Universität Ulm – Klinik für Dermatologie und Allergologie
Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. Karin Scharffetter-Kochanek

Retrospektive Betrachtung von Patienten mit Analgetika-Hypersensitivität

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Christian Martin Winter
aus
Budapest/Ungarn

2017

Amtierender Dekan: Professor Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Weiss

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Lindemann

Tag der Promotion: 14. Juni 2018

Meiner Familie und meinen Freunden,
die mich bis hierher und weiter begleiten,
in Liebe und Dankbarkeit.

Inhaltsverzeichnis I

Abkürzungsverzeichnis III

1. Einleitung 1

1.1. Epidemiologie der NSAR-Hypersensitivität 1

1.2. Pathomechanismus der NSAR-Wirkung und Hypersensitivität 1

1.3. Mastozytose und NSAR-Hypersensitivität 4

1.4. Medikamentenunverträglichkeit in höherem Lebensalter 5

1.5. Verträglichkeit von COX-2-Inhibitoren und Kreuzreaktionen 5

1.6. Diagnostik der NSAR-Unverträglichkeit 6

1.7. Hauttestungen 7

1.8. In-Vitro-Verfahren 8

1.9. Fragestellung 9

2. Material und Methoden 10

2.1. Studiendesign 10

2.2. Datenerhebung 10

2.3. Ein- und Ausschlusskriterien der Beobachtungseinheiten 11

2.4. Auswahl der erforderlichen Merkmale 11

2.5. Einteilung der Hypersensitivitätsreaktion äquivalent zu der Einteilung von anaphylaktischen Reaktionen nach Ring & Messmer 12

2.6. Methoden der statistischen Auswertung 13

2.7. Ablauf der standardisierten, einfach verblindeten Medikamentenprovokationstestung 13

3. Ergebnisse 15

3.1. Quantitative Auswertung 15

3.2. Medikamententestungen 16

3.3. Kreuzreaktionen 19

3.4. Grad der anaphylaktischen Reaktion nach Ring und Messmer 20

3.5. Bestimmung der Mastzelltryptase 21

3.6. Ergebnisse der Hauttestungen 25

3.7. Alter 28

3.8. Verträglichkeit von COX-2-Inhibitoren 30

4. Diskussion 32

4.1. Studienpopulation und Einordnung der Studie im internationalen Vergleich 32
4.2. Medikamententestungen 35
4.3. Grad der anaphylaktischen Reaktion nach Ring 36
4.4. Bestimmung der Mastzelltryptase 37
4.5. Ergebnisse der Hauttestungen 38
4.6. Alter der Patienten 40
5. Zusammenfassung 41
6. Literaturverzeichnis 43

Abkürzungsverzeichnis

AERD	Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease
ASS	Acetylsalicylsäure
BST	Basale Serumtryptase
eBST	Erhöhte Basale Serumtryptase (≥ 11,4 µg/l)
CAST	Cellular antigen stimulation test
COX	Cyclooxygenase
DRG	Diagnosis Related Group
EAACI	European Alliance of Allergy and Clinical Immunology
ELISpot	Enzyme linked immuno spot assay
Flow CAST	Flow cellular antigen stimulation test
GA²LEN	Global Allergy and Asthma European Network
IgE	Immunglobulin E
L	Liter
LTB, LTC, LTE	Leukotriene B, C und E
N	Anzahl Patienten
n.n.	Nicht getestet
n.v.	Nicht verfügbar
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
Mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
PASI	Psoriasis Area and Severity Index (Indexskala zur Diagnostik und Schweregradbestimmung der Psoriasis)
PGD, PGE, PGF	Prostaglandine D, E und F

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie der NSAR-Hypersensitivität

Bereits 1922 beschrieb Widal erste Hypersensitivitätshyperreaktionen auf Acetylsalicylsäure (ASS) und andere Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) [75]. Samter und Beers haben in den 1960-er Jahren die Trias mit bronchialem Asthma, nicht allergischer Rhinitis mit und ohne Polyposis nasi sowie einer ASS-Intoleranz beschrieben [5, 22, 54, 58, 75]. Die erste Beschreibung einer anaphylaktoiden Reaktion auf Aspirin® geht zurück auf Hirschberg aus dem Jahr 1902 [28].

NSAR gehören zu den am Häufigsten verordneten Medikamenten und sind nach Antibiotika der zweithäufigste vermutete Auslöser für eine Arzneimittelhypersensitivität [31, 41, 58, 64]. Die Prävalenz für eine NSAR-Hypersensitivität wird mit Werten zwischen 0,3-5,7 % angegeben [20, 29, 60]. Die Prävalenz liegt bei Patienten mit vorbekanntem Asthma bronchiale bei etwa 5-10 %. Ein vermehrtes Auftreten wird ab der dritten Lebensdekade beschrieben mit Bevorzugung des weiblichen Geschlechts [4, 48]. In anderen Quellen wird die Prävalenz der Trias von Bronchialasthma, Nasenpolypen und ASS-Intoleranz mit bis zu 25,6 % angegeben [30]. Bei Patienten mit chronischer Urtikaria liegt die Prävalenz bei 27-35 % [21] bzw. 21-30 % [3]. Neben einer Beteiligung der Haut (Arzneimittelexanthem, Urtikaria) kann es auch zu einer Beteiligung der Atemwege, Rhinorrhoe, Angioödemen im Gesichtsbereich und konjunktivaler Injektion mit Auftreten von schweren anaphylaktischen Reaktionen kommen [47, 69].

1.2. Pathomechanismus der NSAR-Wirkung und Hypersensitivität

Bei der NSAR-Hypersensitivität handelt es sich zumeist um eine nicht-allergisch vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion. Nach Einnahme eines NSAR kommt es durch die Inhibierung einer Cyclooxygenase (COX) im Arachidonsäurestoffwechsel zu einer Verlagerung der Produktion zugunsten der Leukotriene mit einer Überproduktion von Leukotrien B4, C4 und E4 sowie einer Mastzellaktivierung [14, 42, 55, 63, 64].

Dies führt, neben den proinflammatorischen Eigenschaften der Leukotriene mit zunehmender Vasokonstriktion und pulmonalem Bronchospasmus, auch zur Hemmung der antagonistischen, antiinflammatorischen Prostaglandin-E2-Wirkung [65, 69].

Sollte eine Intoleranz gegenüber COX-Inhibitoren vorliegen, kommt es zu einer vermehrten Expression der Leukotrien-C4-Synthase in der bronchialen Mukosa. Hierdurch kommt es zu klinischen Symptomen wie z. B. Asthma, aber auch endothelvermittelten Angioödemen und Urtikaria (Abbildung 1).

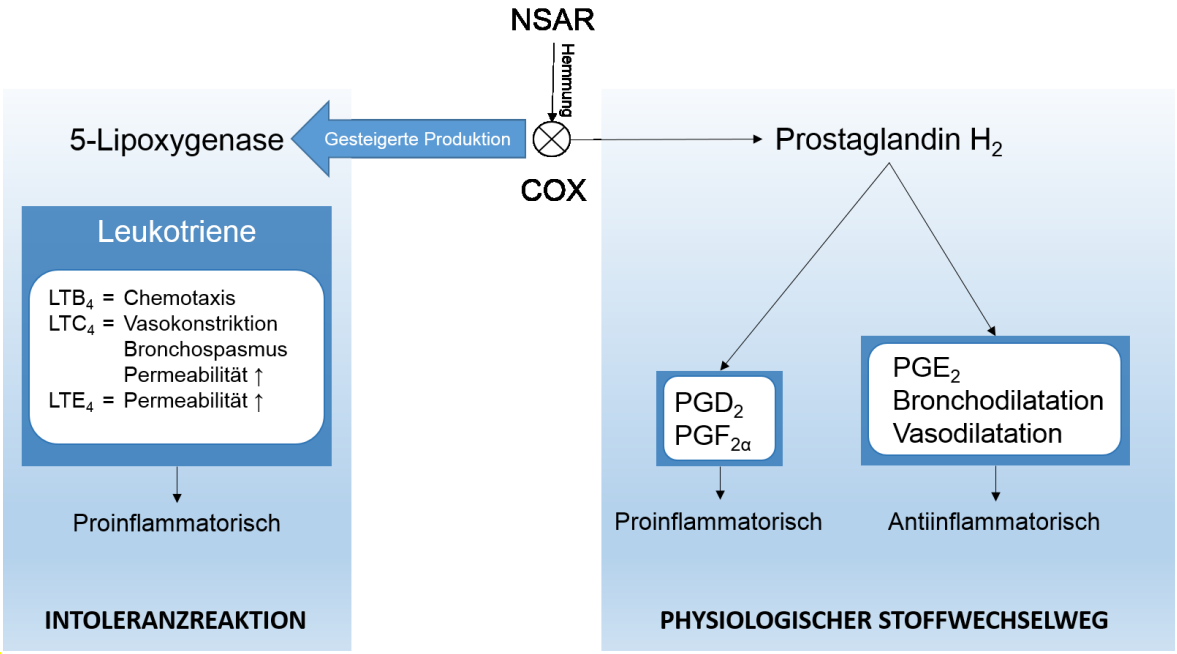

Abbildung 1: Arachidonsäurestoffwechsel unter COX-Inhibition. LTB: Leukotrien B, LTC: Leukotrien C, LTE: Leukotrien E, COX: Cyclooxygenase, PGD: Prostaglandin D, PGE: Prostaglandin E, PGF: Prostaglandin F, NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika

Es gibt drei Unterformen der COX-1, die als COX-3, COX-1b und COX-1v beschrieben werden. Acetaminophen inhibiert überwiegend COX-3 und nur schwach COX-1 und COX-2. Jedoch wird bei hohen Dosen von Acetaminophen ebenfalls COX-1 inhibiert. Selektive COX-2-Hemmer (z. B. Celecoxib) verursachen keine Zunahme der Cysteinyl-Leukotrien-Bildung [62].

In einer Arbeit von Szezclik et al. wird beschreiben, dass 34 % der Patienten mit ASS-Induziertem Asthma bei Acetaminophen häufig erst ab Kumulativdosen von über 1000 mg Symptome entwickeln [62].

Patienten, die Acetylsalicylsäure und einen weiteren COX-1-Hemmer nicht vertragen, können sogar klinische Reaktionen nach Einnahme von schwächeren COX-1-Inhibitoren, wie Meloxicam und Acetaminophen, entwickeln [50, 61].

In Abhängigkeit der chemischen Struktur inhibieren NSAR selektiv bzw. überwiegend COX-1 und/oder COX-2 (Tabelle 1)

Tabelle 1: Übersicht der gängigen Nicht-Steroidalen-Anti-Rheumatika (NSAR) und der Selektivität der jeweiligen Cyclooxygenase (COX) – Modifiziert nach [56], CC BY 3.0, https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/.

Selektivität der Inhibition	NSAR
COX-1 und COX-2	Acetylsalicylsäure, Piroxicam, Indometacin, Sulindac, Tolmetin, Ibuprofen, Naproxen, Fenoprofen, Meclofenamate, Mefenaminsäure Diflunisal, Ketoprofen, Diclofenac, Ketorolac, Etodolac, Nabumeton, Oxaprozin, Flurbiprofen
COX-3, Dosisabhängig COX-1	Acetaminophen (bis 1000 mg: COX-3, ab 1000 mg: COX-1)
Selektiv COX-2	Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Lumiracoxib
Vorwiegend COX-2	Nimesulid, Meloxicam

Als weiterer Pathomechanismus für die NSAR-Hypersensitivität wird die Rolle von IgE-Antikörpern in Anwesenheit von Staphylococcus aureus-Enterotoxinen diskutiert. Pérez-Novo et al. konnten sowohl bei Patienten mit Acetylsalicylsäure-Hypersensitivität als auch bei vorliegendem Staphylococcus aureus-Enterotoxin eine Eosinophilenaktivierung feststellen, ohne dass ein direkter Zusammenhang zueinander herzustellen ist [46]. Yoo et al. haben in einer aktuelleren Studie jedoch eine deutlich höhere Prävalenz von IgE-Antikörpern gegen Staphylococcus aureus-Enterotoxin A und B sowie Toxic-Shock-Syndrome-Toxin-1 bei Patienten mit Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD) nachweisen können, bei höherem Gesamt-IgE und signifikant stärkerer Eosinophilenaktivierung als in der Kontrollgruppe der Studie [76].
Zur Klärung sind weitere Untersuchungen des Pathomechanismus und möglichen Zusammenhanges zwischen Staphylococcus aureus-Enterotoxinen und NSAR-Unverträglichkeit nötig.

In Einzelfällen werden auch IgE-vermittelte Typ-I-Allergien gegen NSAR vermutet. Dies kann bei den Patienten vorkommen, die auf nur ein NSAR eine Unverträglich-

keits-, bzw. allergische Reaktion beschrieben haben. Vermehrt wurden solche Sensibilisierungen für Pyrazolone (z.B. Propyphenazon) [13, 27], weniger für die anderen NSAR beobachtet.

1.3. Mastozytose und NSAR-Hypersensitivität

Die Mastzelltryptase gilt als klinischer Marker und diagnostischer Baustein zur Diagnose einer systemischen Mastozytose. Es können neben unspezifischen Symptomen wie z. B. Flush, Pruritus, Urtikaria, abdominelle Beschwerden, Diarrhoen, Schwindel und Übelkeit auch Hypotension, Tachykardien und andere kardiovaskuläre Symptome auftreten [9, 23, 70, 71], die mit schweren anaphylaktischen Reaktionen, z. B. auf Hymenopterenstiche oder Medikamente einhergehen können. Fellinger et al. haben zeigen können, dass eine Mastzelltryptase ≥ 11,4 µg/ml signifikant häufiger mit schweren anaphylaktischen Reaktionen Grad III und IV nach Ring einhergehen. Zudem konnten sie zeigen, dass die Mastzelltryptase im Laufe des Lebens kontinuierlich ansteigt [23]. Die meisten klinischen Reaktionen mit Urtikaria und Angioödem, aber auch anaphylaktischen Schocks wurden auf Hymenopterenstiche beobachtet. Bei den Medikamenten sind dies Antibiotika (n = 18), NSAR (n = 15) sowie Lokalanästhetika (n = 4) [23]. Ebenfalls sind physikalische Stimuli (schnelle Wechsel von sehr hohen oder sehr niedrigen Temperaturen und umgekehrt) sowie physikalische Anstrengung bekannte mastzellliberierende Faktoren [9, 59]. Insgesamt gilt eine erhöhte Mastzelltryptase über 11,4 µg/ml als Risikofaktor für mittelschwere bis schwere anaphylaktische Reaktionen. Dieser ist für IgE vermittelte echte anaphylaktische Reaktionen (wie z. B. auf Hymenopterengift) auch belegt [7, 9, 26, 52].

Die European Alliance of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) bewertet in einem aktuellen Positionspapier die vorliegenden Daten zu Mastzellerkrankungen und Arzneimittelhypersensitivität. Hier wird die Evidenzlage bei der Konstellation Mastozytose/NSAR-Unverträglichkeit als „niedrig“ eingestuft und die Autoren erwarten von weiteren Studien diesbezüglich einen wichtigen Einfluss auf die bisherige Meinungsbildung [6].

Größere Studien hinsichtlich dieser Kombination fehlen. Seitz et al. haben in Ihrer Studie mit 286 Patienten mit NSAR-Hypersensitivität keine Zunahme des Schweregrades anaphylaktischen Reaktionen bei einer erhöhten Serum-Tryptase > 20 µg/l

nachweisen können [59]. Fellinger et al. sind in Ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis gekommen, dass das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion bei Patienten mit erhöhter BMT (Basaler Mastzelltryptase) zwar zunimmt, ein Unterschied hinsichtlich des vermuteten Auslösers (Medikamente, Hymenopterengift, Nahrungsmittel) zwischen Patienten mit normaler und eBMT (erhöhte basale Mastzelltryptase) jedoch nicht feststellbar ist [23]. In einer prospektiven spanischen Studie mit 212 Patienten mit Mastozytose (116 Erwachsene/96 Kinder) wurde bei 14 % der Patienten über eine Hypersensitivitätsreaktion auf ein NSAR berichtet (n = 17) [57].

