

Aus der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die antiallergische Wirkung von Cefadroxil und  
seine Beeinflussung von Prick-Hauttestungen

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von  
Henrik Korinth  
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. H. med. Enzmann  
2. Prof. Dr. H. med. Behrbohm  
3. PD Dr. Dr. med. h.c. A. Schapowal

Datum der Promotion: 11. April 2008

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
<b>1.1</b>	<b>Die Bedeutung des Immunglobulin E bei allergischen Erkrankungen</b>	<b>5</b>
1.1.1	Typen der Überempfindlichkeit	5
1.1.2	Überempfindlichkeit-Typ-I-Reaktion (Soforttyp)	7
1.1.3	IgE und Infektionserkrankungen	9
1.1.4	Regulation der IgE-Synthese und Einflussmechanismen des Cefadroxils	10
1.1.4.1	Zytokine der T-Lymphozyten und Prostaglandin E2	11
1.1.4.2	Der niedrigaffine IgE-Rezeptor Fc $\epsilon$ -R IIb (CD 23) und seine löslichen Produkte sCD 23	11
1.1.4.3	$\gamma$ -INF	12
<b>1.2</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>15</b>
<b>2.</b>	<b>PATIENTENGUT UND METHODIK</b>	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>Alters- und Geschlechterverteilung</b>	<b>16</b>
<b>2.2</b>	<b>Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<b>17</b>
<b>2.3</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>18</b>
<b>2.4</b>	<b>Datenerhebung und Methodik</b>	<b>18</b>
2.4.1	Medikamente	18
2.4.2	Prick-Hauttestung	19
2.4.3	IgE-Serumkonzentration	22
2.4.4	Statistische Methode	23
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>24</b>
<b>3.1</b>	<b>Prick-Testungen</b>	<b>24</b>
3.1.1	Erläuterungen zur graphischen Darstellung	26
3.1.2	Statistische Berechnung	33
<b>3.2</b>	<b>IgE-Serumkonzentrationen</b>	<b>36</b>
3.2.1	Spezifische IgE	36
3.2.2	Gesamt-IgE	39
3.3	Ergebniszusammenfassung	40
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>41</b>
<b>4.1</b>	<b>Triggerung der IgE-Synthese durch Immunmodulation infolge einer viralen oder bakteriellen Infektion</b>	<b>41</b>
4.1.2	Staphylococcus aureus	42

4.1.3	Respiratory Syncytial Virus (RSV)	43
4.1.4	Co-Stimulation der IgE-Synthese durch weitere Erreger	44
4.1.5	Schlussfolgerung – synergistische Wirkung von Cefadroxil	45
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>47</b>
<b>6.</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUR SELBSTSTÄNDIGKEIT</b>	<b>49</b>
<b>7.</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>50</b>
<b>8.</b>	<b>LITERATUR</b>	<b>53</b>



