein solches Ereignis zu durchleben, die Wertigkeit der Diagnostik erhöhen.

Auch die Verteilung von Alter und Geschlecht ist in den beiden Stichproben unterschiedlich ausgefallen: So ist das Kollektiv der zweiten Stichprobe mit durchschnittlich 50,3 Jahren rund 10 Jahre jünger als das der ersten Stichprobe mit 60,9 Jahren. Das Geschlechterverhältnis lag in der ersten Stichprobe bei rund 1,5:1 (W:M). Demgegenüber lag das Verhältnis rund 16:1 (W:M) in der zweiten Stichprobe. Der Überschuss an Frauen ist durch die häufigere Abklärung von Arzneireaktionen bei Frauen im Vergleich zu Männern zu erklären: Frauen zeigen generell eine höhere Inzidenz von Arzneimittelallergien [36, 37], so dass ein Frauenüberschuß zu erwarten ist.

Die große Mehrheit der Studienteilnehmer besitzt den nach der Abklärung ausgestellten Expositionspass auch viele Jahre später noch. Dies war in beiden Beobachtungszeiträumen annähernd gleich häufig der Fall. Eingesetzt, bzw. als hilfreich empfunden wurde der Allergiepass von deutlich weniger Patienten. Dies lässt sich damit erklären, dass die Teilnehmer unterschiedlich oft Ärzte konsultiert haben und Antibiotika meistens nicht regelmäßig erforderlich sind. So ergab sich bei den meisten Patienten wahrscheinlich noch keine Indikation zum Einsatz des Allergiepasses, trotz eines Beobachtungsfensters von mehreren Jahren.

Die Tatsache, dass die meisten Teilnehmer den Pass immer noch besitzen zeigt jedoch, dass die Patienten diesem eine hohe Wichtigkeit beimessen und eine Angst vor einer Anaphylaxie besteht. Der Expositionspass ist jedoch deutlich weniger bedeutend als ein echter Allergiepaß, der eine Allergie ausweist, so dass zahlreiche Kliniken, wie zum Beispiel die Uniklinik Aachen kein Expositionspässe, sondern nur echte Allergiepässe bei nachgewiesener Allergie ausstellt. Dieser Allergiepass schützt vor einer akzidentellen Applikation einer allergenen Substanz, während der hier abgefragte Expositionspass nur die therapeutische Einschränkung aufhebt und das Medikament freigibt.

Antibiotika werden nur selten verordnet. Die Ergebnisse unserer Umfrage entsprechen dieser Annahme: Insgesamt war bei weniger als der Hälfte der Studienteilnehmer seit der allergologischen Abklärung eine erneute Antibiotikatherapie nötig gewesen.

Die Kombination aus negativer Hauttestung und negativer Expositionstestung besitzt für Penicillin-Allergie einen negativen prädiktiven Wert >99% [38], so dass eine Allergie mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit in unserem Kollektiv ausgeschlossen wurde. Demensprechend wenige Patienten hatten nach der erneuten Einnahme des Verums Nebenwirkungen erfahren, insbesondere hat kein Patient eine allergische Reaktion berichtet, vor der die Testung schützen soll. Der prozentuale Anteil in dieser Untersuchung erscheint vergleichsweise hoch. Dies ist mit der geringen Größe der Stichprobe erklärbar.

In unserer Stichprobe gab der Großteil der Patienten keinen ärztlichen Verzicht auf ein zuvor als verträglich getestetes Medikament an. Im Vergleich dazu hatten diverse Untersuchungen Vermeiden durch Ärzte in nicht unerheblichem Maße nachgewiesen. Als Gründe fanden sich unter anderem Zweifel bezüglich der Sicherheit sowie die bloße Verfügbarkeit von alternativen Antibiotika [21]. Ferner wurden in Befragungen von Ärzten zum Teil nur begrenzte Kenntnisse über Arzneimittelallergien beschrieben [21].