1.4. Medikamentenunverträglichkeit in höherem Lebensalter

Turner et al. haben in einer großen retrospektiven Studie Anaphylaxie-bezogene Krankenhausaufnahmen zwischen 1992 und 2012 analysiert. Vor allem in der Altersgruppe der über 60-jährigen ist der häufigste Aufnahmegrund eine Insektenstich- oder Arzneimittelreaktion, wobei schwere Verläufe mit höherem Lebensalter zunehmen [68]. Aus einer Übersichtsarbeit der Anaphylaxie-Studien der Jahre 2005 bis 2015 geht ebenfalls hervor, dass Patienten über 40 Jahre häufiger von Insektengift- und Arzneimittelreaktionen betroffen sind [66]. Bei schweren anaphylaktischen Reaktionen werden meist Anzahl und Verlauf von Krankenhausaufnahmen zugrunde gelegt. Insgesamt gibt es jedoch nur wenige Studien, die explizit einen Zusammenhang zwischen Arzneimittelreaktionen und höherem Lebensalter (≥ 60 Jahre) untersuchen [1, 36, 66].

1.5. Verträglichkeit von COX-2-Inhibitoren und Kreuzreaktionen

Liegt eine Beteiligung der Atemwege vor, gibt es Hinweise darauf, dass eine sehr kleine Zahl der Patienten, die COX-1-Inhibitoren gegenüber Hypersensitivitätsreaktionen zeigen, auch COX-2-Inhibitoren nicht vertragen. Bei Patienten mit einer Hautbeteiligung haben 0,2 - 3 % eine Hypersensitivität gegenüber selektiven COX-2-Inhibitoren [15, 19, 73].

Sanchez-Matas et al. sahen in einer spanischen Studie bei 212 Patienten mit Mastozytose und anamnestischer NSAR-Hypersensitivität Acetaminophen als „sichere“ Alternative an [57]. Dennoch existieren unterschiedliche Angaben hinsichtlich der

Verträglichkeit von COX-2-Hemmern und Acetaminophen bei NSAR-Unverträglichkeit. In einer retrospektiven Studie aus Korea mit 180 Patienten mit nachgewiesener NSAR-Hypersensitivität wurden Kreuzunverträglichkeiten für Acetaminophen (24,8 %) und Celecoxib (10,3 %) gesehen, die in dieser Größenordnung bislang noch nicht beschrieben wurden [31]. Matucci et al. stellen in Ihrer Studie bei 28,7 % der Patienten (gesamt n = 23) eine Unverträglichkeit des selektiven COX-2-Hemmers Rofecoxib 25 mg fest. Diese Patienten hatten im Vorfeld eine nachgewiesene Unverträglichkeit auf Acetaminophen und Nimesulid [40].

1.6. Diagnostik der NSAR-Unverträglichkeit

Zur Diagnostik einer NSAR-Unverträglichkeit gehört die ausführliche Anamnese. Ist diese vereinbar mit einer klinischen Reaktion, die in zeitlichem Zusammenhang zur Einnahme eines oder mehrerer NSAR steht, wird der Verdacht auf eine NSAR-Hypersensitivität geäußert. Alle Medikamente, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Reaktion eingenommen wurden sind zu erfragen. Erfasst werden auch der Grund der Medikamenteneinnahme (Schmerzen, Infekt etc.) sowie Art und Schwere der darauffolgenden Reaktion. Ist nach Vorliegen dieser Informationen das NSAR als möglicher oder wahrscheinlicher Auslöser im zeitlichen Zusammenhang identifiziert, wird die Verdachtsdiagnose einer NSAR-Hypersensitivität gestellt. Weitere Diagnostik schließt sich an, um eine unerwünschte Arzneimittelreaktion von einer immunologischen bzw. nicht-immunologischen Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktion zu trennen [11]. Dafür stehen verschiedene Hauttest- und In-Vitro-Verfahren sowie die orale Medikamentenprovokation zur Verfügung. Der Ablauf ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

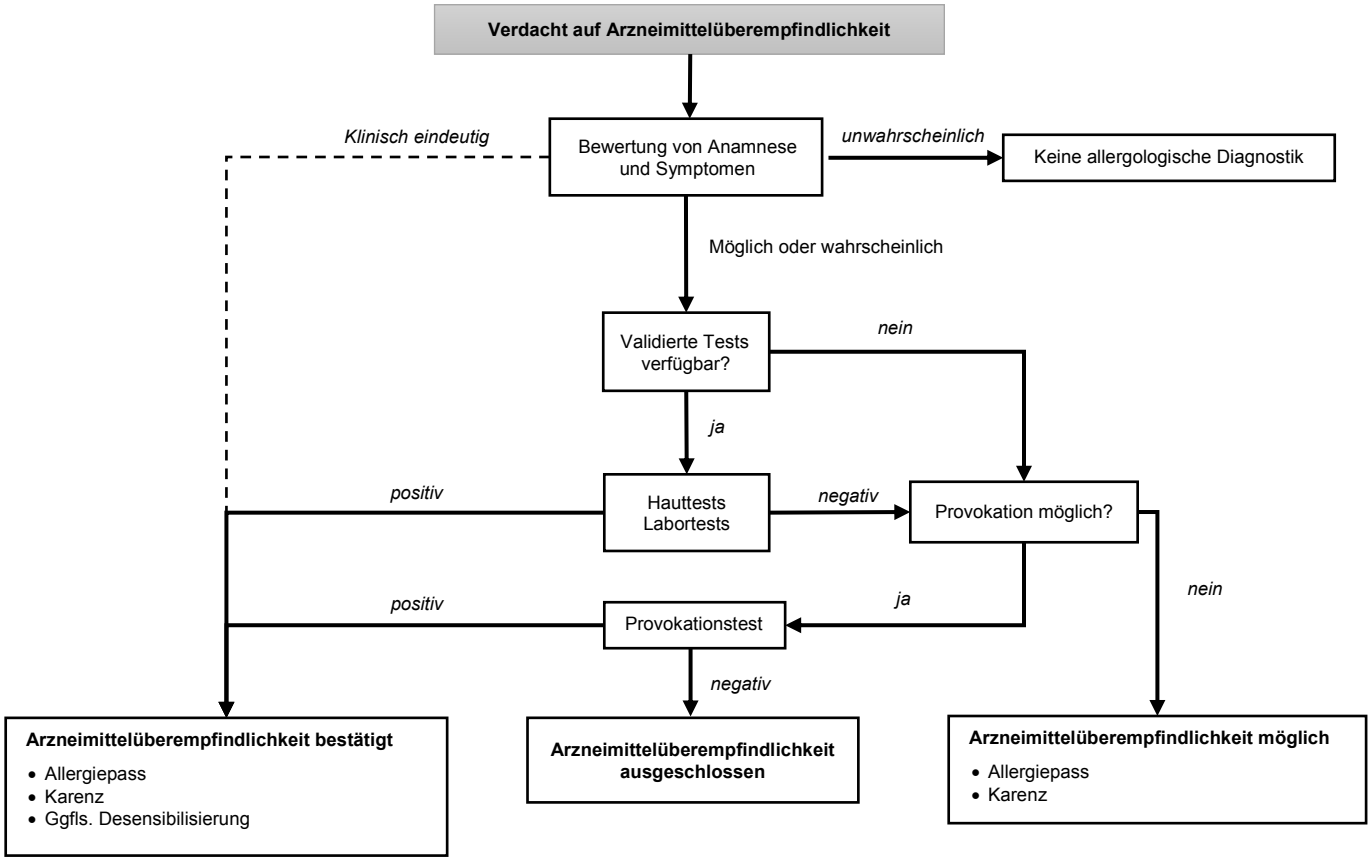

Abbildung 2: Schematischer Ablauf zur Diagnostik einer Arzneimittelüberempfindlichkeit. Adapted/Translated by permission from Springer Medizin: Springer Verlag, Allergo Journal International 24: 94-105, Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions, Brockow et al. 2015 **[11]**.

1.7. Hauttestungen

Um eine Typ-I- oder Typ-IV-Sensibilisierung nachzuweisen, stehen verschiedene Hauttestungsmethoden zur Verfügung. Trotz standardisierter Durchführung der Prick-, Epikutan- und Intrakutantestungen zur Identifikation von Sensibilisierungen, gibt es keinen einheitlichen Standard hinsichtlich der Durchführung und Bedeutung von Hauttestungen bei Arzneimittelunverträglichkeiten [12]. In der S2K-Leitlinie für Arzneimitteltestungen finden sich Empfehlungen für nicht-irritative Hauttestkonzentrationen für häufige Arzneimittel. Für NSAR wird bei Pricktestungen das Herstellen einer Suspension (Zermörserung der Tablette und Anfertigung der Suspension mit physiologischer Kochsalzlösung) empfohlen. Bei Intrakutantestungen werden 0,1-1 mg/ml einer kommerziell erhältlichen Lösung zur intravenösen oder subkutanen Injektion, bei Epikutantests das Anwenden einer 10%igen Konzentration empfohlen [8, 74]. Schubert et al. konnten in einer Studie mit 260 Patienten, die eine NSAR-Medikamentenprovokation erhalten haben, bei 7,1 % der Patienten eine echte

NSAR-Hypersensitivität nachweisen, obwohl alle zuvor durchgeführten Hauttestungen negativ waren [58]. Der negative prädiktive Wert für diese Hauttestungen ist eher niedrig. Sowohl Arzneimittelmetaboliten, als auch der nicht-immunologischer Pathomechanismus (wie z.B. bei den NSAR (Abschnitt 1.2)) können für Arzneimittelreaktionen verantwortlich sein [12]. Falsch-positive Ergebnisse können ebenfalls auftreten. Alle Medikamente können grundsätzlich eine Irritative Wirkung auf der Haut hervorrufen, die mit einer positiven Hauttestung verwechselt werden kann. Dies ist Dosis-, jedoch auch Medikamentenabhängig [11, 12].
Für Hauttestungen gibt es unterschiedliche Empfehlungen. Kowalski et al. empfehlen, Pricktestungen nur dann durchzuführen, wenn auch der Verdacht auf eine IgE-vermittelte Allergie besteht [33]. Derzeit gibt es nur für Pyrazolonderivate eine Evidenz für Hauttestungen, die Sensitivität ist jedoch gering [27, 34]. Für andere, nicht IgE-vermittelte Formen der NSAR-Hypersensitivität werden Hauttestungen nicht empfohlen. Liegt eine Spättypreaktion vor, können Epikutantestungen für die Identifikation des auslösenden NSAR hilfreich sein [33].

1.8. In-Vitro-Verfahren

Neben den Hauttestungen stehen verschiedene In-Vitro-Verfahren zur Verfügung. Spezifische IgE-Messungen sind nur für wenige Medikamente verfügbar und werden überwiegend zur Diagnostik einer Betalaktamunverträglichkeit eingesetzt. Weitere zur Verfügung stehende immunologische Methoden sind u.a.: Basophilen-Histamin-Freisetzungstest, Basophilenaktivierungstest (Flow cellular antigen stimulation test, Flow CAST), Leukotrienfreisetzungstest (Cellular antigen stimulation test, CAST), Lymphozytenaktivierungs-, und -transformationstest, ELISpot-Test (Enzyme linked immuno spot assay) [11]. In einer spanischen Multicenterstudie bei Patienten mit NSAR-Hypersensitivität haben Weck et al. einen Basophilenaktivierungstest (Flow Cast) sowie einen CAST durchgeführt und die Ergebnisse untereinander und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Der Flow CAST ist in dieser Studie mit 152 Patienten (136 Kontrollpatienten) im Vergleich zum CAST spezifischer und sensitiver. Insbesondere für die ASS, Diclofenac und Naproxen sei dieser Test geeignet, um die Diagnose einer NSAR-Hypersensitivität zu stellen [74]. Insgesamt können diese Tests für die weitere Diagnostik hilfreich sein, sind jedoch nicht alleine

zur Diagnostik einer Arzneimittelhypersensitivität geeignet [12] bzw. gelten als nicht ausreichend validiert [18, 37].

1.9. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, eine retrospektive Betrachtung der Patienten mit anamnestischer NSAR-Hypersensitivität (ASS, Ibuprofen, Metamizol, Diclofenac u.a.) vorzunehmen, die im Zeitraum 01.01.2004 bis 28.02.2014 eine stationäre Medikamentenprovokationstestung in der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Universität Ulm erhalten haben.

Im Einzelnen sollen die Zusammenhänge analysiert werden zwischen einer nachgewiesenen NSAR-Hypersensitivität und

- Höherem Lebensalter
- Mastzelltryptase im Serum
- Schwere und Art der klinischen Reaktion während der Provokationstestung
- Verträglichkeit anderer COX-Inhibitoren, insbesondere COX-2-Inhibitoren
- Hauttestungen

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Die Studie gründet sich auf eine retrospektive Betrachtung von Patientendaten, da klinisch standardisierte Provokationstestungen bereits seit über 10 Jahren in der Allergieabteilung der Universitätshautklinik in Ulm durchgeführt werden und die Daten somit untereinander gut zu vergleichen sind. Ein entsprechender Ethikantrag wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm am 14.01.2015 genehmigt (Antrag-Nr. 364/14).

2.2. Datenerhebung

Als Basis dienen die Daten aller Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 28.02.2014 in stationärer Behandlung eine Provokationstestung mit Medikamenten oder Nahrungsmitteln erhalten haben. Diese Patienten haben als Haupt-DRG (Diagnosis Related Group) die Z01.5 (Diagnostische Haut- und Sensibilisierungstestung). Aus diesen Patienten werden diejenigen identifiziert, die eine Provokationstestung mit NSAR erhalten haben. Anschließend werden die Patienten unterteilt in zwei Gruppen:

- Patienten mit nachgewiesener NSAR-Hypersensitivität in der Provokationstestung (Gruppe A) und
- Patienten ohne nachgewiesene NSAR-Hypersensitivität in der Provokationstestung (Gruppe B).

Eine Bias kann durch die Häufigkeit der provozierten NSAR entstehen. Zum Beispiel wird in den Testungen der Hautklinik Metamizol nur selten provoziert. Das führt zu einer Unterrepräsentation der Provokationstestungen mit Metamizol im Vergleich zu anderen NSAR. Anders herum kann es aufgrund der besonderen Häufigkeit von ASS-Testungen zu einer Beeinflussung der Gesamtergebnisse durch dieses NSAR kommen. Deshalb werden klinische Reaktionen auf die jeweiligen NSAR einzeln ausgewertet. Um eine Verzerrung der Ergebnisse hinsichtlich der sicher nachgewiesenen Hypersensitivität zu vermeiden, werden nur die Patienten in die Studie

eingeschlossen, die vollständig den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen (Kapitel 2.3).

2.3. Ein- und Ausschlusskriterien der Beobachtungseinheiten

Einschlusskriterien:

- Patienten mit stationärer Provokation mindestens eines NSAR
- Vorliegendes standardisiertes Provokationsprotokoll
- Nachvollziehbares Ergebnis der Provokation für ein einzelnes Medikament („vertragen“ oder „nicht vertragen“)

Ausschlusskriterien:

- Unklare Reaktion („unbestimmtes Unwohlsein“, fehlende klinische Korrelation) auf eines oder mehrere NSAR
- Unklarer zeitlicher Zusammenhang zwischen Provokationstestung und Reaktion
- Klinische oder subjektive Reaktion auf Placebogabe
- Subjektive Reaktion ohne klinische Manifestation auf eines oder mehrere NSAR in der Provokationstestung
- Abbruch der Provokationstestung aufgrund anderer Erkrankungen oder Notfälle, die mit der ursprünglichen Testung nicht in Verbindung stehen.