# 1. EINLEITUNG

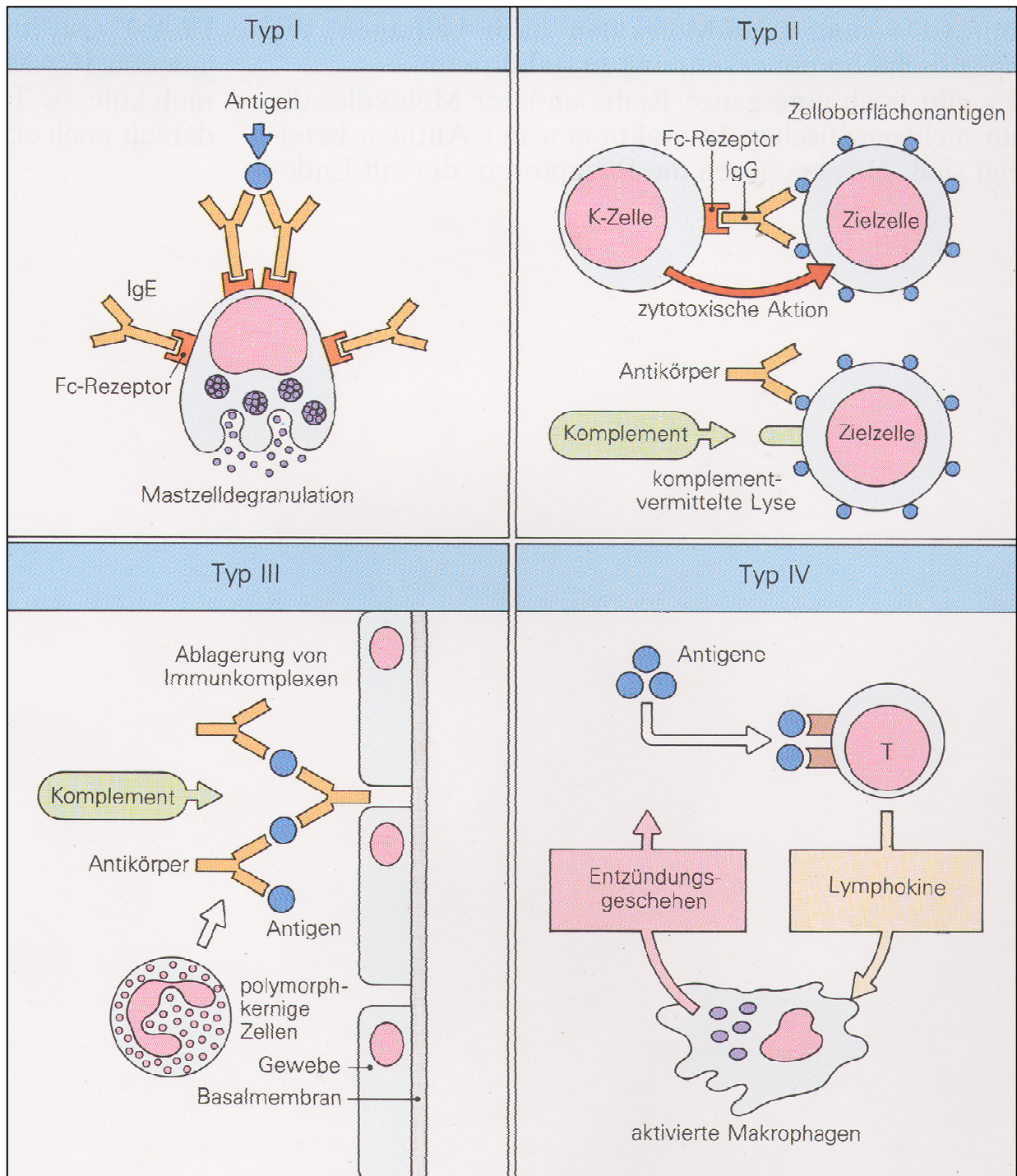
## 1.1 Die Bedeutung des Immunglobulin E bei allergischen Erkrankungen

### 1.1.1 Typen der Überempfindlichkeit

Die Allergie als Überempfindlichkeitsreaktion ist ein zunehmendes, vielschichtiges und für den Laien sowie für den Mediziner in seiner Komplexität ein sehr schwieriges Krankheitsbild. Im Rahmen des Kostendruckes und der steigenden Prävalenz allergischer Krankheitsbilder gewinnt ein gutes Verständnis der Allergie und deren effiziente, möglichst kausale Therapie eine immer stärkere Bedeutung. Coombs und Gell beschrieben die Allergie, ein von Pirquet 1906 erstmals geprägter Begriff, der eine „veränderte Reaktivität“ charakterisiert, als ein differentes Krankheitsbild und teilten die Überempfindlichkeitsreaktionen in vier Gruppen ein. In der Praxis können diese jedoch auch als Mischformen vorkommen. Dabei liegen letztendlich physiologische Reaktionen des Immunsystems zur Aufrechterhaltung der Gesundheit des Organismus zugrunde, die jedoch in dem Falle einer allergischen Erkrankung fehlgeleitet sind und über das nötige Maß hinauschießen. Diese überschießenden Reaktionen können zu entzündlichen Prozessen mit Gewebeschädigungen führen, die der Patient dann als die allergischen Symptome wahrnimmt und beklagt. Eine Übersicht über die vier Typen der Überempfindlichkeitsreaktion findet sich in Abbildung 1<sup>[1]</sup>.