Vyles et al. untersuchten den Antibiotikaverbrauch nach Ausschluss einer Penicillinallergie im pädiatrischen Umfeld [39]. Für die Studie wurden Eltern und behandelnde Kinderärzte von 100 Kindern befragt, bei denen eine Allergie gegen Penicillin ausgeschlossen worden war. Die Kinder hatten zuvor eine Exposition mit 500 mg Amoxicillin komplikationslos vertragen. Die Eltern und Kinderärzte wurden telefonisch zur Testung und zum Einnahmeverhalten befragt, die behandelnden Ärzte zum Verschreibungsverhalten und zur Kommunikation mit den Eltern [39].

Kinder mit niedrigem Anaphylaxie-Risiko, die auf eine Penicillinallergie negativ getestet wurden, tolerierten das Verum bei einer späteren Einnahme ohne schwerwiegende Reaktionen. Der sichere Ausschluss einer Penicillinallergie durch eine ausgedehnte Verumexposition hatte einen deutlichen Effekt auf die Verschreibepaxis der behandelnden Ärzte im Sinne von mehr Penicillin-Verschreibungen. Die Veränderung des Verschreibeverhaltens wiederum führte sowohl zu tatsächlichen als auch potenziellen finanziellen Entlastungen [39]. Die

Effektivität des „delabeling“ (Entfernen des „Allergiker-Stempels“) kann durch eine verbesserte Kommunikation mit dem jeweiligen behandelnden Arzt optimiert werden. Die Studie zeigte diesbezüglich, dass 80 % der behandelnden Kinderärzte über das negative Allergietestergebnis durch die Eltern nicht informiert worden waren [39]. Ein Unterschied zu unserem Kollektiv, welches Erwachsene erfasste, war, dass hier nur Anaphylaxien, während in unserem Kollektiv Exantheme gegenüber Anaphylaxien dominierten. Ferner erfolgte bei uns die Versorgung durch einen Expositionspass, in dem formuliert wurde, dass keine Allergie vorlag. Daher scheint die Kommunikation in unserem Kollektiv idealer.

Ratzon et al. untersuchten den Effekt einer ausgedehnten, 7-tägigen Expositionstestung auf das Einnahmeverhalten von Patienten mit Verdacht auf eine Beta-Laktam Allergie [40]. Die Patienten hatten zuvor Prick-Tests durchlaufen, sowie eine kurze Expositionstestung (short Drug Provocation Test sDPT). Das sDPT Protokoll bestand in der oralen Verabreichung von 10 % einer normalen Dosis mit anschließender 30-minütiger Beobachtung. Bei Ausbleiben einer Reaktion wurde sodann die volle Dosis verabreicht und mindestens 2 weitere Stunden beobachtet. Allen Patienten mit negativem Hauttest und sDPT wurde eine ausgedehnte, 7-tägige Exposition angeboten (extended Drug Provocation Test – eDPT). Die eDPT Teilnehmer wurden 7 Tage mit der vollen Dosis des Verums exponiert. Die telefonische Befragung zum Einnahmeverhalten fand nach einer durchschnittlichen Latenz von 2,5 Jahren statt. Die Studie berichtete, dass nach eDPT 100 % der Patienten, die ein Antibiotikum benötigt hatten ein Beta-Laktam erhalten hatten. In der Gruppe der sDPT Patienten waren es lediglich 76 % [40]. Die Studie konnte zeigen, dass nach Haut- und kurzem Expositionstest eine ausgedehnte Exposition sogar im häuslichen Umfeld der Patienten sicher möglich ist und eine ausgedehnte Verumexposition einen großen Effekt auf die Einnahme von Beta-Laktamen hat [40]. In dieser Studie wurde erneut nicht zwischen Spät- und Soforttyp differenziert. Sie zeigt, dass die echte Simulation einer Gabe, also die mehrtägige Gabe für die Patienten überzeugender als eine einmalige Exposition ist. Risiken

wie eine Neusensibilisierung oder ungünstige Resistenzentwicklung müssen erwogen werden.