2.4. Auswahl der erforderlichen Merkmale

Die Arztbriefe der stationären Aufenthalte werden auf folgende Merkmale untersucht:

- Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Testung
- Atopische Diathese ja / nein (hierzu dienen anamnestische Hinweise auf eine Rhinoconjunctivitis Allergica oder in dem Brief dokumentierte Pricktestungen auf Frühblüher, Gräser und Hausstaubmilbe und gemessene Gesamt-IgE-Werte im Serum, sofern im Rahmen der Allergie-Diagnostik dieser Wert bestimmt wurde. IgE-Werte > 100 U/ml werden als positiver prädiktiver Wert für das Vorliegen einer atopischen Diathese gewertet)
- Anamnestisch angegebenes, zur klinischen Reaktion führendes NSAR

- Klinische Manifestation der anaphylaktischen Reaktion sowie Schweregrad nach Ring
- Gesamt IgE im Serum
- Mastzelltryptase im Serum
- Provozierte NSAR nach Provokationsprotokoll

Bei positiver Reaktion wird weiterhin vermerkt:

- Maximale Einzeldosis, die vor der Reaktion gegeben wurde
- Kumulative Gesamtdosis des verabreichten NSAR
- Klinische Manifestation der anaphylaktischen Reaktion sowie Schweregrad nach Ring

2.5. Einteilung der Hypersensitivitätsreaktion äquivalent zu der Einteilung von anaphylaktischen Reaktionen nach Ring & Messmer

Den klinischen Reaktionen auf NSAR liegen meist nichtimmunologische Ursachen zu Grunde (Kapitel 1.2). In der Literatur werden die Reaktionen nach Einnahme von NSAR jedoch nicht immer als „anaphylaktisch“ bezeichnet, so werden Hypersensitivitätsreaktion [35, 67] oder anaphylaktoide Reaktion [59] analog verwendet. In dieser Arbeit verwenden wir den Begriff „Hypersensitivitätsreaktion“. Die klinische Manifestation ist häufig ähnlich einer anaphylaktischen Reaktion mit Urtikaria/Angioödemen, Rhinitis/Konjunktivitis, Dyspnoe, Globusgefühl (gewertet als Larynxödem) und Schluckbeschwerden sowie Tachykardie und Hypotension. Zur Einteilung dieser Hypersensitivitätsreaktionen werden unterschiedliche Systematiken verwendet. Trotz der Versuches einer einheitlichen Definition der EAACI und GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) [35] werden in unterschiedlichen Studien verschiedene Definitionen von Anaphylaxien verwendet. Nissen et al. verwenden für eine Dänische Kohorte die Definition und Einteilung nach Sampson [43], Viola et al. [72] verwenden in Ihrer retrospektiven Studie zur Einteilung des Schweregrades der Urtikaria den Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (modifiziert nach Zembovicz et al. [77]). Wir legten zur Einteilung der Hypersensitivitätsreaktionen die Klassifikation der Anaphylaxie nach Ring und Messmer [51] zu Grunde.

2.6. Methoden der statistischen Auswertung

Die Daten werden durch die Diagnosesuche des klinikinternen Patientenverwaltungs-Programms mittels der Hauptdiagnose Z01.5 (Diagnostische Haut- und Sensibilisierungstestung) gemäß der DRG-kodierung (Diagnosis Related Groups) erhoben. In dem Suchfeld wird Z01.5 in der Klinik für Dermatologie aus dem Zeitraum 01.01.2004 bis 28.02.2014 eingegeben. Die Daten werden in eine Excel Tabelle exportiert, Duplikate werden entfernt. Anhand der Fallnummer werden die Fälle einzeln nach Patienten mit stationären Provokationstestungen auf Analgetika hin gefiltert. Diese Fälle werden in die Untersuchung eingeschlossen. Anschließend erfolgt eine Anonymisierung der Daten durch Löschung der personenbezogenen Daten (Name, Vorname, Fallnummer, Geburtsdatum).

Die Fälle, bei denen die Provokationstestung und die klinische Reaktion zu einem eindeutig positiven oder negativen Ergebnis führt, werden in die statistische Erhebung übernommen.

Anschließend erfolgt die statistische Auswertung mittels SPSS Statistics Version 22 (IBM) hinsichtlich quantitativer und statistisch signifikanter Ergebnisse. Zur Beschreibung der quantitativen Ergebnisse wurden Mittelwerte, Standardabweichung und Minimal-/Maximalwerte bestimmt und tabellarisch oder grafisch dargestellt.
Zur Berechnung des p-Wertes in der Altersaufschlüsselung der beiden Versuchsgruppen (Abbildung 10) wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Signifikante Unterschiede werden in dieser Arbeit für einen p-Wert kleiner 0,05 angenommen.

Zur Ermittlung der auszuwertenden Daten erfolgte eine Beratung im Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm.

2.7. Ablauf der standardisierten, einfach verblindeten Medikamentenprovokationstestung

Nach Ausschluss von Kontraindikationen (akuter Infekt, Einnahme von Betablockern, Acetylcholinesterase-Hemmern, Steroiden und Antihistaminika) werden Blutdruck, Puls und Peak-Flow gemessen.

Initial wird eine Placebo-Kapsel verabreicht. Anschließend wird in halbstündlichen Schritten ein dem Patienten unbekanntes Medikament in neutraler Kapsel oder Tablette gegeben. Dabei steigt die Dosis der Medikamente je nach vorgegebenem Protokoll bis zur empfohlenen Einzeldosis. Die empfohlene Tagesdosis wird dabei nicht überschritten. Halbstündlich wird klinisches Befinden erfragt und gegebenenfalls Blutdruck, Puls und Peak-Flow gemessen. Klinische Reaktionen werden dokumentiert und gegebenenfalls behandelt. Bei Auftreten einer sicheren klinischen Reaktion ist die Provokationstestung beendet. Eine Übersicht über die Provokationsschemata der gängigsten NSAR gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht Provokationsprotokolle der häufigsten verwendeten NSAR in der stationären Medikamentenprovokationstestung. Modifiziert nach [32]. NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika, ASS: Acetylsalicylsäure

Arzneimittel	Celecoxib	Acet-aminophen	ASS	Diclofenac	Ibuprofen	Metamizol
Protokoll	10 mg 30 mg 60 mg 100 mg	5 mg 50 mg 125 mg 250 mg 1000 mg	20 mg 50 mg 125 mg 250 mg 500 mg 1000 mg	5 mg 10 mg 35 mg 100 mg	50 mg 100 mg 200 mg 400 mg 800 mg	125 mg 250 mg 500 mg 1000 mg 1000 mg
Kumulativ-dosis	200 mg	1430 mg	1945 mg	150 mg	1550 mg	2875 mg

3. Ergebnisse

3.1. Quantitative Auswertung

Insgesamt konnten 1090 Patienten identifiziert werden, die mit der Diagnose Z01.5 kodiert waren und eine Medikamentenprovokationstestung erhielten. Nicht eingeschlossen wurden Fälle, die fehlerhaft kodiert wurden (Hyposensibilisierung gegen Bienen- oder Wespengift, Nahrungsmittel- oder Konservierungsmittelprovokation oder andere allergologische Testungen). Nach Bereinigung der Duplikate blieben 455 Patienten, die während des Auswertungszeitraumes eine stationäre Provokationstestung auf eines oder mehrere NSAR erhielten. 17 Patienten fielen aufgrund der Einschlusskriterien aus der Auswertung heraus. Gründe waren unklare Reaktionen oder gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die das Testergebnis verfälschen können (z.B. Antihistaminika, Steroide).

Zur Auswertung kamen 438 Patienten, 37,4 % männlich (n = 164) und 62,6 % weiblich (n = 274), mit einem Durchschnittsalter von 47,7 Jahren. 26,9 % der Patienten waren 60 Jahre oder älter.
20,5 % (n = 90) der Patienten haben eine klinische Reaktion auf die verabreichten Medikamente, bei 79,5% der Patienten konnte eine Hypersensitivität gegen die verabreichten NSAID ausgeschlossen werden (Abbildung 3).

COX-2-Inhibitoren (Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib und Etoricoxib) wurden in 312 Testungen verabreicht. Eine Intoleranz auf COX-2-Inhibitoren konnte bei 0,64 % der Provokationen verifiziert werden.

188 Epikutantestungen und 427 Pricktestungen mit dem Standard-Block für Analgetika wurden durchgeführt. Insgesamt wurden 1238 einzelne Hauttestungen durchgeführt, bei denen wir 34 positive Reaktionen bei 26 Patienten (5,9 %) beobachteten. Die meisten Sensibilisierungen konnten wir nachweisen für Metamizol (38,2 % (n = 13), 6 Epikutan-, 7 Pricktestungen) und Diclofenac (14,7 % (n = 5), 2 Epikutan-, 3 Pricktestungen). Weiterhin sahen wir Sensibilisierungen auf ASS (2,9 %, 1 Epikutantestung), Acetaminophen (2,9 %, 1 Epikutantestung) und Celecoxib (8,8 %, 3 Pricktestungen) (Tabelle 9).

Die BST war bei 20 Patienten erhöht (BST ≥ 11,4 µg/l; entspricht 5,4 % der Patienten bei Gesamt n = 352). Einer dieser Patienten hat eine nachgewiesene ASS-Intoleranz und reagierte in der Provokationstestung mit einer anaphylaktischen Reaktion Grad II nach Ring.

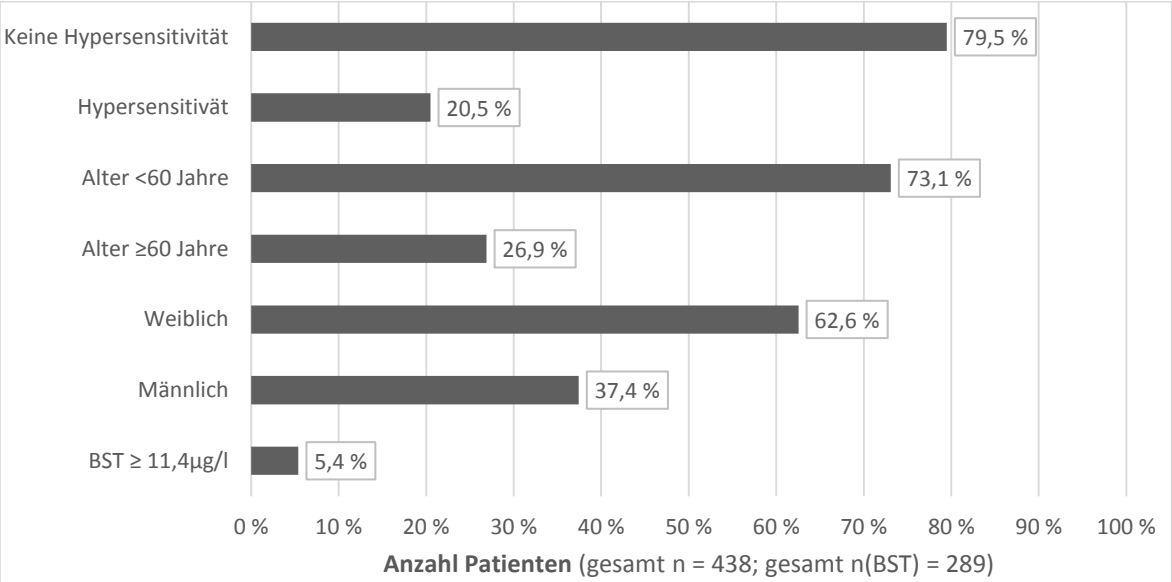

Abbildung 3: Quantitative Auswertung der Daten in Bezug auf klinischen Nachweis einer NSAR-Hypersensitivität, Alter, Geschlecht und erhöhter basaler Serumtryptase (≥ 11,4 µg/l) bei allen Patienten, die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm erhalten haben. Hypersensitivität: Patienten mit positiver Medikamentenprovokationstestung (n = 90). Keine Hypersensitivität: Patienten mit negativer Medikamentenprovokationstestung (n = 348). Weiblich/männlich: Anzahl an weiblichen (n = 274) und männlichen (n = 164) Patienten. Alter < 60 Jahre: Patienten jünger als 60 Jahre (n = 320). Alter ≥ 60 Jahre: Patienten älter oder gleich 60 Jahre (n = 118). BST: Patienten mit basaler Serumtryptase ≥ 11,4 µg/l (n = 20. Gesamt n(BST) = 289). BST: Basale Serumtryptase. NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika

3.2. Medikamententestungen

Es wird angenommen, dass die meisten Unverträglichkeitsreaktionen bei selektiven COX-1-Hemmern (insbesondere bei ASS) auftreten, während COX-2-Hemmer überwiegend vertragen werden. Des Weiteren wird angenommen, dass 55 % der Patienten das vermutete NSAR vertragen [58]

In unserer Studie wurde bei 20,5 % (n = 90) der 438 eingeschlossenen Patienten eine NSAR-Hypersensitivität gegenüber einem oder mehrerer provozierter NSAR

nachgewiesen. 79,5 % (n = 348) der Patienten zeigten in den Provokationstestungen keine klinische Reaktion. ASS ist mit 65,6 % der klinischen Reaktionen am Häufigsten vertreten (n = 77) (Abbildung 4).

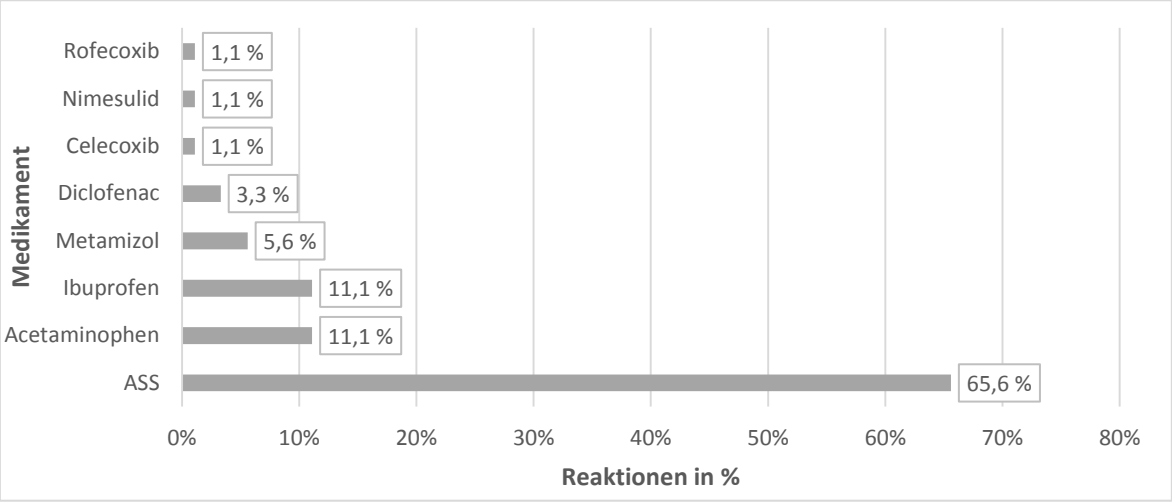

Abbildung 4: Aufschlüsselung der verschiedenen NSAR bei Patienten mit nachgewiesener NSAR-Hypersensitivität (n = 90), bei denen im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR durchgeführt wurde: ASS (n = 59), Acetaminophen (n = 10), Ibuprofen (n = 10), Metamizol (n = 5), Diclofenac (n = 3), Nimesulid (n = 1), Rofecoxib (n = 1) und Celecoxib (n = 1). ASS: Acetylsalicylsäure, NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika.

Bezogen auf alle Patienten wurde Acetaminophen am häufigsten verabreicht (n = 345), führte jedoch nur in 2,9 % der Fälle zu einer klinischen Reaktion. ASS wurde in 326 Testungen verabreicht und führte bei 18,1 % zu einer Hypersensitivitätsreaktion, gefolgt von Metamizol (14,7 % bei n = 34 Provokationstestungen). Bei Celecoxib wurde trotz der sehr häufigen Verabreichung (n = 304) nur in 0,3 % der Fälle eine klinische Reaktion beobachtet (Abbildung 5).