Die Typ-I-Reaktion oder die Überempfindlichkeit vom Soforttyp ist durch eine IgE-Antwort gekennzeichnet, die sich gegen harmlose Antigene, wie etwa Blütenpollen richtet und zu einer Freisetzung von Mediatoren, wie zum Beispiel dem Histamin aus IgE-sensibilisierten Mastzellen, führt. Diese binden während einer Sensibilisierungsphase nach einem ersten Antigenkontakt über ihren Fc-Rezeptor IgE an ihrer Oberfläche. Bei einer erneuten Antigenkonfrontation kommt es zu einer Kreuzvernetzung von IgE und zur Freisetzung entsprechender Mediatoren.

Bei der antikörperabhängigen (IgG), zytotoxischen Überempfindlichkeit vom Typ-II kommt es nach einer Antigen-Antikörperbindung zur Aktivierung von natürlichen Killerzellen, zur Phagozytose und komplementvermittelten Lyse. Bei diesem Typ richten sich die Antikörper gegen Antigene, die auf körpereigenen Zellen sitzen. Auf diese Weise werden die körpereigenen Zellen zum Ziel der Immunreaktion. Es kommt zur zytotoxischen Schädigung der Zellen und des Gewebes.



**Abbildung 1:** Übersicht über die vier Typen der Überempfindlichkeitsreaktion nach Coombs und Gell [1]

Die durch Immunkomplexe vermittelte Überempfindlichkeit vom Typ-III ist eine Reaktion auf eine vermehrte Antigen-Antikörper-Komplexbildung. Die Ablagerung solcher Komplexe führt zu einer Aktivierung von Komplement und polymorphkernigen Zellen mit der entsprechenden Schädigung des betroffenen Gewebes. Klassisches Beispiel ist hier die Serumkrankheit.

Der Transplantationsabstoßung und der allergischen Kontaktdermatitis liegt die verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion Typ-IV zugrunde. Diese entwickelt sich, wenn von Makrophagen eingeschlossene Allergene nicht eliminiert werden können. Dadurch werden T-Lymphozyten zur Bildung von verschiedenen Lymphokinen angeregt, die dann ihrerseits entzündliche Reaktionen im Gewebe verursachen.

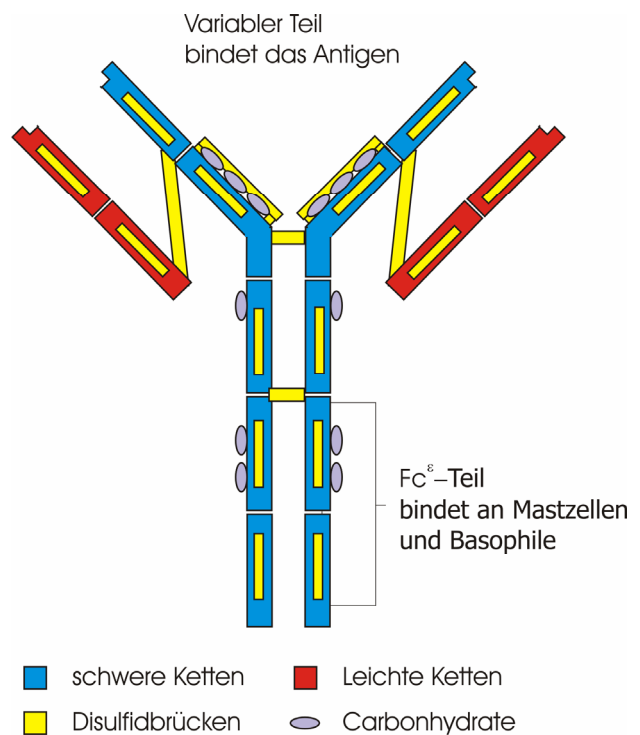
### **1.1.2 Überempfindlichkeit-Typ-I-Reaktion (Soforttyp)**