Warrington et al. zeigten, dass nach einem nicht-reaktiven Hauttest alleine mehr als 50% der Patienten und/oder Ärzte das Verum weiterhin meiden [40, 41]. Haut und Labortests sind jedoch in vielen Fällen in ihrer Aussagekraft nicht eindeutig, so können Hauttests beispielsweise falsch negative Ergebnisse zeigen [10]. Der negative Hauttest alleine schließt daher eine Allergie nicht sicher aus. Eine spätere Studie von Picard et al. zeigte, dass ein sDPT-Protokoll die 75 % der Patienten zur erneuten Einnahme des Verums motivieren konnte, was in etwa dem Ergebnis von Ratzon et al. entspricht. Dennoch bedeutet dies, dass nach einer kurzen Exposition ein Viertel der Patienten trotz allergologischer Diagnostik das Verum meidet [40, 42]. Wenngleich auch Ratzon et al. die Aussagekraft ihrer Untersuchung aufgrund einer kleinen Stichprobe limitiert sehen, zeigte ihre Studie, dass eine umfangreiche Verumexposition sowohl Ärzten als auch Patienten die Entscheidung zur erneuten Einnahme des Verums erleichtert [40]. Mögliche Nachteile eines eDPT Protokolls könnten in der verlängerten AB Exposition eines gesunden Patienten gesehen werden. Veränderungen der Darmflora und Resistenzbildung sind ebenso zu bedenken wie eine sorgfältige Kosten-Nutzen Abwägung [40]. Ratzon et al. sind hier jedoch der Ansicht, dass die Vorteile eines eDPT die Nachteile überwiegen [40].

Unsere Studie zeigt bei einem kleinen Kollektiv, dass der überwiegende Teil der Patienten nicht eigenständig auf die Einnahme eines ärztlich verschriebenen Medikamentes verzichtet hat. Vergleichbare Untersuchungen der letzten Jahre hatten den Antibiotikaverbrauch nach Allergieausschluss mit unterschiedlichen Ansätzen untersucht [21]. Diese Studien weisen einen Verzicht auf das getestete Präparat von 7% - 41% der Patienten trotz des Ausschlusses einer Allergie nach [40, 43-46]. Die Meidung durch Patienten war in unserer Untersuchung weitaus geringer, vermutlich, da alle Patienten eine orale Exposition und somit die Einnahme des Medikamentes vertrugen. Eriksson et al. berichten, dass hauptsächlich die Patienten selbst auf die Einnahme verzichteten [21]. Dies konnte in unserer Untersuchung nicht beobachtet werden. Andere Autoren postulieren, dass Patienten Penicillin entweder aufgrund mangelnden Vertrauens

in die Testergebnisse selbst bzw. die daraus abgeleitete Konklusion, dass das Präparat angewandt werden kann, mieden [21, 44, 46]. Dies lässt sich auch in unserem Kollektiv bestätigen: In der zweiten Stichprobe gab ein Patient an, die vermeintliche Hautreaktion auf Amoxicillin als derart extrem empfunden zu haben, dass dies bei zukünftigen Verschreibungen jederzeit gemieden würde - ungeachtet der ausgeschlossenen Allergie sowie der komplikationslos vertragenen Verumexposition. Der Patient gab dennoch an, die Abklärung und die Expositionstestung weiter zu empfehlen. Dies verdeutlicht ein stark lückenhaftes Verständnis mancher Patienten. Erikson et al. berichteten, dass die Vorbehalte der Patienten nach Hauttest und Expositionstest gleichermaßen bestehen bleiben [21]. Die Ergebnisse von Ratzon et al., Vyles et al. sowie unsere Ergebnisse stehen dieser Hypothese entgegen: Soweit unsere Resultate Rückschlüsse erlauben, scheint der Ausschluss einer Allergie mittels Verumexposition und das Ausstellen eines Allergiepasses die Vorbehalte der Ärzte und Patienten zumindest zu begrenzen.

Ziel einer weiteren Frage war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen Einnahmeverhalten der Patienten und der Häufigkeit der Arztbesuche zu überprüfen. Alle Patienten, die das Verum gemieden hatten, gaben nur einen Arztbesuch in den letzten vier Monaten an. Eine unzureichende Aufklärung in Bezug auf eine Einnahme des Verums durch den behandelnden Arzt kann hier als Grund zwar angenommen werden. Jedoch zeigten diverse Studien auch bei Ärzten teils unzureichende Kenntnisse in Bezug auf Allergien [21]. So zeigten z.B. Grillo et al., dass lediglich 21% der von ihnen befragten Kinderärzte Hauttests bei Verdacht auf Penicillinallergie als ein verlässliches Diagnosemittel ansahen [47]. Aufgrund der insgesamt kleinen Größe der Stichprobe bedingt durch die geringe Antwortrate ist hier jedoch aus unserer Sicht keine valide Korrelation in unserer Stichprobe zu erwarten.