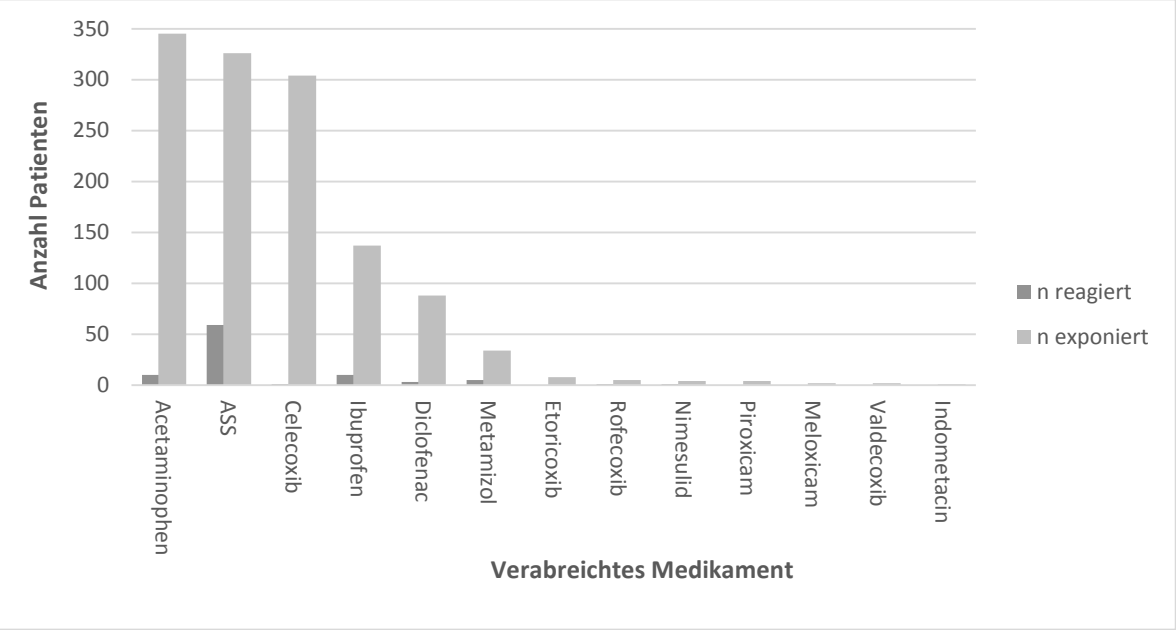

Abbildung 5: Auslöser von Hypersensitivitätsreaktionen gemessen an der Gesamtzahl der Medikamentenprovokationen bei 438 Patienten, die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben.
Acetaminophen, ASS und Celecoxib wurden am häufigsten verabreicht. Für Celecoxib konnte nur in 0,3 % der Fälle eine Reaktion nachgewiesen werden. 18,1 % waren positiv für ASS, gefolgt von Metamizol (14,7 %), Ibuprofen (7,3 %), Diclofenac (3,4 %) und Acetaminophen (2,9 %). Rofecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib und Nimesulid wurden nur bei wenigen Patienten provoziert. Für Etoricoxib und Valdecoxib konnte keine Intoleranzreaktion nachgewiesen werden. ASS: Acetylsalicylsäure, NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika

Anamnestisch gaben die Patienten zwischen einem und sechs Medikamenten als Verdächtig an. Bei Nennung eines Kombinationspräparates wurde jeder Wirkstoff einzeln aufgeführt. Das als Auslöser vermutete Medikament wurde in 54,3 % der Fälle exponiert. Am Häufigsten wurden Acetylsalicylsäure (n = 170) und Ibuprofen (n = 168) vermutet, wobei Acetylsalicylsäure in 75,9 % und Ibuprofen in 50,6 % dieser Fälle exponiert wurde. Bei Acetylsalicylsäure konnte in 31 % der Fälle der Verdacht bestätigt werden. Metamizol wurde in nur 24,6 % der verdächtigten Fälle exponiert (32 von 130). Insgesamt konnten wir bei fünf dieser Patienten (15,6 %) die Unverträglichkeit verifizieren.
Diclofenac, Acetaminophen und Ibuprofen wurde in über 90 % der vermuteten Fälle exponiert und vertragen. Niemals verdächtigt wurden Rofecoxib, Indometacin, Nimesulid, Valdecoxib, Salicylamid, Chininsulfon (Tabelle 3).

Die Daten zeigen, dass in der von uns untersuchten Patientengruppe die meisten Hypersensitivitätsreaktionen in der Gruppe der COX-1-Hemmer nachzuweisen sind, während COX-2-Hemmer (Celecoxib) in 99,7 % der Fälle und dosisabhängige COX-1-Hemmer (Acetaminophen) in 97,1 % der Fälle vertragen wurden. Das vermutlich auslösende Medikament wurde in 85 % der Fälle vertragen.

Tabelle 3: Vermutete Medikamente in Gegenüberstellung zu den tatsächlich nachgewiesenen Unverträglichkeiten bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben. Nur 15 % der vermuteten Auslöser für eine klinische Reaktion liegt eine echte NSAR-Hypersensitivität zu Grunde. NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika.

Medikament	**Auslöser vermutet**	**Exponiert**		**Reagiert**		**Vertragen (gesamt)**	
		n		**n**		**n**	
Acetylsalicylsäure	170	129	75,9 %	40	31,0 %	89	69,0 %
Ibuprofen	168	85	50,6 %	8	9,4 %	77	90,6 %
Diclofenac	152	66	43,4 %	3	4,5 %	63	95,5 %
Metamizol	130	32	24,6 %	5	15,6 %	27	84,4 %
Acetaminophen	119	104	87,4 %	8	7,7 %	96	92,3 %
Piroxicam	8	4	50,0 %	0	0,0 %	4	100,0 %
Celecoxib	6	2	66,7 %	0	0,0 %	2	100,0 %
Etoricoxib	6	3	33,3 %	0	0,0 %	3	100,0 %
Meloxicam	4	1	75,0 %	0	0,0 %	1	100,0 %
Nicht provoziert							
Naproxen	10	0					
Propyphenazon	5	0					
Phenylbutazon	3	0					
Acemetacin	2	0					
Parecoxib	1	0					
Dexketoprofen	1	0					
Gesamt	**785**	**426**	**54,3 %**	**64**	**15,0 %**	**362**	**85,0 %**

3.3. Kreuzreaktionen

Es wird angenommen, dass es überwiegend Kreuzreaktionen zwischen selektiven ASS und anderen selektiven COX-1-Inhibitoren gibt und seltener zwischen ASS und schwachen COX-1-Inhibitoren (z.B. Paracetamol) [19] oder COX-2-Hemmern.

Wir konnten Kreuzreaktionen sehen zwischen ASS und folgenden Substanzen: Celecoxib (n = 1), Acetaminophen (n = 2), Rofecoxib (n = 1) sowie Ibuprofen (n = 3). Ein Patient hat sowohl Ibuprofen als auch Acetaminophen nicht vertragen.

Die Daten deuten zwar darauf hin, dass in der von uns untersuchten Patientengruppe etwa genauso häufig Kreuzreaktionen zwischen ASS und COX-2-Hemmern sowie Acetaminophen nachzuweisen sind, wie gegenüber dem selektiven COX-1-Inhibitor Ibuprofen, das beobachtete Patientenkollektiv ist jedoch sehr klein und die Gruppen für die einzelnen Medikamente (Acetaminophen, Celecoxib und Rofecoxib im Vergleich zu Ibuprofen) unterschiedlich groß.

3.4. Grad der anaphylaktischen Reaktion nach Ring und Messmer

Es wird angenommen, dass es bei der stationären Provokationstestung häufiger zu schweren Hypersensitivitätsreaktionen gegenüber starken COX-1-Hemmern kommt, als gegenüber COX-2- oder schwachen COX-1-Hemmern [33].

Überwiegend sahen wir Grad I-Reaktionen (66,7 %, n = 60) und nur wenige schwere Grad III-Reaktionen (12,2 %, n = 11) und keine lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen Grad IV (Abbildung 6).

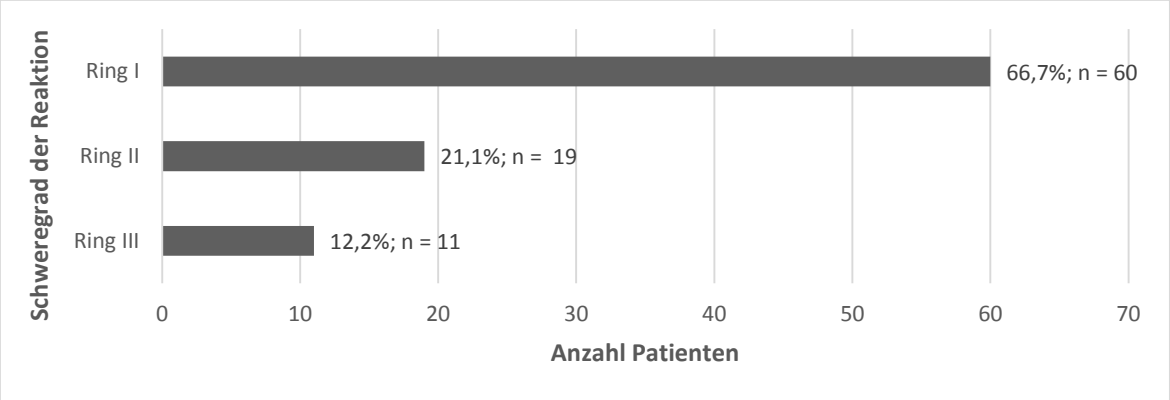

Abbildung 6: Häufigkeit des Schweregrades einer anaphylaktischen Reaktion nach Ring und Messmer bei Patienten mit nachgewiesener NSAR-Intoleranz. Zur Auswertung kamen Patienten, die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben. NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika.

In Einzelbetrachtung der verschiedenen Medikamente wurden die häufigsten mittelschweren und schweren Reaktionen für ASS und Ibuprofen gesehen. Acetaminophen und selektive COX-2-Hemmer haben nur vereinzelt Grad II-Reaktionen hervorgerufen. Auf Metamizol entfielen 8,3 % der Reaktionen Grad I, wobei während des Untersuchungszeitraums nur 34 Patienten mit Metamizol provoziert wurden (Tabelle 4). Bei klinischen Reaktionen (Exanthem, Angioödem, etc.) erfolgte eine

medikamentöse Behandlung (oral und / oder intravenös) mit anschließender stationärer Überwachung.

Tabelle 4: Hypersensitivitätsreaktionen, aufgeschlüsselt nach provoziertem Medikament bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben. Die meisten Reaktionen verursachte ASS, wobei diese zum Teil schwer (Grad III) ausgefallen sind. Die übrigen Medikamente verursachten überwiegend klinische Reaktionen Grad I und II nach Ring und Messmer. ASS: Acetylsalicylsäure, NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika.

	Hypersensitivitätsreaktionen analog zu Ring und Messmer					
	Grad I		**Grad II**		**Grad III**	
ASS	**36**	**60,0 %**	**14**	**70,0 %**	**9**	**90,0 %**
Acetaminophen	**8**	**13,3 %**	**2**	**10,0 %**	**0**	**0,0 %**
Ibuprofen	**7**	**11,7 %**	**2**	**10,0 %**	**1**	**10,0 %**
Metamizol	**5**	**8,3 %**	**0**	**0,0 %**	**0**	**0,0 %**
Diclofenac	**3**	**5,0 %**	**0**	**0,0 %**	**0**	**0,0 %**
Celebrex	**1**	**1,7 %**	**0**	**0,0 %**	**0**	**0,0 %**
Rofecoxib	**0**	**0,0 %**	**1**	**5,0 %**	**0**	**0,0 %**
Nimesulid	**0**	**0,0 %**	**1**	**5,0 %**	**0**	**0,0 %**
Gesamt	**60**	**100,0 %**	**20**	**100,0 %**	**10**	**100,0 %**

Die Daten zeigen, dass in der von uns untersuchten Patientengruppe mit NSAR-Hypersensitivität überwiegend Hypersensitivitätsreaktionen auf COX-1-Hemmer zu beobachten sind. Außerdem verlaufen die meisten Reaktionen leicht oder mild (Grad I und II) und nur bei selektiven COX-1-Hemmern (ASS, Ibuprofen) sahen wir Grad-III-Reaktionen.

3.5. Bestimmung der Mastzelltryptase

Es wird angenommen, dass bei Patienten mit einer nachgewiesenen NSAR-Hypersensitivität vermehrt erhöhte Mastzelltryptase-Werte nachzuweisen sind [57]. Des Weiteren nahmen wir an, dass Patienten mit erhöhter BST in der stationären Provokationstestung schwerere Hypersensitivitätsreaktionen zeigen, als Patienten mit normaler BST [23].

Erhöhte BST-Werte haben in der Normalbevölkerung eine Prävalenz von 4,3 % [2]. In unserer Erhebung haben wir erhöhte BST bei 5,4 % (n = 20 bei n (Ge-

samt) = 352) gefunden. Es wurde nicht bei allen Patienten eine Mastzelltryptasebestimmung vorgenommen, so dass nur 352 Patienten in die Auswertung eingegangen sind.

Von den 83 Individuen mit einer nachgewiesenen NSAR-Hypersensitivität hatte nur ein Patient eine erhöhte BST (29,4 µg/ml, n=1 (1,2 %) und reagierte mit einer anaphylaktischen Reaktion Grad II nach Ring (Abbildung 7).

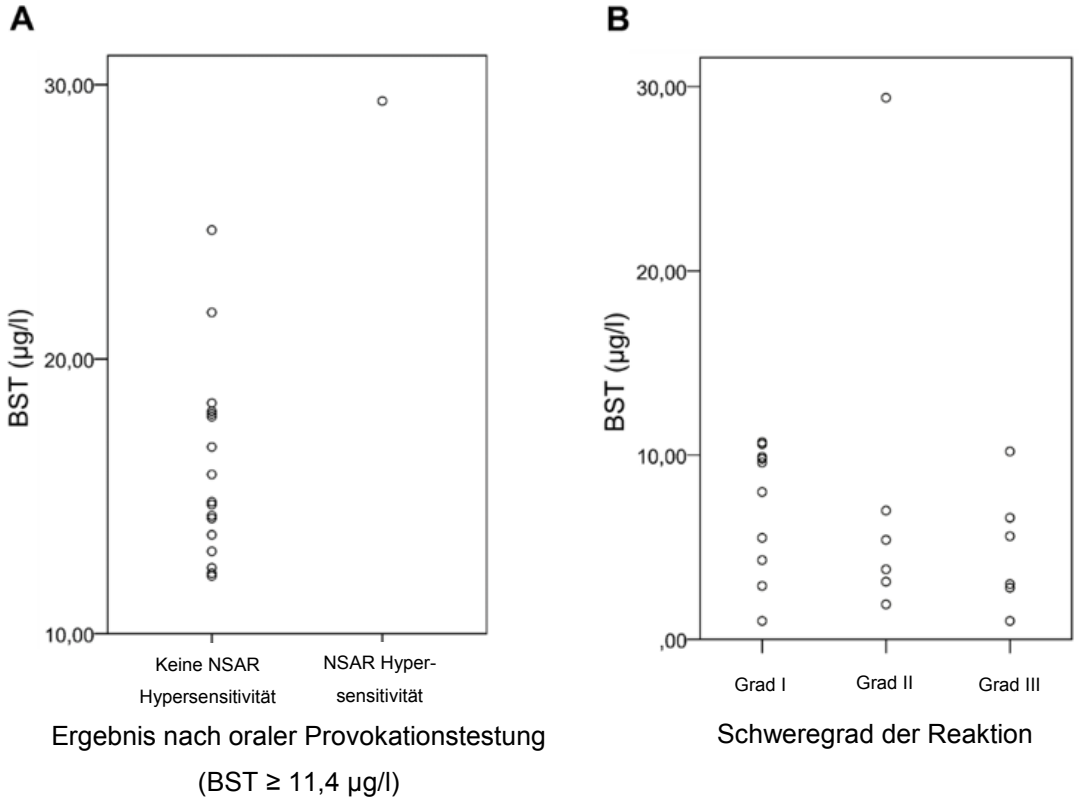

Abbildung 7: A: Patienten mit erhöhter Basale Serumtryptase (eBST), die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben im Hinblick auf den Nachweis/Ausschluss einer NSAR Hypersensitivität. **B**: Darstellung der Mastzelltryptasewerte in Abhängigkeit zu dem Schweregrad der klinischen Reaktion nach Ring bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben. NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika. BST: Basale Serumtryptase.