Der Begriff der Allergie ist nach seiner ersten Verwendung 1906 durch Pirquet mehr und mehr vorwiegend auf die Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp angewendet worden. 1921 zeigten Prausnitz und Küster erstmals, dass die lokale allergische Reaktion durch das Einspritzen eines Serumfaktors mit dem Serum eines Allergikers in die Haut eines gesunden Probanden übertragen werden konnte. Dabei handelte es sich um eine innerhalb von Minuten auftretende Rötung und Schwellung mit Quaddelbildung, nachdem eine zweite subkutane Injektion 24 Stunden später mit dem Allergen erfolgte. Sie bezeichneten diesen Serumfaktor als „Reagin“. Erst im Jahr 1967 konnten Ishizaka und Mitarbeiter in den USA dieses „atopische Reagin“ als eine neue Klasse von Immunglobulinen, nämlich als das Immunglobulin E, identifizieren.

Bevor jedoch eine Allergie im eigentlichen Sinne mit ihren klinischen Symptomen zutage tritt, bedarf es aber nach dem ersten Allergenkontakt noch einer Reihe von Prozessen, die über eine Sensibilisierung der beteiligten Zellen, letztendlich bei erneutem Kontakt, zu einer allergischen Reaktion führt. Beim ersten Allergenkontakt ist die IgE-Bildung zunächst ein lokales Ereignis an der Eintrittspforte des Allergens. Dies lässt sich insbesondere für die Nasenschleimhaut bei der allergischen Rhinitis zeigen. Klein Jan et al.<sup>[2]</sup> konnten in den Biopsaten der Nasenschleimhaut von Pollenallergikern signifikant mehr IgE-positive B-Zellen nachweisen, als in der Kontrollgruppe von gesunden, nicht-allergischen Probanden. Erst die überschüssige Produktion von IgE bewirkt eine Freisetzung des IgE im Serum und eine mögliche Bindung an die

Effektorzellen der allergischen Reaktion im gesamten Körper (Mastzellen und basophile Granulozyten).

Definierte Zytokine (siehe Abbildung 3) führen zu einer Ausreifung von B-Zellen zu IgE-produzierenden Plasmazellen. Dabei ähnelt der molekulare Aufbau des IgE dem der anderen Immunglobuline (siehe Abbildung 2). Es besteht aus zwei schweren und zwei leichten Ketten mit einem Gesamtgewicht von 190 kDa, wobei die schweren Ketten allerdings fünf Domänen aufweisen, im Gegensatz zu 4 Domänen der anderen Ig-Klassen. Wie auch die anderen Immunglobuline weist IgE einen variablen Anteil (v-Region) und einen konstanten Teil (c-Region) auf. Die variablen Anteile der schweren als auch der leichten Kette werden von den gleichen Genen codiert, die auch die variablen Anteile der anderen Immunglobuline synthetisieren. Auch der konstante Anteil der schweren Ketten wird durch das gleiche Gencluster codiert, das auch für die Expression der schweren Regionen anderer Immunglobuline zuständig ist. Erst nach einem Zytokin-induzierten (IL-4; IL-13) Klassenwechsel der schweren Region kommt es zu Ausprägung von IgE. Dieser Klassenwechsel sorgt für eine spezifische, hochaffine Bindung des Fc-Teils des IgE-Moleküls an basophilen Leukozyten und Mastzellen. Bei einer Halbwertszeit von nur 2,5 Tagen der gelösten IgE-Moleküle bewirkt die Bindung des IgE an die Mastzellen oder Basophilen eine Verlängerung der Halbwertszeit und ist so noch bis zu 12 Wochen stimulierbar.