Überraschenderweise wurden Antibiotika nur selten rezeptiert, so dass der direkte Nutzen der Allergietestung nur für ein kleines Kollektiv zutraf. Dennoch

zeigte die Expositionstestung eine hohe Akzeptanz. Sowohl für die allergologische Abklärung als auch für eine Expositionstestung mit Verum lag die Weiterempfehlungsrate beider Stichproben bei über 90%.

Vergleichbare Untersuchungen zeigten, dass Patienten Erkenntnisse über ihren Allergiestatus mehrheitlich für wichtig erachten. Sundquist et al. befragten Patienten nach einer dreistufigen Allergieabklärung. Hier waren alle befragten Patienten der Ansicht, eine allergologische Abklärung der vermuteten Penicillinallergie erbringe wichtige Informationen [21, 48]. Jose et al. händigten Patienten einer US-amerikanischen allergologischen Klinik ein Informationsblatt mit Fragebogen aus. Alle Teilnehmer bekundeten Interesse an einer Testung und fanden diese nützlich [49]. Trotz der überwiegenden Wertschätzung der diagnostischen Informationen gibt es zu den Ansichten von Patienten insgesamt wenig Evidenz [21].

Rückschlüsse auf die Akzeptanz und den empfundenen Nutzen aller getesteten Personen sind im Rahmen unserer Untersuchung jedoch nicht möglich.

Die Umfrage hatte insgesamt eine geringe Rücklaufquote, daher liegen über die Mehrheit der tatsächlich negativ getesteten Patienten keine Informationen zu deren Einnahmeverhalten vor. Weiterhin muss angenommen werden, dass tendenziell eher zufriedene Patienten den Fragebogen bearbeiteten. Patienten, die der Testung bzw. deren Ergebnis gleichgültig oder ablehnend gegenüberstehen, könnten die Umfrage möglicherweise eher ignoriert haben. Daher muss von einer durch den Rücklauf bedingten Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Der Großteil der Patienten, denen nach Abklärung ein Präparat aus der Penicillin-Gruppe verschrieben wurde, vertrug dieses nach Einnahme komplikationslos.

Ratzon et al. zeigten, dass eine ausgedehnte Allergiediagnostik im Vergleich zu einer kurzen Abklärung die Bereitschaft der Patienten das Verum einzunehmen signifikant steigert. [21, 40]. Vergleicht man dies mit den Ergebnissen unserer Untersuchung, so scheint die Verumexposition, die eintägig durchgeführt wurde, einen ähnlich positiven Effekt auf die Einnahmefähigkeit zu haben.

In Kenntnis der Studienergebnisse muss auch die Konzeption des Fragebogens kritisch diskutiert werden:

Bei der Auswertung der Umfrage zeigte sich, dass nicht alle Fragen von den Patienten richtig verstanden und eingeordnet werden konnten. Unregelmäßigkeiten gab es bei Fragen nach Nebenwirkungen bzw. nach Verzicht durch Arzt oder Patient, sowie einer möglichen Alternative im Falle eines Verzichts. Hier wurden beispielsweise diese Fragen auch von vielen Patienten beantwortet, die keine Einnahme benötigten, als Indiz einer unklaren Formulierung. Weiterhin gaben Patienten an, selbständig ein Medikament gemieden zu haben, obwohl bereits ein Verzicht durch den behandelnden Arzt angegeben wurde.

Auch andere Studien berichteten, dass es hinsichtlich der Patientenmeinungen wenig Evidenz gibt [21]. Die Tatsache, dass viele Patienten nicht optimal mit dem Fragebogen zurechtkamen, deckt sich mit dieser Feststellung.

Zusätzliche Hinweise zur Beantwortung des Fragebogens wären bei weiterführenden Umfragen zu diesem Thema möglicherweise hilfreich. Alternativ wären auch telefonische Befragungen durch geschultes Personal zu erwägen. Verständnisprobleme ließen sich auf diese Weise möglicherweise minimieren.