Tabelle 5: Vergleich der Patienten, die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben mit erhöhter und normwertiger basaler Mastzelltryptase in Abhängigkeit des Schweregrades der klinischen Reaktion. Die Werte sind aufgeschlüsselt nach Verträglichkeit/Unverträglichkeit der provozierten Medikamente.
BST: Basale Serumtryptase, Grad I - III: Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion nach Ring und Messmer; n.v.: Nicht verfügbar; SA: Standardabweichung. NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika

	Gesamt	**NSAR Hypersensitivität**	**Keine NSAR Hypersensitivität**	**Grad I**	**Grad II**	**Grad III**
n	372	83	289	57	17	9
Mittlere BST ± SA (µg/l)	5,1 ± 3,6	4,7 ± 3,5	5,2 ± 3,6	4,6 ± 2,3	5,5 ± 6,3	4,3 ± 2,8
BST < 11,4 µg/l	352 (94,6 %)	82 (98,8 %)	270 (93,4 %)	57 (100 %)	16 (94,1 %)	9 (100 %)
Mittlere BST ± SA (µg/l)	4,4 ± 2,1	4,4 ± 2,2	4,4 ± 2,1	4,6 ± 2,6	4,0 ± 1,4	4,3 ± 2,8
BST ≥ 11,4 µg/l	20 (5,4 %)	1 (1,2 %)	19 (6,6 %)	0	1 (5,9 %)	0
Mittlere BST ± SA (µg/l)	16,4 ± 4,5	29,4 ± 0	15,7 ± 3,4	n.v.	29,4 ± 0	n.v.

In der Gruppe mit nachgewiesener Analgetikaintoleranz ist bei sieben Patienten keine Mastzelltryptase dokumentiert. Die Reaktionen bei diesen Patienten zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Klinische Reaktion nach Ring und Messmer bei Patienten mit nachgewiesener NSAR-Unverträglichkeit, die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben und das vermutlich auslösende Medikament **nicht** exponiert wurde. Mastzelltryptase-Werte lagen bei diesen Patienten nicht vor. NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika.

Patienten-ID	**Reaktion nach Ring (Grad)**
380	I
389	I
396	I
387	II
393	II
393	II
374	III

Bei den Medikamentenprovokationstestungen in der Gruppe B (Ausschluss einer NSAR-Intoleranz) ist es, trotz nachgewiesener eBMT, zu keiner Hypersensitivitäts- oder anderen klinischen Reaktion gekommen.

Bei 70 % (n = 20) aller Patienten mit eBMT wurde in der Medikamentenprovokation eine Medikamentenunverträglichkeit gegenüber NSAR ausgeschlossen. Bei 14 dieser Patienten wurde das vermutete Medikament exponiert, die anderen erhielten eine Ausweichtestung (Tabellen 7 und 8).

Tabelle 7: Patienten mit erhöhter Mastzelltryptase, die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben, und das vermutlich auslösende Medikament exponiert wurde. NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika.

Patienten-ID	Tryptase (µg/l)	Vermutetes Medikament exponiert und vertragen
5	18,0	Ja
9	14,2	Ja
37	21,7	Ja
39	14,3	Ja
58	12,2	Ja
70	24,7	Ja
104	18,4	Ja
150	15,8	Ja
178	12,1	Ja
190	14,8	Ja
226	12,4	Ja
252	12,2	Ja
274	13,6	Ja
275	16,8	Ja

Tabelle 8: Patienten mit erhöhter Mastzelltryptase, die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben, und das vermutlich auslösende Medikament **nicht** exponiert wurde. NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika.

Patienten-ID	Tryptase (µg/l)
90	**13,0**
149	**13,6**
191	**11,3**
262	**18,1**
333	**17,9**
349	**14,7**

Die Daten zeigen, dass in der von uns untersuchten Patientengruppe mit NSAR-Hypersensitivität eine eBMT nicht vermehrt nachzuweisen war. Sofern eine eBMT vorlag, war die Hypersensitivitätsreaktion nicht schwerer, als bei anderen Patienten, wobei insgesamt nur ein Patient dieses Kriterium erfüllt. In der Patientengruppe aller eingeschlossenen Patienten liegt auch bei erhöhter Mastzelltryptase kein erhöhtes Risiko für klinische Reaktionen bei der Medikamentenprovokationstestung vor.

3.6. Ergebnisse der Hauttestungen

Es wird angenommen, dass Hauttestungen nur bei Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Pyrazolonderivaten sinnvoll sind und für andere NSAR-Stoffgruppen keinen diagnostischen Zusatznutzen erbringen [33].

Von den insgesamt 188 Epikutantestungen und 427 Pricktestungen waren 7,5 % der Epikutantestungen (n = 14) und 4,7 % (n = 20) der Pricktestungen positiv. Vereinzelt gibt es auch Mehrfachsensibilisierungen. Die meisten Sensibilisierungen konnten wir nachweisen für Metamizol (38,2 % (n = 13), 6 Epikutan-, 7 Pricktestungen) und Diclofenac (14,7 % (n = 5), 2 Epikutan-, 3 Pricktestungen). Weiterhin sahen wir Sensibilisierungen auf ASS (2,9 %, 1 Epikutantest), Acetaminophen (2,9 %, 1 Epikutantest) und Celecoxib (8,8 %, 3 Pricktestungen). Für Metamizol, Diclofenac und Chininsulfat konnten wir sowohl Typ-I-, als auch Typ-IV-Sensibilisierungen nachweisen. Bei den COX-2-Inhibitoren gab es mit Piroxicam eine Typ-I-Sensibilisierung, bei Celecoxib haben wir drei Patienten mit einer Typ-IV-Sensibilisierung gegen dieses Medikament identifiziert (Tabelle 9).

Tabelle 9: Positive Prick- und Epikutantestungen bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben. NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika.

Pricktest (n = 20)			**Epikutantest (n = 14)**		
	n	%		n	%
Metamizol	7	35,0 %	**Metamizol**	6	42,9 %
Diclofenac	3	15,0 %	**Diclofenac**	2	14,3 %
Salicylamid	3	15,0 %	**Celecoxib**	3	21,4 %
Propyphenazon	2	10,0 %	**Acetylsalicylsäure**	1	7,1 %
Chininsulfat	2	10,0 %	**Chininsulfat**	1	7,1 %
Acetaminophen	1	5,0 %	**Ibuprofen**	1	7,1 %
Indometacin	1	5,0 %			
Piroxicam	1	5,0 %			

Um eine Übersicht der vorliegenden Typ-I- und Typ-IV-Sensibilisierungen zu erlangen sind die Ergebnisse der Hauttestungen den Ergebnissen im jeweiligen Provokationstest gegenübergestellt (Tabelle 10, Tabelle 11).

Tabelle 10: Gegenüberstellung aller nachgewiesenen Typ-I-Sensibilisierungen und dem Ergebnis im klinischen Provokationstest bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben. Drei Patienten reagieren auf ASS bei Typ-I-Sensibilisierungen gegen Indometacin und Diclofenac (n = 2). n.n.: nicht getestet. ASS: Acetylsalicylsäure, NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika.

Pat.-ID	Typ-I-Sensibilisierung	Typ-IV-Sensibilisierung	Provoziert	Reagiert auf
33	Metamizol	n.n.	Celecoxib, Acetaminophen, ASS, Ibuprofen	
40	Propyphenazon	Keine	Celecoxib, Acetaminophen, Diclofenac	
66	Acetaminophen	n.n.	ASS, Ibuprofen	
171	Diclofenac	n.n.	Celecoxib, ASS, Ibuprofen	
194	Salicylamid, Metamizol, Chininsulfon	n.n.	Celecoxib, Diclofenac, Ibuprofen	
204	Metamizol, Piroxicam, Chininsulfon	n.n.	Celecoxib, Acetaminophen, ASS, Diclofenac	
212	Salicylamid	Keine	Celecoxib	
219	Metamizol	Keine	Celecoxib, Acetaminophen	
239	Metamizol	Keine	Celecoxib, Acetaminophen, ASS, Ibuprofen	
246	Metamizol	Keine	Celecoxib, Acetaminophen, ASS, Ibuprofen	
300	Metamizol	n.n.	Celecoxib, Acetaminophen, ASS, Ibuprofen	
305	Propyphenazon	n.n.	Celecoxib, Acetaminophen, ASS	
401	Indometacin	n.n.	Celecoxib, Acetaminophen, ASS	ASS
405	Diclofenac	Keine	Celecoxib, Acetaminophen, ASS	ASS
426	Diclofenac	n.n.	Celecoxib, Acetaminophen, ASS	ASS

Tabelle 11: Gegenüberstellung aller nachgewiesenen Typ-IV-Sensibilisierungen und dem Ergebnis im klinischen Provokationstest bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben. Ein Patient mit Sensibilisierung auf Celecoxib reagiert auf Nimesulid. n.n.: nicht getestet, NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika, ASS: Acetylsalicylsäure

Pat.-ID	Typ-I-Sensibilisierung	Typ-IV-Sensibilisierung	Provoziert	Reagiert auf
47	n.n.	Ibuprofen	Celecoxib, ASS	
59	Keine	Celecoxib, Diclofenac	Acetaminophen, ASS, Ibuprofen	
159	Keine	Diclofenac	Celecoxib, Acetaminophen	
177	n.n.	Metamizol	Celecoxib, Acetaminophen, ASS	
210	Celecoxib	ASS, Metamizol	Acetaminophen, ASS, Ibuprofen	
245	Keine	Metamizol	Celecoxib, Acetaminophen, ASS	
262	Keine	Metamizol	Acetaminophen, ASS, Diclofenac	
267	Keine	Metamizol	Celecoxib, Acetaminophen, ASS	
287	Keine	Celecoxib	Acetaminophen, ASS, Ibuprofen	
346	Keine	Metamizol	Acetaminophen, Ibuprofen	
422	Keine	Celecoxib	Acetaminophen, Nimesulid	Nimesulid

Drei Patienten mit nachgewiesenen Typ-I-Sensibilisierungen (2x Diclofenac, 1x Indometacin) reagierten im Provokationstest auf Acetylsalicylsäure, obwohl die Pricktestungen für ASS negativ waren. Patient 171 hat bei nachgewiesener Typ-I-Sensibilisierung gegen Diclofenac die angebotenen COX-1-Hemmer, insbesondere ASS, vertragen.

Ein Patient (ID 422) mit einer Typ-IV-Sensibilisierung gegen Celecoxib reagierte im Provokationstest auf Nimesulid. Hier konnte zuvor keine Typ-I- oder Typ-IV-Sensibilisierung auf Nimesulid nachgewiesen werden. Metamizol wurde keinem Patienten mit einer Typ-I- oder Typ-IV-Sensibilisierung verabreicht.

Unsere Daten zeigen, dass obwohl Hauttestungen bei Pyrazolonderivaten (Metamizol) häufig positiv sind, auch andere NSAR-Gruppen positive Hautreaktionen zeigen. In der von uns untersuchten Patientengruppe konnte der Hauttest eine NSAR-

Hypersensitivität nicht ausschließen. Trotz fehlendem Nachweis für Typ-I- oder Typ-IV-Sensibilisierung kommt es bei einigen Patienten zu Hypersensitivitätsreaktionen.

3.7. Alter

Ältere Patienten (über 40 bis 50 Jahre) sind häufiger von Insektengift- und Arzneimittelreaktionen betroffen [66] und NSAR nach Antibiotika der zweithäufigste vermutete Auslöser für eine Arzneimittelhypersensitivität [24, 58]. Deswegen nahmen wir an, dass mit zunehmendem Alter die Prävalenz der NSAR-Hypersensitivität steigt. In der Auswertung der Patienten hinsichtlich Patientenalters und einer nachgewiesenen NSAR-Hypersensitivität wurde ein Cut-off von 60 Jahren gewählt. 73,1 % der Patienten waren jünger als 60 Jahre (n = 320), 26,9 % waren älter oder gleich 60 Jahre (n = 118) (Abbildung 8).

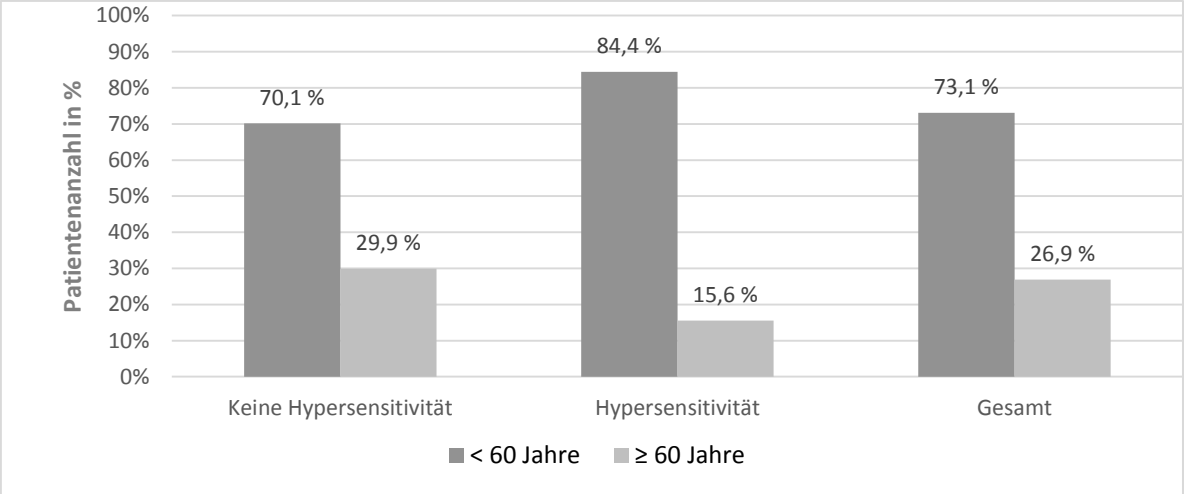

Abbildung 8: Alter der Patienten, die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben in Gegenüberstellung zu der Medikamentenprovokationstestung. 84,4 % der Patienten mit nachgewiesener NSAR-Hypersensitivität waren < 60 Jahre. 15,6 % waren ≥ 60 Jahre. Bezogen auf die jeweilige NSAR: Nicht-Steroidale-Anti-Rheumatika.

Diese Gruppe bildet die größte Einzelgruppe in den Altersklassen. Stellen wir die Altersklassen der Zugehörigkeit zur jeweiligen Gruppe gegenüber haben nur 11,9 % (n = 14) der über 60-jährigen reagiert. Die meisten Patienten in Gruppe A, gemessen an der Altersverteilung, waren Patienten zwischen 30 und 39 Jahre (35,8 %, n = 24), 50 bis 59 Jahre (25,0 %, n = 24) sowie 20 bis 29 Jahre (24,4 %, n = 11) (Abbildungen 9 und 10).

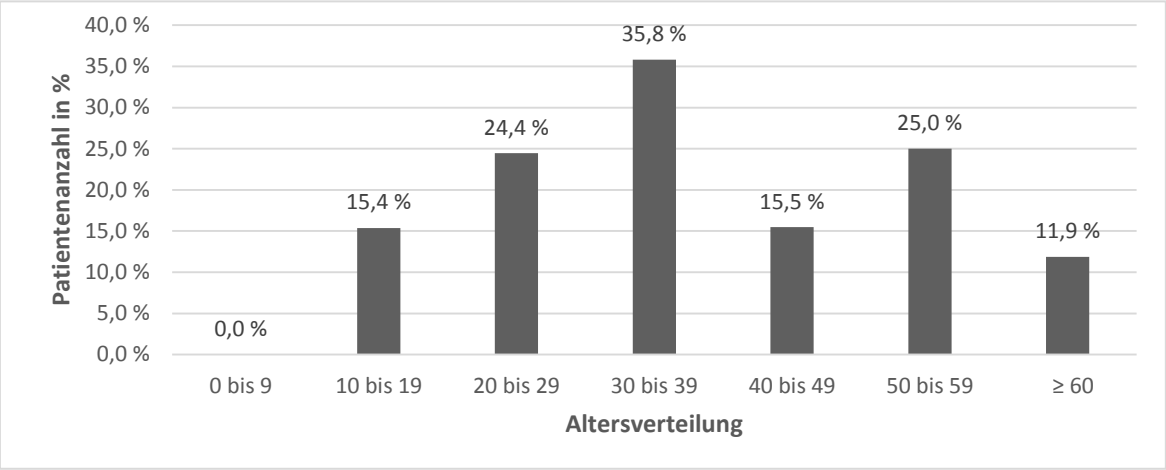

Abbildung 9: Alter der Patienten mit nachgewiesener NSAR-Hypersensitivität auf eines oder mehrerer NSAR, die im Beobachtungszeitraum zwischen 2004-2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben, bezogen auf die Gesamte Studienpopulation (n = 438). NSAR: Nicht-Steroidale-Anti-Rheumatika.