**Abbildung 2:** Model des IgE

Auch der konstante Anteil der schweren Ketten wird durch das gleiche Gencluster codiert, das auch für die Expression der schweren Regionen anderer Immunglobuline zuständig ist. Erst nach einem Zytokin-induzierten (IL-4; IL-13) Klassenwechsel der schweren Region kommt es zu Ausprägung von IgE. Dieser Klassenwechsel sorgt für eine spezifische, hochaffine Bindung des Fc-Teils des IgE-Moleküls an basophilen Leukozyten und Mastzellen. Bei einer Halbwertszeit von nur 2,5 Tagen der gelösten IgE-Moleküle bewirkt die Bindung des IgE an die Mastzellen oder Basophilen eine Verlängerung der Halbwertszeit und ist so noch bis zu 12 Wochen stimulierbar.

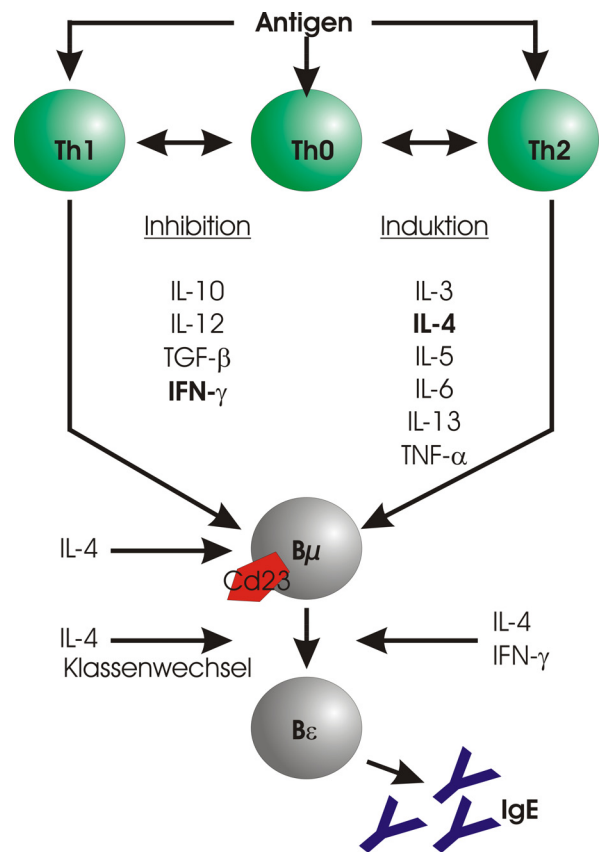
Bei einer erneuten Antigenexposition gegenüber derart sensibilisierten Mastzellen und Basophilen kommt es an deren Oberfläche zu einer Kreuzvernetzung der gebundenen, spezifischen IgE und dadurch zur Induktion der Degranulation. Entzündungsmediatoren, die für die Ausprägung der klassischen allergischen Symptome verantwortlich sind, werden freigesetzt. In erster Linie sind das Histamin, Heparin, proteolytische Enzyme (Tryptase,  $\beta$ -Glucosaminidase) und chemotaktische und aktivierende Faktoren (ECF-A, NCF). Zusätzlich



wird aktivierte Phospholipase A2 frei, die zu einer Neusynthese einer Reihe von Mediatoren beiträgt, wie Prostaglandin A2, Thromboxan SRS-A und Leukotrienen.

Seit der Entdeckung des Immunglobulins E durch Ishizaka ist die zentrale Rolle der IgE-Antikörper in der Vermittlung der allergischen Sofortreaktion vom Typ I bekannt.

Weitere Forschungen in der Immunologie und Allergologie zeigen immer mehr die komplexen Regulationsmechanismen dieses, in der modernen Gesellschaft zunehmenden, Krankheitsbildes. Doch auch die pathophysiologische Bedeutung der IgE-Antikörper im Rahmen weiterer atopischer Krankheitsbilder, bei der Abwehr von parasitären Erkrankungen und in der Entstehung chronischer Erkrankungen tritt immer mehr zutage.