Zusammenfassend lässt die hier vorgestellte Studie nur bedingt Rückschlüsse zu. Als ursächlich hierfür werden vor allem drei Faktoren angesehen. Erstens die geringe Antwortrate unserer Umfrage, da die Mehrzahl der befragten Patienten nicht antwortete. Die Gründe hierfür bleiben letztlich ungewiss. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patienten der Testung bzw. deren Ergebnis skeptisch, zumindest jedoch gleichgültig gegenübersteht. Die geringe Antwortrate bedingt zweitens eine relativ kleine Stichprobe von insgesamt nur 49 Patienten. Daher erscheint fraglich, ob hier von einer repräsentativen Stichprobe ausgegangen werden kann. Drittens wurde der Fragebogen von einigen Teilnehmern zumindest in Teilen falsch verstanden, was sich aus den vorbeschriebenen Unregelmäßigkeiten bei der Auswertung ableiten lies. Die Anzahl an letztlich verwertbaren Antworten wurde dadurch weiter reduziert.

Aus unserer Umfrage geht dennoch hervor, dass insgesamt ein Drittel der Patienten, die seit der allergologischen Abklärung ein Antibiotikum benötigten, nicht in der Lage waren das entsprechende Präparat zu benennen. Eine Studie nach Gerace und Phillips zeigte, dass Patienten auch nach einer ausgeschlossenen Allergie häufig unsicher waren, welche Antibiotikaklassen sie nun einnehmen können [45]. Beide Ergebnisse demonstrieren, dass es scheinbar große Lücken im Verständnis der Patienten und einen Bedarf einer besseren Aufklärung und Information gibt. Ein größeres Bewusstsein seitens der Patienten hinsichtlich der Einnahme von Medikamenten (insbesondere Antibiotika) wäre anzustreben. Fortbildung der Ärzte und gut aufgeklärte Patienten können generell als Grundlage eines rationalen Antibiotikaeinsatzes angesehen werden [50].

Weiterhin zeigte sich, dass es sowohl unter Ärzten, als auch Patienten immer noch Vorbehalte gegenüber der Verschreibung und Einnahme von Penicillinen gibt, die sich auch durch eine ausgeschlossene Allergie nicht beseitigen lassen. Dennoch bewerteten auch diese Patienten die Testung überwiegend positiv. Die große Akzeptanz der Testung ist somit nicht gleichbedeutend mit der Bereitschaft, das Verum später auch einzunehmen. Vergleicht man die Verzichtsraten mit den Ergebnissen anderer Studien, ist festzustellen, dass sie

sich in unserer Untersuchung noch vergleichsweise niedrig darstellt: So berichteten z.B. Gearce et al. von Verzichtsraten von fast 50 % [21, 45]. Wenngleich eine Kausalität nicht nachzuweisen war, konnte unsere Umfrage zeigen, dass der überwiegende Teil der Studienteilnehmer nach einer Expositionstestung mittels Verum dieses auch später eingenommen hatte. Ein Vergleich mit Patienten, die eine Ausweichtestung erhalten hatten, wäre in diesem Zusammenhang von Interesse.

Der empfundene Nutzen der Testung war innerhalb unserer Stichprobe erwartetermaßen groß. Der bei weitem überwiegende Teil der Studienteilnehmer bewertete die Abklärung der Arzneimittelreaktion und die Verumexpositionstestung positiv. Eine mögliche Verzerrung durch die geringe Umfragebeteiligung muss hier jedoch angenommen werden.

Die Expositionstestung wurde in der 1. Stichprobe von einem Patienten weiterempfohlen, obwohl dieser die allergologische Abklärung nicht weiterempfehlen würde. Wenngleich dies nur bei einem Patienten der Fall war, muss in Erwägung gezogen werden, dass manchen Patienten der Unterschied zwischen allergologischer Abklärung und Expositionstestung als Teil dessen nicht vollumfänglich klar ist.