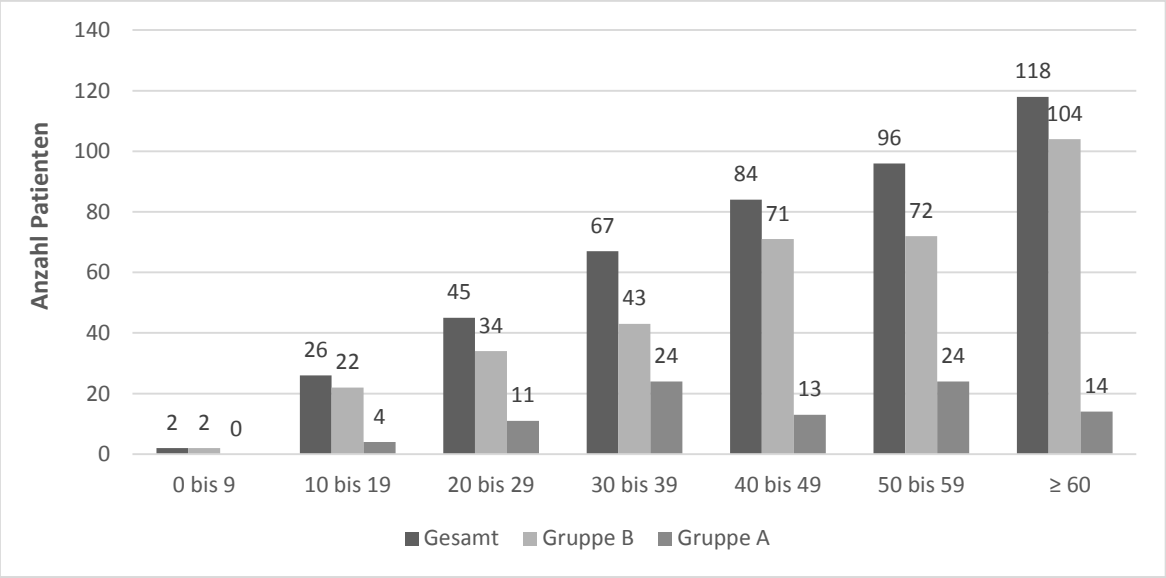

Abbildung 10: Anteil der Patienten mit nachgewiesener NSAR-Hypersensitivität (Gruppe A) und ohne nachgewiesene NSAR-Hypersensitivität (Gruppe B) die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben: aufgeschlüsselt nach Altersgruppen. NSAR: Nicht-Steroidale-Anti-Rheumatika. Gesamt: Alle Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine einfach-verblindete Provokationstest erhalten haben.

23,8 % aller Patienten unter 60 Jahren zeigen eine NSAID-Hypersensitivität gegenüber 11,9 % aller Patienten größer oder gleich 60 Jahren (Chi-Quadrat-Wert = 7,460, p = 0,006). Unsere Daten zeigen, dass in der von uns untersuchten Patientengruppe die höchste Prävalenz der NSAR-Hypersensitivität bei der

Gruppe der 30 bis 39-jährigen liegt und Patienten unter 60 Jahren signifikant häufiger NSAID-Hypersensitivitäten zeigen, als Patienten größer oder gleich 60 Jahre.

3.8. Verträglichkeit von COX-2-Inhibitoren

Es wird angenommen, dass schwache COX-1-Inhibitoren (insbesondere Acetaminophen) und COX-2-Inhibitoren bei Patienten mit einer NSAR-Hypersensitivität vertragen werden [33].
Patienten mit einer nachgewiesenen ASS-Intoleranz (n = 59) erhielten in 86,4 % (n = 51) der Fälle Celecoxib und in 90 % (n = 53) der Fälle Acetaminophen. Diese Substanzklassen wurden zu 98 % (Celecoxib) und 96,2 % (Acetaminophen) vertragen.

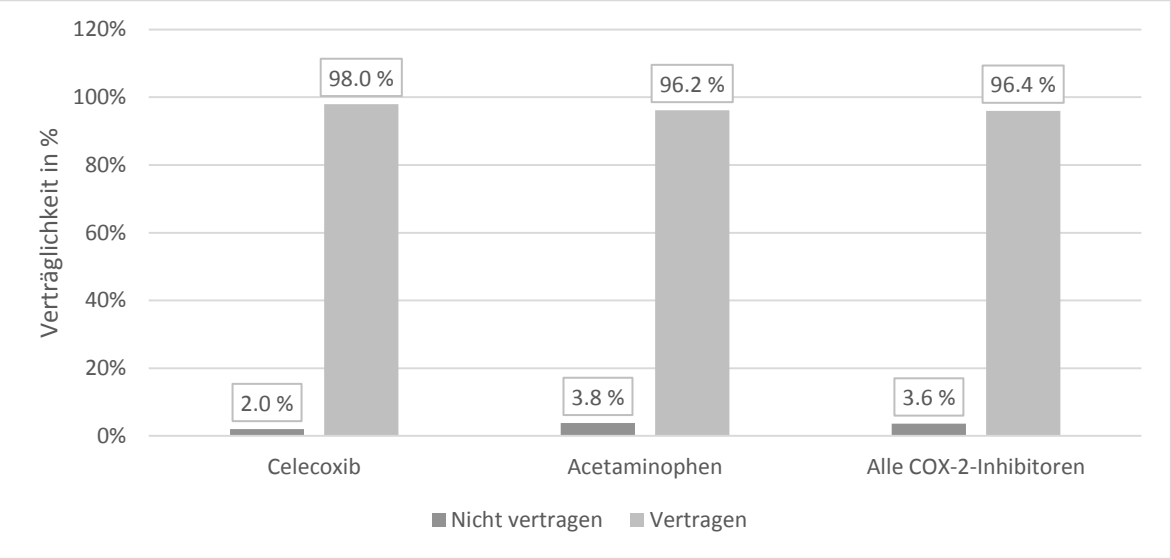

Abbildung 11: Verträglichkeit von Celecoxib und Acetaminophen bei Patienten mit nachgewiesener ASS-Intoleranz, die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben. ASS: Acetylsalicylsäure, NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika

Zur Auswertung kommen auch Patienten mit Ausweichtestungen bei nachgewiesenen Typ-I- und/oder Typ-IV-Sensibilisierung gegenüber einem COX-2-Hemmer. Patient 422 wurde mit dem überwiegend COX-2-Inhibierenden NSAR Nimesulid provoziert und hat daraufhin eine Reaktion vom Soforttyp (Rhinitis, Bronchospasmus) entwickelt. Die übrigen Patienten mit Typ-I- und/oder Typ-IV-Sensibilisierungen auf Celecoxib haben die in der Ausweichtestungen provozierten Medikamente vertragen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Typ-I- und Typ-IV-Sensibilisierung gegen COX-2-Hemmer bei Patienten mit nachgewiesener ASS-Intoleranz, die im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, eine einfach verblindete, orale Provokationstestung mit NSAR erhalten haben. NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika.

Pat.-ID	Typ-I-Sensibilisierung	Typ-IV-Sensibilisierung	Provoziert	Reagiert auf
59	Keine	Celecoxib, Diclofenac	Acetaminophen, ASS, Ibuprofen	
287	Keine	Celecoxib	Acetaminophen, ASS, Ibuprofen	
422	Keine	Celecoxib	Acetaminophen, Nimesulid	Nimesulid
210	Celecoxib	ASS, Metamizol	Acetaminophen, ASS, Ibuprofen	

Unsere Daten zeigen, dass in der von uns untersuchten Patientengruppe mit NSAR-Hypersensitivität COX-2-Hemmer und Acetaminophen in der überwiegenden Mehrzahl vertragen werden.

4. Diskussion

NSAR (Nichtsteroidale-Antirheumatika) sind nach Antibiotika der zweithäufigste vermutete Auslöser für eine Arzneimittelhypersensitivität [31, 41, 58, 64]. Aufgrund verschiedener Pathomechanismen (Immunologisch, IgE-vermittelt, T-Zell-vermittelt) ist eine klare Abgrenzung zwischen einer Überempfindlichkeitsreaktion und einer Allergie anamnestisch häufig nicht möglich. Die stationäre Provokationstestung ist der Goldstandard zur Diagnostik der NSAR-Hypersensitivität. Hauttestungen zur Diagnostik werden nach aktuellem Kenntnisstand nur eingeschränkt für Pyrazolonderivate empfohlen [33]. Wir führten in unserer Klinik im Beobachtungszeitrum von 2004 bis 2014 Hauttestungen jedoch noch für eine große Gruppe von NSAR durch. Ältere Patienten stellen sich aufgrund der häufigeren Einnahme von Schmerzmitteln (aufgrund altersbedingter Erkrankungen wie z.B. Arthrose) häufig zur Abklärung einer NSAR-Hypersensitivität in unserer Klinik vor.
Bei Patienten mit systemischer Mastozytose kommt es nach Einnahme von Medikamenten (vor allem Antibiotika und Lokalanästhetika, siehe Kapitel 1.4.) teils zu schweren anaphylaktischen Reaktionen. Die Evidenzlage bei der Konstellation Mastozytose/NSAR-Unverträglichkeit ist schwach [6]. Wir untersuchen, ob bei Patienten mit erhöhter BMT (Basaler Mastzelltryptase) in der stationären Provokationstestung schwerere Hypersensitivitätsreaktionen vorkommen, als bei Patienten mit normaler BST.

Zur Auswertung kommen 438 Patienten, die in den Jahren 2004 bis 2014 eine einfach verblindete, placebokontrollierte, Provokationstestung erhielten.

4.1. Studienpopulation und Einordnung der Studie im internationalen Vergleich

Unsere Studienpopulation ist hinsichtlich der Geschlechtsverteilung unausgewogen mit einem annähernd um etwa ein Drittel höher gelegenem Anteil von Frauen gegenüber Männern. In Hinblick auf die beiden Subgruppen ist die Verteilung von Frauen zu Männern in der Gruppe A (nachgewiesene Unverträglichkeit) ausgewogener. Dort wurden n = 38 Männer (42 %) und n = 52 Frauen (58 %) eingeschlos-

sen. Das mediane Alter bei dieser Gruppe beträgt 44 Jahre, wobei der jüngste Patient 14 und der älteste 85 Jahre alt ist. Diese Verteilung entspricht im Wesentlichen der Studien von Schubert et al. [58].
In unserer Studie konnten wir 90 Patienten mit nachgewiesener NSAR-Hypersensitivität in der klinischen Provokationstestung einschließen. Andere Studien stützen ihre Daten überwiegend auf anamnestische Angaben einer NSAR-Intoleranz. Schubert et al. haben mit 260 eingeschlossenen Patienten bei 36 Patienten im Medikamentenprovokationstest eine klinische Reaktion gesehen [58]. Malskat et al. haben 14 Patienten in Ihre Studie eingeschlossen, bei der sie die Verträglichkeit von ASS bei Patienten testeten, die zuvor bereits auf einen COX-2-Hemmer reagiert haben. Diese Patienten haben entweder anamnestisch (n = 11) oder im Medikamentenprovokationstest (n = 3) auf COX-2-Hemmer reagiert [38]. Unsere Studie ist die zum Verffassungszeitpunkt dieser Dissertation größte retrospektive Erhebung von NSAR-Intoleranzen, die sich auf eine Medikamentenprovokationstestung stützt.

In Zusammenschau der derzeitigen Studienlage finden sich Studien mit ähnlich hoher oder höherer Patientenzahl. Die Anzahl an Patienten, die eine klinisch nachgewiesene NSAR-Hypersensitivität haben, ist jedoch meist niedriger, als in unserer Studie.

Die Studie von Schubert et al. ist in der Durchführung und hinsichtlich einzelner Fragestellungen mit unserer Studie am ehesten vergleichbar [58]. Hier wurden ebenfalls in einer deutschen Universitätsallergologie retrospektiv Analgetikaprovokationen ausgewertet. Der Schwerpunkt liegt auf dem negativen prädiktiven Wert der NSAR-Unverträglichkeit, sofern die Diagnose nur anhand der Anamnese gestellt wird. 55 % der Patienten vertrugen das zuvor als Auslöser einer klinischen Reaktion angegebene Medikament in der Provokationstestung. 31,2 % der Patienten erhielten jedoch das fragliche Medikament aus unterschiedlichen Gründen nicht (Anamnese eindeutig, Patient lehnte Provokation ab) [58].

20,5 % unserer Patienten hatten eine positive Provokationstestung und damit nachgewiesene NSAR-Hypersensitivität auf eines oder mehrere Medikamente. Dies sehen wir vor dem Hintergrund der gewählten Population einer allergologischen Klinik

einer Universitätsklinik in Deutschland und dem Umstand, dass auch Medikamentenausweichtestungen vorgenommen wurden. Im Umkehrschluss lässt sich deshalb nicht sagen, dass die anderen 79,5 % der Patienten keine NSAR-Unverträglichkeit haben, lediglich, dass die exponierten NSAR vertragen wurden. Legen wir diesen Daten alle Patienten zu Grunde (n = 1090), die in dem Auswertungszeitraum in der Abteilung für Allergologie und Dermatologie der Universitätsklinik Ulm mit dem DRG-Kode Z01.5 kodiert wurden, weisen 8,3 % aller dieser Patienten eine NSAR-Unverträglichkeit auf. Die beschriebene Prävalenz für eine NSAR-Hypersensitivität liegt zwischen 0,3 % und 5,7 % [19, 29, 60]. In Anbetracht der ausgewählten Studienpopulation mit gezielter allergologischer Fragestellung ist die höhere Prävalenz in unserer Studie nachvollziehbar.

Unsere Daten zeigen, dass 85 % der vermuteten Medikamente als Auslöser der klinischen Reaktion ausgeschlossen werden konnten und nur 15 % tatsächlich dem anamnestisch angegebenen Wirkstoff entspricht. Dies deckt sich überwiegend mit dem von Schubert et al. postulierten Ergebnis [58]. Zwar gibt es in unserer Studie noch 64 Fälle, in denen der Auslöser nicht geklärt werden konnte, jedoch legt das Ergebnis nahe, dass die Anzahl an fälschlicherweise vermuteten Medikamenten für eine klinische Reaktion sogar höher liegt, als die von Schubert et al. beschriebenen 55 % [58]. Die Aussage, dass grundsätzlich 85 % aller Diagnosen einer NSAR-Unverträglichkeit fehlerhaft sind, kann auch nicht getroffen werden. So liegt die Menge an Ausweichtestungen in unserem Kollektiv bei 55,7 %. Insgesamt wurden nur 54,3 % aller vermuteten Medikamente auch provoziert. Es ist nicht in jedem Fall vertretbar das vermutete Medikament auch zu provozieren. Bei positiven Typ-I oder Typ-IV-Sensibilisierungen oder schweren, eindeutig auf das Medikament zurückzuführenden Reaktionen wird von einer systemischen Provokation mit diesem Medikament abgesehen (Abbildung 2).

Kim et al. haben die Verträglichkeit von Acetaminophen und Celecoxib bei Patienten überprüft, die zuvor eine Unverträglichkeit auf eines oder mehrere NSAR hatten. Dabei wurden 180 Patienten eingeschlossen, von denen bei 130 Patienten die NSAR-Unverträglichkeit mittels einer Medikamentenprovokation verifiziert wurde [31]. Die Aussagekraft unserer Studie wird unterstrichen, weil sie sich zur Diagnose

einer NSAR-Hypersensitivität bei allen Patienten auf eine stationäre Provokationstestung bezieht. Einschränkend wirkt der Umstand, dass die Testungen auch Ausweichtestungen beinhalten. Patienten mit eindeutiger Anamnese für eine Reaktion auf ein bestimmtes NSAR bekamen dieses unter Umständen nicht in der Provokationstestung. Diese Patienten sind in die Gruppe B (keine NSAR-Unverträglichkeit) eingeordnet. Eine Differenzierung, wie sie Kim et al. vorgenommen haben, wäre für uns nur möglich, wenn wir diese Patienten getrennt bewerten oder in die Gruppe A (nachgewiesene NSAR-Unverträglichkeit) einordneten. Aus Gründen der besseren Trennschärfe hinsichtlich einer validierten (= beobachteten und dokumentierten) klinischen Reaktion haben wir uns dafür entschieden, diese Patienten in die Gruppe B einzugliedern und nicht getrennt auszuwerten.