**Abbildung 3:** ausgewählte Regulationsfaktoren und Zytokine der IgE-Synthese nach König [16]

### 1.1.3 IgE und Infektionserkrankungen

Verschiedene Autoren zeigen, dass erhöhte IgE-Spiegel bei der Pathogenese chronischer Atemwegserkrankungen, verbunden mit einer verstärkten Infektanfälligkeit, einen wichtigen Cofaktor darstellen. So weist bereits Reinert<sup>[3]</sup> bei Kindern mit chronisch-rezidivierenden Infektionen der Atemwege erhöhte IgE-Werte nach, sowohl der Gesamt-IgE als auch einen Anstieg spezifischer IgE. Diese erhöhten IgE-Spiegel ließen sich auch bei der Hälfte der Kinder mit wiederholten HNO-Infektionen nachweisen<sup>[6]</sup>. Bloom et al.<sup>[4]</sup> zeigten eine Häufung von bronchialen Infektionen bei Rauchern mit erhöhten IgE-Spiegeln auf. Dabei wiesen 11 von 30 Rauchern erhöhte unspezifische als auch spezifische IgE gegen Pneumokokken auf. Im Vergleich dazu ließen sich nur bei 2 Probanden in der Kontrollgruppe von ebenfalls 30 Probanden derartige erhöhte Spiegel spezifischer IgE gegen Pneumokokken nachweisen. Im Zusammenhang mit Neurodermitis atopica diagnostizierten Korting<sup>[5]</sup> et al. eine vermehrte bakterielle Superinfektion in Verbindung mit erhöhten IgE-Spiegeln. Frick et al.<sup>[6]</sup> zeigt auf, dass Infekte der oberen Luftwege mit Parainfluenza-Viren, Respiratory Syncytial Virus und

Zytomegalie-Virus ein begünstiger Faktor für die Ausprägung einer Allergie bei ohnehin vorliegender familiärer Disposition sind. Dabei hatten 10 von 11 allergiekranken Kindern eine Infektion mit den oben genannten Erregern 1-2 Monate vor dem ersten Auftreten allergischer Beschwerden.

Reinert<sup>[7]</sup> schlussfolgerte für den Bereich der Atemwege, dass nach einer meist viralen Infektion durch das IgE vermittelt Entzündungsmediatoren freigesetzt werden, die zu einer Ödembildung in der Schleimhaut mit gleichzeitiger IgA-Verminderung führen. Durch eine derartige Mukosaschädigung können nun weitere Keime und Allergene die Mukosa leichter passieren, und durch erneute Mediatorenfreisetzung wird die Mukosa noch weiter geschädigt. Dies führt in der Folge zu einer vermehrten Infektionsanfälligkeit bei atopischen Krankheiten.

Zur Therapie einer superinfizierten Neurodermitis atopica verordnete Robert<sup>[8]</sup> seinen Patienten das Cephalosporin Cefadroxil. Neben der Besserung der klinischen Symptomatik stellte er eine parallele Abnahme der erhöhten IgE-Spiegel fest. Auch in neueren Fallbeschreibungen bestätigen z.B. Tang et al.<sup>[9]</sup> und Dubus et al.<sup>[10]</sup> die beobachtete Senkung pathologischer IgE-Spiegel unter Cefadroxil-Gabe bei superinfizierten atopischen Krankheitsbildern an Kindern.