Der bedenkenlose und oft irrationale Einsatz von (Reserve-)Antibiotika und das Nicht-hinterfragen von vermeintlichen Allergiediagnosen sind eine enorme Belastung für das gesamte Gesundheitswesen: Dies schlägt sich vor allem in hohen Behandlungskosten und schlechteren Therapieergebnissen sowie der Entwicklung von Resistenzen nieder [4].

Die meisten Patienten gaben an, dass ihr behandelnder Arzt nicht auf die Verschreibung eines als verträglich getesteten Medikamentes verzichtet hat. Dennoch gab es auch Ärzte, die trotz Verträglichkeit kein Penicillin verschrieben hatten. Ein vollständiges Bild kann hier jedoch nur eine Befragung von Ärzten erbringen.

Die Mehrheit der Teilnehmer, denen nach der komplikationslosen Expositionstestung Antibiotika der Penicillin-Klasse verschrieben wurde, hatte das Verum eingenommen und ohne Nebenwirkungen vertragen.

Die Weiterempfehlungsrate für die allergologische Abklärung sowie die Verumexposition fielen in unserer Stichprobe sehr hoch aus. Hauptgrund hierfür sind Sicherheitserwägungen der Patienten. Inwieweit die Verumexposition tatsächlich einen Vorteil gegenüber einer Ausweichtestung erbringt wäre im Vergleich zu prüfen.

Das Bewusstsein der Patienten hinsichtlich der Einnahme von Antibiotika wird als verbesserungswürdig angesehen.

6 Zusammenfassung

Ziel der Studie war zu untersuchen, ob ein durch orale Expositionstestung ausgeschlossene Aminopenicillinallergie dazu führt, dass die Patienten das ehemals angeschuldigte Antibiotikum erneut einnehmen. Hierzu wurden aus dem Archiv der Universitäts-Hautklinik zwei Patientenkollektive ermittelt, bei denen eine Allergie auf Amoxicillin durch Expositionstestung ausgeschlossen und ein entsprechender Expositionspass ausgestellt wurde.

Obwohl der Großteil der Patienten ihren Expositionspass noch besaßen (87,7 %), wurde dieser nur selten (36,7 %) eingesetzt. Wenige Patienten (48,9 %) benötigten eine Antibiotikatherapie, so dass der direkte Nutzen der Abklärung für dieses Kollektiv fraglich erscheint. Bei denjenigen Patienten, die seit der Abklärung erneut ein Antibiotikum benötigten, verzichteten 16,7 % der behandelnden Ärzte auf die Verschreibung und 12,5 % der Patienten auf die Einnahme eines zuvor als verträglich getesteten Arzneimittels, so dass der Nutzen der allergologischen Abklärung durch Exposition mit dem

Originalpräparat für diese Patientengruppe relevant war. Interessanterweise würden auch diejenigen, die kein Antibiotikum benötigten die Abklärung empfehlen, vor allem aufgrund der erhöhten Sicherheit und der nicht eingeschränkten therapeutischen Breite. Hier könnte jedoch ein nicht repräsentatives Kollektiv vorliegen, da tendenziell eher Patienten teilnahmen, die mit der Testung zufrieden waren.

Eine geringe Antwortrate (28,1 %) bedingt eine eingeschränkte Aussagekraft der Studie.

Die Ergebnisse zeigen, dass der überwiegende Teil der Patienten nach der Expositionstestung bereit war das Verum einzunehmen, wenn es zuvor ärztlich verordnet worden war. Dennoch war festzustellen, dass es sowohl Patienten, als auch Ärzte gibt, bei denen sich die Vorbehalte gegenüber Amoxicillin auch nicht durch eine profunde allergologische Abklärung ausräumen ließen. In Übereinstimmung mit anderen Studien zu diesem Themenkomplex kann hier eine unzureichende allergologische Ausbildung der Ärzte und eine fehlende Kommunikation der Ärzte mit dem Patienten angenommen werden.