4.2. Medikamententestungen

ASS gilt als häufigster Auslöser von NSAR-Unverträglichkeiten. Dies hat sowohl mit der hohen COX-1-Spezifität, als auch mit der Einnahmehäufigkeit von ASS im Vergleich zu anderen Schmerzmitteln zu tun. Bei 326 Provokationstestungen mit ASS ist es in 18,1 % der Fälle zu einer Reaktion gekommen. Dies entspricht 65,5 % aller Patienten, die eine nachgewiesene NSAR-Hypersensitivität in unserer Studie hatten. Acetaminophen wurde häufiger (n = 345) verabreicht, und wurde in 97,1 % aller Fälle vertragen. Dies ist höher als in anderen Studien, bei denen Acetaminophen in bis zu 89,8 % der Fälle vertragen wurde [2]. Das kann damit zusammenhängen, dass die kumulative Gesamtdosis für Acetaminophen bei einigen Provokationstestungen bei 930 mg lag, und erst später auf 1430 mg angehoben wurde. Acetaminophen inhibiert erst ab Dosen von 1000 mg auch COX-1 [62]. So kann es in dieser Studie zu falsch-negativen Ergebnissen für Acetaminophen kommen.

Obwohl auch Ibuprofen und Diclofenac sehr häufig als Auslöser in Frage kommen (Ibuprofen 22,2 % (n = 168), Diclofenac 19,4 % (n = 152)), sind sie nur in knapp der Hälfte aller vermuteten Fälle (Ibuprofen 50,6 %, Diclofenac 43,4 %) exponiert worden (Tabelle 3). Dies kann daran liegen, dass in dem zugrunde liegenden Provokationsprotokoll (Tabelle 2) zunächst die COX-2-Hemmer und Acetaminophen provoziert werden und anschließend Acetylsalicylsäure als Leitsubstanz aus der Gruppe

der COX-1-Hemmer. Kommt es zu einer Unverträglichkeitsreaktion, die überwiegend COX-1-vermittelt und nicht wirkstoffabhängig ist, kann es bereits bei ASS zu einer Reaktion kommen, bevor Ibuprofen oder Diclofenac provoziert werden. Dies führt zu einer geringeren „Verum“-Provokation mit Ibuprofen oder Diclofenac und kann die geringere Anzahl an Provokationen dieser Wirkstoffe erklären.

Metamizol kann zu schweren Sofort- und Spättypreaktionen führen [13, 27]. Dieser Wirkstoff wird nur auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten provoziert. Es wird aus diesen Gründen auch nur ungern als Ausweichmedikament getestet. Deswegen erfolgten verhältnismäßig weniger Provokationen mit Metamizol. Das erklärt auch den mit 15,6 % relativ hohen Anteil an nachgewiesenen Unverträglichkeiten in den Fällen, bei denen Metamizol als Auslöser vermutet wurde.

4.3. Grad der anaphylaktischen Reaktion nach Ring

Während der Medikamentenprovokationstestung können jederzeit unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. Besonders in den ersten 24 Stunden können teils lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen beobachtet werden. In den von uns ausgewerteten Testungen kam es in den ersten 24 Stunden nach der Einnahme des Medikamentes in etwa zwei Drittel der Provokationen zu einer milden Reaktion (Grad I) nach Ring. Dass es bei so vielen milden Reaktionen geblieben ist, liegt vermutlich am stationären Setting mit der sofortigen Verfügbarkeit von Notfallmedikamenten sowie für diese Situation geschultem Personal. Denn trotz dieser optimalen Bedingungen können die, in der Dynamik sehr unterschiedlich verlaufenden Reaktionen, auch zu schwereren Reaktionen führen. So haben 33,3 % (n = 30) der Patienten mit einer anaphylaktischen Reaktion Grad II oder schwerer reagiert. Die meisten Reaktionen hat die Provokationstestung mit ASS ausgelöst. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass dieses Medikament als erster COX-1-Inhibitor in dem Provokationsschema verabreicht wird und die Testung bei positiver Reaktion nicht fortgeführt wird. Ob in dem Schema nachfolgende COX-1-Inhibitoren ähnliche Reaktionen bei ASS-Hypersensitivität auslösen würden, müssten weitere Provokationstestungen zeigen.

Die Ergebnisse untermauern das Vorgehen, auch zukünftig Provokationstestungen mit NSAR unter den oben genannten optimalen Bedingungen hinsichtlich Notfallversorgung und ausreichender klinischer Erfahrung mit oralen Provokationstestungen durchzuführen [10, 44].

4.4. Bestimmung der Mastzelltryptase

Die Prävalenz der erhöhten Mastzelltryptase in unserem Patientenkollektiv lag mit 5,4 % etwas über der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit in der Normalbevölkerung mit 4,3 % [25]. Überraschenderweise hatte nur ein Patient in der Gruppe A (nachgewiesene NSAR-Unverträglichkeit) eine eBMT mit 29,4 µg/l und reagierte mit einer Anaphylaxie Grad II auf ASS. Eine Aussage bezüglich eines erhöhten Risikos für schwere Hypersensitivitätsreaktionen bei NSAR-Überempfindlichkeit in Verbindung mit einer (okkulten) systemischen Mastozytose kann hier nicht getroffen werden. Eine erhöhte Mastzelltryptase scheint jedoch kein Risikofaktor für das Vorliegen einer NSAR-Überempfindlichkeit zu sein.

Hinsichtlich der Bedeutung einer erhöhten Mastzelltryptase bei NSAR-Überempfindlichen Patienten haben Seitz et al. eine vergleichende Studie bei 284 Patienten durchgeführt [59]. Als Kontrollgruppe wurden Patienten mit einer Hymenopterengiftallergie herangezogen. Bei letzteren Patienten kommt es aufgrund einer Mastzellerhöhung im Rahmen einer meist (okkulten) systemischen Mastozytose, häufiger zu schweren anaphylaktischen Reaktionen. 26 Patienten (9,2 %) hatten zwar eine eBMT, haben in der Provokationstestung jedoch nicht schwerer Reagiert, als die Kontrollgruppe. Eine eBMT > 20 ng/l war in der Hymenopterengiftgruppe ein Faktor für schwerere Reaktionen, in der NSAR-Gruppe jedoch nicht.
Zusammenfassend bestätigt unsere Untersuchung die Studie von Seitz et al. dahingehend, dass Patienten mit einer NSAR-Unverträglichkeit nicht dazu neigen, schwerere allergische Reaktionen zu zeigen. Einen Zusammenhang zwischen eBMT und Schweregrad der klinischen Reaktion können wir aufgrund der geringen Patientenzahl nicht herstellen.

4.5. Ergebnisse der Hauttestungen

Die Ergebnisse der Hauttestungen weisen darauf hin, dass nur wenige Schmerzmittelunverträglichkeiten auf eine echte Typ-I- oder Typ-IV-Reaktion zurückzuführen sind (Tabellen 10 und 11). Solche Sensibilisierungen können sich im Laufe der Zeit verlieren, wenn der letzte Kontakt zu der Substanz bereits länger zurückliegt [34].
Metamizol ist der häufigste Vertreter einer Typ-I- oder Typ-IV-Sensibilisierung in unseren Testungen. Dies weist darauf hin, dass es bei Metamizol tatsächlich häufiger zu echten IgE- oder T-Zell-vermittelten Immunreaktionen kommt, wie in der Literatur beschrieben. Die Sensitivität dieser Testung ist jedoch gering [27, 34]. Unsere Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass Metamizol ein stärkerer Sensibilisator ist, als die anderen NSAR und es eine höhere Anzahl echter Typ-I- und Typ-IV-Sensibilisierungen gibt, als bei anderen Schmerzmitteln.

Vereinzelt sehen wir auch für Diclofenac positive Reaktionen in Epikutan- und Pricktestungen. Für Acetylsalicylsäure und Ibuprofen können wir jedoch nur jeweils eine Typ-IV-Sensibilisierung nachweisen (Tabellen 9 bis 11). In der Literatur werden vereinzelt Typ-I-Sensibilisierungen oder IgE-vermittelte Reaktionen für Diclofenac [16, 17, 49] und Paracetamol [17, 45, 53] beschrieben. Typ-IV-Sensibilisierungen für Diclofenac sind nicht beschrieben. Diclofenac wird topisch zur Behandlung von aktinischen Keratosen eingesetzt und führt in Kombination mit Hyaluronsäure zu einer lokalen Entzündungsreaktion. Dieser Mechanismus wird auf die Hemmung von COX-2 und der Angiogenese, sowie Apoptoseinduktion bei aktinischen Keratosen zurückgeführt [39]. Obwohl Stockfleth et al. die Wirkung nur in Kombination mit Hyaluronsäure beschreiben, ist nicht auszuschließen, dass Diclofenac in der von uns verabreichten Form bei den Epikutantestungen (Herstellung in einer 10 %igen Paste, siehe Kapitel 1.7) ebenfalls zu einer lokalen Entzündungsreaktion führt. Bei den wenigen (n = 2) positiven Reaktionen auf Diclofenac bei 188 Epikutantestungen in unserer Studie könnte es sich auch um echte Typ-IV-Sensibilisierungen handeln.

Acetylsalicylsäure gilt in der Provokationstestung als „Leitsubstanz“ für die COX-1-Hemmer. Dies spielt insbesondere bei Nicht-allergischen Reaktionen eine Rolle, da

bei einer ASS-Unverträglichkeit meist auch andere COX-1-Hemmer zu einer klinischen Reaktion führen. Bei Diclofenac-, Ibuprofen- oder ASS-Sensibilisierungen ist in einer Medikamentenprovokationstestung eine Kreuzreaktion mit dem jeweils anderen COX-1-Inhibitor möglich. In unserer Studienpopulation sehen wir zwei Patienten, die bei positiver Typ-I-Sensibilisierung auf Diclofenac auch auf ASS in der Provokationstestung reagieren. Dies unterstreicht das Vorliegen verschiedener Mechanismen in der NSAR-Hypersensitivität, die zu einer Hypersensitivitätsreaktion führen können. Die Sensibilisierung auf Diclofenac lässt zunächst vermuten, dass eine IgE-vermittelte Reaktion aufgrund der chemischen Struktur des Schmerzmittels ausgelöst wird und andere, chemisch nicht verwandte, Schmerzmittel vertragen werden. Bei der klinischen Provokationstestung sahen wir bei diesen beiden Patienten (ID 405, 426) jedoch jeweils auch eine klinische Reaktion während der Provokation mit ASS bei hierfür negativem Pricktest. Dies lässt darauf schließen, dass es sich bei diesen Reaktionen entweder um kreuzreaktive IgE-vermittelte Reaktionen bei falsch-negativem Pricktest, oder, aufgrund des Pathomechanismus wahrscheinlicher, um eine Intoleranzreaktion gegenüber COX-1-Hemmern handelt bei möglicherweise falsch-positivem Pricktest gegenüber Diclofenac oder einer echten Typ-I-Sensibilisierung. Um dies zu differenzieren könnte eine erneute Hauttestung oder der Nachweis spezifischer IgE im Serum gegenüber ASS und Diclofenac dienen.
Patient 171 hat trotz nachgewiesener Typ-I-Sensibilisierung gegenüber Diclofenac in der Provokation mit ASS nicht reagiert (Tabelle 10). Hier handelt es sich wahrscheinlich um eine echte Typ-I-Sensibilisierung und nicht um eine leukotrienvermittelte Hypersensitivität.

Bei Patient 422 (Tabelle 11) ist eine ähnliche Situation in Zusammenhang mit dem COX-2-Hemmer Celecoxib zu sehen: Es besteht eine Typ-IV-Sensibilisierung gegenüber Celecoxib, jedoch mit einer klinischen Soforttypreaktion (Rhinitis, Bronchospasmus) 180 Minuten nach Einnahme einer kumulativen Gesamtdosis von 100 mg Nimesulid. Nimesulid ist ein überwiegend COX-2-Inhibierendes Analgetikum, dass zwar schwächer, jedoch auch partiell COX-1-Inhibiert. Es besteht eine Analgetikaintoleranz mit Typ-IV-Sensibilisierung gegen Celecoxib und einer Unverträglichkeit von Nimesulid. Vermutlich überlagern verschiedene Immunologische Mechanismen (Kapitel 1.2.) die klinische Reaktion und führen zu einem positiven

Epikutantest für Celecoxib (T-Zell-vermittelt oder falsch-positiv) bzw. positiver Provokation (Leukotrien- oder IgE-vermittelt) für Nimesulid. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Szczeklik et al. [62]. Dort wird beschrieben, dass Nimesulid in höheren Dosen Bronchospasmus auslösen kann. Die übrigen Symptome (Rhinitis) erklärt dies jedoch nicht. Nimesulid wurde bei diesem Patienten nicht in der Prick- oder Epikutantestung getestet.

Zusammenfassend ist fest zu halten, dass in diesen Fällen trotz Hauttestung die Medikamentenprovokationstestung für die Diagnostik der Analgetikaunverträglichkeit und Ermittlung der verträglichen Alternativmedikamente unumgänglich ist. Aufgrund der verschiedenen Pathomechanismen ist die Hauttestung allein weder beweisend für eine Medikamentenunverträglichkeit, noch für eine garantierte Verträglichkeit von negativ getesteten Medikamenten.

4.6. Alter der Patienten

Mit 26,9 % (n = 118) Patienten, die älter als 60 Jahre sind ist unser Studienkollektiv im Vergleich zu den Patienten unter 60 Jahre (73,1 %, n = 320) unausgeglichen verteilt (Abbildung 8). Diese Gruppe repräsentiert jedoch die größte Einzelgruppe in der altersbezogenen Auswertung, gefolgt von den 50 bis 59-jährigen (21,9 %, n = 96). In der Gruppe der über 60-jährigen haben jedoch die wenigsten Patienten tatsächlich eine Analgetikaintoleranz (11,9 %, n = 14), was dagegen spricht, dass in diesem Lebensalter eine höhere Inzidenz für NSAR-Hypersensitivität vorliegt.

Die Gruppe mit höchsten Prävalenz einer NSAR-Hypersensitivität ist die Altersgruppe der 30 bis 39-jährigen, in der 35,8 % (n = 67) der Patienten eine nachgewiesene Analgetikaunverträglichkeit haben. Unsere Daten spiegeln jedoch ein sehr selektives Patientengut wieder, dass explizit zur Medikamentenprovokationstestung aufgenommen wurde. Die bislang vorliegenden Studien stellen den Zusammenhang zwischen dem erhöhten Lebensalter und häufigeren Anaphylaxien nach Medikamenteneinnahme aufgrund von Daten her, die zu einer Krankenhausaufnahme führten [1, 68]. Unsere Patientenklientel stellt sich nicht notfallmäßig mit einer Anaphylaxie vor und ist damit nur bedingt mit den vorliegenden Studien vergleichbar. Jedoch sehen wir, dass bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, häufig eine NSAR-

Hypersensitivität ausgeschlossen wurde und nur in wenigen Fällen tatsächlich nachgewiesen werden konnte. Dagegen liegt bei einem Viertel (25 %, n = 96) der Patienten zwischen 50 und 59 Jahren tatsächlich eine NSAR-Hypersensitivität vor. Dieser Wert ist Vergleichbar mit der Altersgruppe der 20 bis 29-jährigen (24,4 %, n = 45), wobei nur die Hälfte der Patienten im Vergleich zu der höheren Altersgruppe (50 bis 59 Jahre) eingeschlossen wurde.

In unserer Studie ist zu beobachten, dass mit zunehmendem Alter häufiger eine NSAR-Hypersensitivität abgeklärt wird, die Prävalenz für eben diese jedoch nicht zunimmt. Ein Grund dafür könnte sein, dass aufgrund altersbedingter Erkrankungen (z.B. Arthrose) die Verordnungs- und Einnahmehäufigkeit von Schmerzmitteln erhöht ist.

5. Zusammenfassung

NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika) gehören zu den am Häufigsten verordneten Medikamenten und sind nach Antibiotika der zweithäufigste vermutete Auslöser für eine Arzneimittelhypersensitivität. Aufgrund verschiedener Pathomechanismen ist das auslösende Agens häufig weder eindeutig zu identifizieren, noch eine Garantie dafür, dass andere NSAR sicher eingenommen werden können. Der Goldstandard zur Diagnostik einer Medikamentenunverträglichkeit ist die Medikamentenprovokationstestung.