#### **1.1.4 Regulation der IgE-Synthese und Einflussmechanismen des Cefadroxils**

Ausgehend von diesen Effekten des Cefadroxils wurde der Einfluss von Cefadroxil auf T-Lymphozyten, als der zentralen Regulationstelle der IgE-Synthese, von Clot, Pelous<sup>[11][12]</sup> und Chaperon et al.<sup>[13]</sup> untersucht. Dabei zeigte sich in vitro an Lymphozytenkulturen aus gesundem Probandenblut eine deutliche Hemmung der durch Mitogene stimulierten Lymphozytenproliferation. Parallel dazu wurden weitere Antibiotika aus der Cephalosporin-Gruppe (Cefalexin und Cefaclor) sowie Doxycycline und das Makrolid Josamycin in die Studie mit einbezogen. Es zeigte sich für die zwei anderen Cephalosporine ein ähnlicher, wenn auch deutlich abgeschwächter Effekt. Josamycin zeigte keinerlei Hemmung der Lymphozytenproliferation, wohingegen Doxycycline einen ebenfalls starken inhibitorischen Effekt auf die mitogene Wirkung der zugesetzten Stimulantien hatte, wie ihn schon Thang et al.<sup>[14]</sup> in früheren Arbeiten aufgezeigt hatten. Unter der Zugabe eines potenten Inhibitors der Cyclooxygenase und damit der Prostaglandinsynthese konnte jedoch die hemmende Wirkung von Cefadroxil auf die Zellteilung aufgehoben werden, nicht allerdings bei Doxycycline. Dies zeigt, dass diese Wirkung nicht über einen direkten Einfluss auf die T-Lymphozyten erklärbar ist, sondern wahrscheinlich auf eine Stimulation der Freisetzung von Prostaglandin E<sub>2</sub><sup>[15]</sup> aus

Monozyten und damit eine vermehrte Aktivierung von T-Suppressor-Zellen zurückzuführen sein könnte.

#### 1.1.4.1 Zytokine der T-Lymphozyten und Prostaglandin E<sub>2</sub>

W. König et al.<sup>[16]</sup> beschreibt neben den grundlegenden Einflussfaktoren auf die IgE-Synthese, wie Vererbung, natürliche Antigenexposition und die Natur des Antigens, insbesondere die Kernrolle der T-Helfer-Zellen und ihrer Zytokine. Im vereinfachten Modell wird eine pluripotente T-Helfer-Zelle (TH<sub>0</sub>) entweder in eine TH<sub>1</sub>- oder TH<sub>2</sub>-Zelle mit unterschiedlichem Zytokinenmuster umgewandelt. Die TH<sub>2</sub>-Zellen produzieren vor allem IL-4, -5, -10 und IL-13, wohingegen die TH<sub>1</sub>-Zellen eher IL-2 und IFN- $\gamma$  synthetisieren. Die Produkte der TH<sub>2</sub>-Zellen, allen voran das IL-4<sup>[17] [18]</sup>, bewirken als Switch-Faktoren an Bystander-B-Zellen einen Klassenwechsel der Immunglobulinbildung von IgG- und IgA- hin zu einer vermehrten IgE-Synthese<sup>[19] [20]</sup>. Das IFN- $\gamma$  der TH<sub>1</sub>-Zellen bewirkt eher eine Hemmung der IgE-Synthese<sup>[21] [16]</sup><sup>[22]</sup>, wobei das IL-2 die Differenzierung der B-Zellen, die T-Zell-Teilung und die Zellreifung stimuliert.<sup>[19] [23]</sup>

Im Rahmen der Entzündungsreaktion und der Immunmodulation wird von Makrophagen und Monocyten eine Reihe Entzündungsmediatoren, unter anderem das Prostaglandin E<sub>2</sub> sezerniert. Über die Aktivierung von T-Suppressor-Zellen bewirkt es eine Downregulation der Immunantwort. An diesem Mechanismus scheint das Cefadroxil anzusetzen und die Freisetzung von Prostaglandin E<sub>2</sub> zu stimulieren. Durch die so vermehrte T-Suppressor-Zell-Aktivität wird die TH<sub>2</sub> induzierte IgE-Produktion inhibiert. An Monozyten in Zellkulturen aus dem peripheren Blut gesunder Probanden konnten Clot et al.<sup>[24]</sup> nachweisen, dass durch die Zugabe von Cefadroxil bis zu 90% der IL-4 abhängigen IgE-Produktion durch diese Monozyten gehemmt werden konnte.