7 Literatur

1. Kern, V.W., et al., *Report on the consumption of antimicrobials and the spread of antimicrobial resistance in human and veterinary medicine in Germany*, Federal Office of Consumer Protection and Food Safety and Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Editors. 2017: Rheinbach. p. 1-19.
2. Trcka, J., et al., *Penicillintherapie trotz Penicillinallergie? Plädoyer für eine allergologische Diagnostik bei Verdacht auf Penicillinallergie*. Dtsch Arztebl International, 2004. **101**(43): p. 2888-.
3. MacFadden, D.R., et al., *Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study*. Clin Infect Dis, 2016. **63**(7): p. 904-910.
4. Macy, E. and R. Contreras, *Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **133**(3): p. 790-6.
5. Dona, I., et al., *In Vitro Diagnostic Testing for Antibiotic Allergy*. Allergy Asthma Immunol Res, 2017. **9**(4): p. 288-298.
6. Mattingly, T.J., 2nd, et al., *The Cost of Self-Reported Penicillin Allergy: A Systematic Review*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018.
7. Sacco, K.A., et al., *Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis*. Allergy, 2017. **72**(9): p. 1288-1296.
8. Demoly, P., et al., *International Consensus on drug allergy*. Allergy, 2014. **69**(4): p. 420-37.
9. Chang, C., et al., *Overview of penicillin allergy*. Clin Rev Allergy Immunol, 2012. **43**(1-2): p. 84-97.
10. Brockow, K., et al., *Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM)*. Allergo J Int, 2015. **24**(3): p. 94-105.
11. Garon, S.L., et al., *Pharmacogenomics of off-target adverse drug reactions*. Br J Clin Pharmacol, 2017. **83**(9): p. 1896-1911.
12. Torres, M.J., et al., *Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America*. Clin Transl Allergy, 2017. **7**.
13. Galli, S.J., M. Tsai, and A.M. Piliponsky, *The development of allergic inflammation*. Nature, 2008. **454**(7203): p. 445-54.

14. O'Connor, N., P.I. Dargan, and A.L. Jones, *Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs*. *Qjm*, 2003. **96**(11): p. 787-91.
15. Webster, A.W. and R.A. Thompson, *The ampicillin rash. Lymphocyte transformation by ampicillin polymer*. *Clin Exp Immunol*, 1974. **18**(4): p. 553-64.
16. Caubet, J.C., et al., *The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge*. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. **127**(1): p. 218-22.
17. Bhattacharya, S., *THE FACTS ABOUT PENICILLIN ALLERGY: A REVIEW*. *J Adv Pharm Technol Res*, 2010. **1**(1): p. 11-7.
18. Langen, U., R. Schmitz, and H. Steppuhn, *Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland*. 2013, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
19. Trubiano, J. and E. Phillips, *Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to 'de-labeling'*. *Curr Opin Infect Dis*, 2013. **26**(6).
20. Zambonino, M.A., et al., *Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children*. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2014. **25**(1): p. 80-87.
21. Wanat, M., et al., *Patient and Prescriber Views of Penicillin Allergy Testing and Subsequent Antibiotic Use: A Rapid Review*. *Antibiotics (Basel)*, 2018. **7**(3).
22. Macy, E. and K.G. Blumenthal, *Are Cephalosporins Safe for Use in Penicillin Allergy without Prior Allergy Evaluation?* *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2018. **6**(1): p. 82-89.
23. Dona, I., et al., *Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients*. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2012. **22**(5): p. 363-71.
24. Blumenthal, K.G., et al., *Adverse and Hypersensitivity Reactions to Prescription Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents in a Large Health Care System*. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 2017. **5**(3): p. 737-743.e3.
25. Laidlaw, T.M. and K.N. Cahill, *Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs*. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2017. **5**(3): p. 537-545.
26. Torres, M.J. and M. Blanca, *The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams*. *Med Clin North Am*, 2010. **94**(4): p. 805-20, xii.
27. Torres, M.J., et al., *The role of IgE recognition in allergic reactions to amoxicillin and clavulanic acid*. *Clin Exp Allergy*, 2016. **46**(2): p. 264-74.
28. Brockow, K. and J. Ring, *Anaphylaxis to radiographic contrast media*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011. **11**(4): p. 326-31.
29. Fernandez, T.D., et al., *Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins*. *Allergy*, 2009. **64**(2): p. 242-8.