Ziel der Arbeit war es, Zusammenhänge zwischen einer nachgewiesenen Analgetikaintoleranz, Schwere der klinischen Reaktion während der Provokationstestung, einer erhöhten Mastzelltryptase im Serum, Relevanz der Hauttestungen zur Diagnstik einer Analgetika-Hypersensitivität, höherem Lebensalter sowie Verträglichkeit anderer COX-Inhibitoren (Cyclooxygenase-Inhibitoren) (insbesondere COX-2-Inhibitoren) zu analysieren. Hierfür wurden 438 Patienten aus den Jahren 2004 bis 2014 untersucht, die in der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Universität Ulm eine Medikamentenprovokation erhalten haben.

Die Auswertung ergab, dass ein höheres Lebensalter (≥ 60 Jahre) nicht mit einer erhöhten Prävalenz für eine Analgetikaintoleranz einhergeht. Eindeutige Risikofaktoren, die auf eine erhöhte Prävalenz hinweisen, konnten weder im Alter noch in der Geschlechterverteilung gesehen werden.
Eine erhöhte Mastzelltryptase ist ein Indikator für eine systemische Mastozytose und damit einhergehend für ein höheres Risiko für schwere anaphylaktische Reaktionen. In der Studienpopulation entsprach die Prävalenz für eine erhöhte Mastzelltryptase zwar der Normalbevölkerung, jedoch hatte nur ein Patient in der Gruppe der nachgewiesenen Medikamentenunverträglichkeit eine erhöhte Mastzelltryptase. Im Vergleich zu den übrigen Studienpatienten ist die erhöhte Mastzelltryptase jedoch kein Risikofaktor für eine häufigere, oder schwerere anaphylaktische Reaktion in der Medikamentenprovokationstestung.

COX-2-Inhibitoren werden von 96 % aller Patienten mit nachgewiesener NSAR-Hypersensitivität vertragen. Vereinzelt liegen sowohl Typ-I- als auch Typ-IV-Sensibilisierungen gegenüber einem COX-2-Inhibitor (Celecoxib) vor, jedoch hat nur ein Patient auf einen anderen (überwiegenden) COX-2-Inhibitor (Nimesulid) reagiert. Dennoch zeigt die Arbeit, dass COX-2-Inhibitoren mit hoher Wahrscheinlichkeit vertragen werden, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber einem COX-1-Inhibitor vorliegt. Die erste Einnahme sollte dennoch unter ärztlicher Aufsicht und Notfallbereitschaft erfolgen.

Zusammenfassend zeigt diese retrospektive Studie, dass bei 438 Patienten, die den Jahren 2004 bis 2014 in der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Universitätsklinik Ulm eine Medikamentenprovokation erhalten haben ein höheres Lebensalter (≥ 60 Jahre) nicht mit einer erhöhten Prävalenz für eine Analgetikaintoleranz einhergeht. Auch ist eine erhöhte Mastzelltryptase (≥ 11,4 µg) bei Patienten, die eine NSAR-Provokationstestung erhalten, kein Risikofaktor für eine schwere anaphylaktische Reaktion. Zudem wurden COX-2-Inhibitoren von 96 % aller Patienten mit nachgewiesener NSAR-Hypersensitivität vertragen. Demnach wurden fast alle COX-2-Inhibitoren auch bei Vorliegen einer Unverträglichkeit gegenüber einem COX-1-Inhibitor vertragen.

6. Literaturverzeichnis

1. Alves B, Sheikh A: Age specific aetiology of anaphylaxis. Arch Dis Child 85: 348 (2001)
2. Asero R: Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. Ann Allergy Asthma Immunol 82: 554-558 (1999)
3. Asero R: Multiple sensitivity to NSAID. Allergy 55: 893-894 (2000)
4. Babu KS, Salvi SS: Aspirin and Asthma. Chest 118: 1470-1476 (2000)
5. Barsky AJ: Functional Somatic Syndromes. Ann Intern Med 130: 910 (1999)
6. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, Bilò MB, Brockow K, Oude Elberink H, Garvey L, Mosbech H, Romano A, Zanotti R, Torres MJ: Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. Allergy 70: 755-763 (2015)
7. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, Castellani L, Bonetto C, Frattini F, Dama A, Martinelli G, Chilosi M, Senna G, Pizzolo G, Zanotti R: Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. J Allergy Clin Immunol 123: 680-686 (2009)
8. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, Bircher A, Blanca M, Bonadonna B, Campi P, Castro E, Cernadas JR, Chiriac AM, Demoly P, Grosber M, Gooi J, Lombardo C, Mertes PM, Mosbech H, Nasser S, Pagani M, Ring J, Romano A, Scherer K, Schnyder B, Testi S, Torres M, Trautmann A, Terreehorst I: Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 68: 702-712 (2013)
9. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J: Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. Allergy 63: 226-232 (2008)
10. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, Fuchs T, Jakob T, Lange L, Pfutzner W, Mockenhaupt M, Ott H, Pfaar O, Ring J, Sachs B, Sitter H, Trautmann A, Treudler R, Wedi B, Worm M, Wurpts G, Zuberbier T, Merk HF: 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 24: 94-105 (2015)

11. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, Fuchs T, Jakob T, Lange L, Pfützner W, Mockenhaupt M, Ott H, Pfaar O, Ring J, Sachs B, Sitter H, Trautmann A, Treudler R, Wedi B, Worm M, Wurpts G, Zuberbier T, Merk HF: Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. Allergo J Int 24: 94-105 (2015)
12. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P: General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 57: 45-51 (2002)
13. Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M: Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. Curr Opin Allergy Clin Immunol 9: 293-297 (2009)
14. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, Lam BK, Penrose JF, Austen FK, Holgate ST, Sampson AP: Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. J. Clin. Invest. 101: 834-846 (1998)
15. Dahlén B, Szczeklik A, Murray JJ: Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group. N Engl J Med 344: 142 (2001)
16. del Pozo MD, Lobera T, Blasco A: Selective hypersensitivity to diclofenac. Allergy 55: 412-413 (2000)
17. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S: Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. Allergy 70: 1461-1467 (2015)
18. Dollner R, Klimek L, Pfaar O, Stuck BA, Hörmann K: In-vitro-Testverfahren bei Analgetikaintoleranz. Allergologie 30: 240-248 (2007)
19. Doña I, Blanca-López N, Jagemann LR, Torres MJ, Rondón C, Campo P, Gómez AI, Fernández J, Laguna JJ, Rosado A, Blanca M, Canto G:

Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 66: 1428-1433 (2011)

20. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, Salas M, Rondón C, Canto MG, Blanca M: Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. J Investig Allergol Clin Immunol 22: 363-371 (2012)
21. Erbagci Z: Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed, pronounced and prolonged autoreactivity. J Dermatol 31: 376-382 (2004)
22. Fahrenholz JM: Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. Clin Rev Allergy Immunol 24: 113-124 (2003)
23. Fellinger C, Hemmer W, Wöhrl S, Sesztak-Greinecker G, Jarisch R, Wantke F: Clinical characteristics and risk profile of patients with elevated baseline serum tryptase. Allergol Immunopathol (Madr) 42: 544-552 (2014)
24. Gomes ER, Demoly P: Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol 5: 309-316 (2005)
25. Gonzalez-Quintela A, Vizcaino L, Gude F, Rey J, Meijide L, Fernandez-Merino C, Linneberg A, Vidal C: Factors influencing serum total tryptase concentrations in a general adult population. Clin Chem Lab Med 48: 701-706 (2010)
26. Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Muller U: Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. Clin Exp Allergy 33: 1216-1220 (2003)
27. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, Ebner H, Ebner C: IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. J Allergy Clin Immunol 111: 882-888 (2003)
28. Hirschberg: Anaphylactoid reaction to aspirin (1902). Allergy Proc 11: 249-50; discussion 251-2 (1990)
29. Kasper L, Sladek K, Duplaga M, Bochenek G, Liebhart J, Gladysz U, Malolepszy J, Szczeklik A: Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. Allergy 58: 1064-1066 (2003)

30. Kim J-E, Kountakis SE: The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. Ear Nose Throat J 86: 396-399 (2007)
31. Kim Y-J, Lim K-H, Kim M-Y, Jo E-J, Lee S-Y, Lee S-E, Yang M-S, Song W-J, Kang H-R, Park H-W, Chang Y-S, Cho S-H, Min K-U, Kim S-H: Cross-reactivity to Acetaminophen and Celecoxib According to the Type of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity. Allergy Asthma Immunol Res 6: 156-162 (2014)
32. Kleine-Tebbe J, Trautmann A. Allergologie in Klinik und Praxis. Stuttgart; Georg Thieme Verlag (2013)
33. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Niżankowska-Mogilnicka E, Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wöhrl S, Makowska J: Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 68: 1219-1232 (2013)
34. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Woszczek G, Iwaszkiewicz J, Poniatowska M: Diagnosis of pyrazolone drug sensitivity: clinical history versus skin testing and in vitro testing. Allergy Asthma Proc 20: 347-352 (1999)
35. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Niżankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, Weck A de, Szczeklik A, Brockow K: Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. Allergy 66: 818-829 (2011)
36. Liew WK, Williamson E, Tang ML: Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. J Allergy Clin Immunol 123: 434-442 (2009)
37. Makowska J, Lewandowska–Polak A, Kowalski ML: Hypersensitivity to Aspirin and other NSAIDs. Diagnostic Approach in Patients with Chronic Rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep 15 (2015)
38. Malskat WSJ, van der Tas C, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen, C A F M, Röckmann H: Aspirin tolerance in patients with NSAID-hypersensitivity. Allergy 65: 1197-1198 (2010)

39. Martin GM, Stockfleth E: Diclofenac sodium 3% gel for the management of actinic keratosis: 10+ years of cumulative evidence of efficacy and safety. J Drugs Dermatol 11: 600-608 (2012)
40. Matucci A, Parronchi P, Vultaggio A, Rossi O, Brugnolo F, Maggi E, Romagnani S: Partial safety of the new COX-2 inhibitor rofecoxib in NSAIDs high sensitive patients. Allergy 59: 1133-1134 (2004)
41. Namazy JA, Simon RA: Sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Allergy Asthma Immunol 89: 542-550 (2002)
42. Nasser SM, Bell GS, Foster S, Spruce KE, MacMillan R, Williams AJ, Lee TH, Arm JP: Effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ZD2138 on aspirin-induced asthma. Thorax 49: 749-756 (1994)
43. Nissen CV, Bindslev-Jensen C, Mortz CG: Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Classification of a Danish patient cohort according to EAACI/ENDA guidelines. Clin Transl Allergy 5: 10 (2015)
44. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G, Kowalski ML, Setkowicz M, Ring J, Brockow K, Bachert C, Wohrl S, Dahlen B, Szczeklik A: EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. Allergy 62: 1111-1118 (2007)
45. Paramo BJ de, Gancedo SQ, Cuevas M, Camo IP, Martin JA, Cosmes EL: Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. Ann Allergy Asthma Immunol 85: 508-511 (2000)
46. Pérez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasinska A, Holtappels G, van Cauwenberge P, Gevaert P, Johannson S, Bachert C: Aspirin sensitivity and IgE antibodies to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. Int Arch Allergy Immunol 133: 255-260 (2004)
47. Pfaar O, Klimek L: Eicosanoids, aspirin-intolerance and the upper airways - current standards and recent improvements of the desensitization therapy. J Physiol Pharmacol 57 Suppl 12: 5-13 (2006)
48. Pfaar O, Klimek L: Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. Curr Opin Allergy Clin Immunol 6: 161-166 (2006)

49. Picaud J, Beaudouin E, Renaudin JM, Pirson F, Metz-Favre C, Dron-Gonzalvez M, Moneret-Vautrin DA: Anaphylaxis to diclofenac: nine cases reported to the Allergy Vigilance Network in France. Allergy 69: 1420-1423 (2014)
50. Prieto A, Barrio M de, Martín E, Fernández-Bohórquez M, Castro FJ de, Ruiz FJ, Herrero T, Tornero P, Rubio M: Tolerability to nabumetone and meloxicam in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. J Allergy Clin Immunol 119: 960-964 (2007)
51. Ring J, Messmer K: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet 1: 466-469 (1977)
52. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B: Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. J Allergy Clin Immunol 126: 105 (2010)
53. Rutkowski K, Nasser SM, Ewan PW: Paracetamol hypersensitivity: clinical features, mechanism and role of specific IgE. Int Arch Allergy Immunol 159: 60-64 (2012)
54. Samter M, Beers RF: Concerning the nature of intolerance to aspirin. J Allergy 40: 281-293 (1967)
55. Sanak M, Simon H-U, Szczeklik A: Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. Lancet 350: 1599-1600 (1997)
56. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L: Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. An Update. Pharmaceuticals 3: 10-18 (2010)
57. Sánchez-Matas I, Matito-Bernechea A, Gonzalez de Olano D, Álvarez-Twose I, Sánchez-Munoz L, de la Hoz Caballer, B, Escribano L: Prevalence of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflamatory drugs in 212 patients with mastocytosis in Spain. Allergy 64: 574-575 (2009)
58. Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker E-B, Trautmann A: Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? Eur J Dermatol 15: 164-167 (2005)

59. Seitz CS, Brockow K, Hain J, Trautmann A: Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: association with elevated basal serum tryptase? Allergy Asthma Clin Immunol 10: 19 (2014)
60. Settipane GA: Aspirin and allergic diseases: A review. Am J Med 74: 102-109 (1983)
61. STEVENSON D, Szczeklik A: Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. J Allergy Clin Immunol 118: 773-786 (2006)
62. Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenek G, Nagraba K, Mejza F, Swierczynska M: Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. Clin Exp Allergy 31: 219-225 (2001)
63. Szczeklik A, Sanak M: Molecular Mechanisms in Aspirin-Induced Asthma. ACI International 12: 171-176 (2000)
64. Szczeklik A SDD: Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. J Allergy Clin Immunol 111: 922 (2003)
65. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B: Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. Curr Opin Pulm Med 10: 51-56 (2004)
66. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV: Epidemiology of anaphylaxis. J Investig Allergol Clin Immunol 25: 163-175 (2015)
67. Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, Blanca M: Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Immunol Allergy Clin North Am 34: 507-24, vii-viii (2014)
68. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, Pumphrey R, Boyle RJ: Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities. An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. J Allergy Clin Immunol 135: 956 (2015)
69. Umbreit C, Virchow JC, Thorn C, Hörmann K, Klimek L, Pfaar O: Analgetikaintoleranz. Internist 51: 1196-1201 (2010)
70. Valent P: Mast cell activation syndromes: definition and classification. Allergy 68: 417-424 (2013)
71. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, Castells M, Escribano L, Hartmann K, Lieberman P, Nedoszytko B, Orfao A, Schwartz LB, Sotlar K, Sperr WR, Triggiani M, Valenta R, Horny H-P, Metcalfe DD: Defini-

tions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. Int Arch Allergy Immunol 157: 215-225 (2012)

72. Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A: Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. Clin Exp Allergy 41: 96-103 (2011)
73. Weberschock TB, Müller S-M, Boehncke S, Boehncke W-H: Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a systematic structured review of the literature. Arch Dermatol Res 299: 169-175 (2007)
74. Weck AL de, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Blanca M, Correia S, Erdman S, Jermann JM, Kanny G, Kowalski M, Mayorga L, Medrala W, Merk A, Sturm GJ, Sainte-Laudy J, Schneider MS, Sczczeklik A, Weber JM, Wedi A: Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study. I. Clinical findings and in vitro diagnosis. J Investig Allergol Clin Immunol 19: 355-369 (2009)
75. Widal MF, Abrani P, Lermoyez J: Anaphylaxie bei Proteinkörpertherapie. Dtsch med Wochenschr 48: 1727 (1922)
76. Yoo H-S, Shin Y-S, Liu JN, Kim M-A, Park H-S: Clinical Significance of Immunoglobulin E Responses to Staphylococcal Superantigens in Patients with Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. Int Arch Allergy Immunol 162: 340-345 (2013)
77. Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, Radziszewski W, Szczeklik A: Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arch Dermatol 139: 1577-1582 (2003)