30. Brockow, K., et al., *Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper*. Allergy, 2013. **68**(6): p. 702-12.
31. Bircher, A.J., *Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity*. Toxicology, 2005. **209**(2): p. 201-7.
32. Brockow, K., et al., *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Allergy, 2002. **57**(1): p. 45-51.
33. Muraro, A., et al., *Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Allergy, 2014. **69**(8): p. 1026-45.
34. Mayorga, C., et al., *In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper*. Allergy, 2016. **71**(8): p. 1103-34.
35. Aberer, W., et al., *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations*. Allergy, 2003. **58**(9): p. 854-63.
36. Macy, E., *Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis*. Curr Allergy Asthma Rep, 2014. **14**(11): p. 476.
37. Macy, E. and K.Y.T. Poon, *Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects*. Am J Med, 2009. **122**(8): p. 778.e1-7.
38. Li, J.T., et al., *Reduction of vancomycin use in orthopedic patients with a history of antibiotic allergy*. Mayo Clin Proc, 2000. **75**(9): p. 902-6.
39. Vyles, D., et al., *Antibiotic Use After Removal of Penicillin Allergy Label*. Pediatrics, 2018.
40. Ratzon, R., et al., *Impact of an extended challenge on the effectiveness of beta-lactam hypersensitivity investigation*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016. **116**(4): p. 329-33.
41. Warrington, R.J., K.R. Lee, and S. McPhillips, *The value of skin testing for penicillin allergy in an inpatient population: analysis of the subsequent patient management*. Allergy Asthma Proc, 2000. **21**(5): p. 297-9.
42. Picard, M., et al., *Outpatient penicillin use after negative skin testing and drug challenge in a pediatric population*. Allergy and Asthma Proceedings, 2012. **33**(2): p. 160-164.
43. Al-Ahmad, M. and T. Rodriguez-Bouza, *Drug allergy evaluation for betalactam hypersensitivity: Cross-reactivity with cephalosporines, carbapenems and negative predictive value*. Asian Pac J Allergy Immunol, 2018. **36**(1): p. 27-31.
44. Cohen, S., et al., *261 The Real Use of Beta-Lactams after "Penicillin Allergic" Label Removal*. World Allergy Organ J, 2012. **5**(Suppl 2): p. S102.
45. Gerace, K.S. and E. Phillips, *Penicillin allergy label persists despite negative testing*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2015. **3**(5): p. 815-816.
46. Phillips, E.J., et al., *The utility of penicillin skin testing in a tertiary care clinic*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2002. **109**(1): p. S143.
47. Grillo, J.A. and T.V. Le, *An Assessment of Current Practice and Knowledge of Penicillin Allergy at Hospital-Based Pediatric Centers*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2015. **135**(2): p. AB118.

48. Sundquist, B.K., et al., *Proactive penicillin allergy testing in primary care patients labeled as allergic: outcomes and barriers*. *Postgrad Med*, 2017. **129**(8): p. 915-920.
49. Jose, J. and F.T. Ishmael, *A Drug Allergy Education Handout Is an Easy and Effective Method to Improve Patient Awareness of Penicillin Allergy and Increase Penicillin Testing*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017. **139**(2, Supplement): p. AB29.
50. With, K.d., *„Antibiotic Stewardship“: Rationaler Einsatz*. *Dtsch Arztebl International*, 2015. **112**(23): p. -31-.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Amir Yazdi durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Amir Yazdi.

Die Erstellung des für die Umfrage verwendeten Fragebogens erfolgte in Zusammenarbeit von Prof. Dr. Yazdi und mir selbst. Das Patientenkollektiv wurde nach entsprechender Einweisung in das Klinik Informationssystem durch Prof. Dr. Yazdi von mir eigenständig recherchiert. Der Versand der Fragebögen sowie Anonymisierung und Auswertung der Antworten erfolgte eigenständig durch mich. Sämtliche Abbildungen und Tabellen wurden von mir selbstständig erstellt.

Ich versichere, das Manuskript eigenständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Leipzig, den 16.05.2019

Arno Martin

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Amir Yazdi für seine Begleitung und Unterstützung während der gesamten Erarbeitung meiner Dissertation.

Ich danke meinen guten Freunden Niklas Floß, Christoph Paquet und Daniel v. Styp-Rekowsky.

Nicht zuletzt danke ich ganz besonders meiner Familie.