#### 1.1.4.2 Der niedrigaffine IgE-Rezeptor Fc $\epsilon$ -R IIb (CD 23) und seine löslichen Produkte sCD 23

Ein weiterer Faktor in der Modulation sowohl der IgE-Synthese als auch des Verlaufes einer IgE-induzierten Reaktion ist nach König<sup>[25]</sup> der niedrigaffine Rezeptor für IgE, das Protein Fc $\epsilon$ -R IIa bzw. -IIb (CD 23). Dieser niedrigaffine Rezeptor für den Fc-Anteil des IgE ist ein Protein, das sowohl auf den direkten Effektor-Zellen der Allergie, den T-Helfer-Zellen<sup>[26]</sup> und den B-Lymphozyten<sup>[27]</sup>, exprimiert wird als auch in Monozyten/Makrophagen<sup>[28]</sup>, Langerhanszellen<sup>[29]</sup><sup>[30]</sup> und Thrombozyten<sup>[25]</sup> gebildet wird. Ist der hochaffine Fc $\epsilon$ -Rezeptor vor allem auf

Mastzellen und basophilen Granulozyten an der Kreuzvernetzung von IgE in Gegenwart von Antigenen und der darauf folgenden Degranulation von den entsprechenden Mediatoren beteiligt, so ist der niedrigaffine Fcε-Rezeptor vielmehr an der Regulation der IgE-Synthese beteiligt. CD 23 ist zunächst ein Zellmarker insbesondere für B-Zellen. Es findet jedoch laut Rogala et al. <sup>[31]</sup> eine ständige Autoproteolyse statt, die zu den löslichen Produkten sCD 23 führt. Diese spielen nun eine wichtige Rolle in der Regulation der IgE-Synthese, auch wenn Rogala selbst in seiner Studie keine direkte Korrelation der IgE-Level mit denen der sCD 23-Level bei atopischen Patienten fand. Andere Arbeiten weisen jedoch dem CD 23 und seinen löslichen Produkten bzw. Fragmenten eine essentielle Rolle in der Regulation der IgE-Synthese nach <sup>[32]</sup>. Weitere Veröffentlichungen zeigen auf, dass CD23 bzw. sCD23 insbesondere durch die Interaktion mit unterschiedlichen Zytokinen sowohl in der Up- als auch in der Down-Regulation eine zentrale Schlüsselrolle innehat <sup>[33]</sup>. Chretien <sup>[34]</sup> macht deutlich, dass IL4 die Freisetzung von löslichem CD23 induziert und dass rekombinantes, lösliches CD23 die IL4-induzierte IgE-Synthese verstärkt; dieses jedoch nur in der direkten Anwesenheit von IL4. Zudem stellt er heraus, dass γ-IFN die IL4-induzierte IgE-Bildung geradezu blockierte, wenn es der Zellkultur in der Inkubationsphase zugesetzt wurde. Zudem können monoklonale Antikörper gegen CD23 die IL-4 induzierte IgE-Synthese effektiv blockieren <sup>[35] [36]</sup>. Auch dies belege, so die Autoren in der Zusammenfassung, die Schlüsselrolle von CD23 in IgE-Synthese. Erst die Wechselwirkung mit anderen Oberflächenstrukturen und Zytokinen bestimmen jedoch die Richtung seiner Wirkung. Hibbert <sup>[37]</sup> zeigt in seiner Arbeit über den Aufbau des CD23 die Bindungsfähigkeit von CD23 mit einem weiteren Oberflächenmarker CD21 und IgE zu einem sehr schwergewichtigen, multimetrischen Komplex auf. Erst durch diese Interaktionen greift CD23 stimulierend in die Regulation der IgE-Synthese über eine Aktivierung der T-Zellen ein <sup>[38] [39] [40]</sup>.

In dem o.g. Modell an Monozyten konnten Clot et al. in der gleichen Studie eine deutliche Inhibition der IL-4-induzierbaren <sup>[41] [22]</sup> CD23-Expression in der Membran menschlicher B-Lymphozyten nach der Zugabe von Cefadroxil nachweisen.

#### 1.1.4.3 γ-IFN

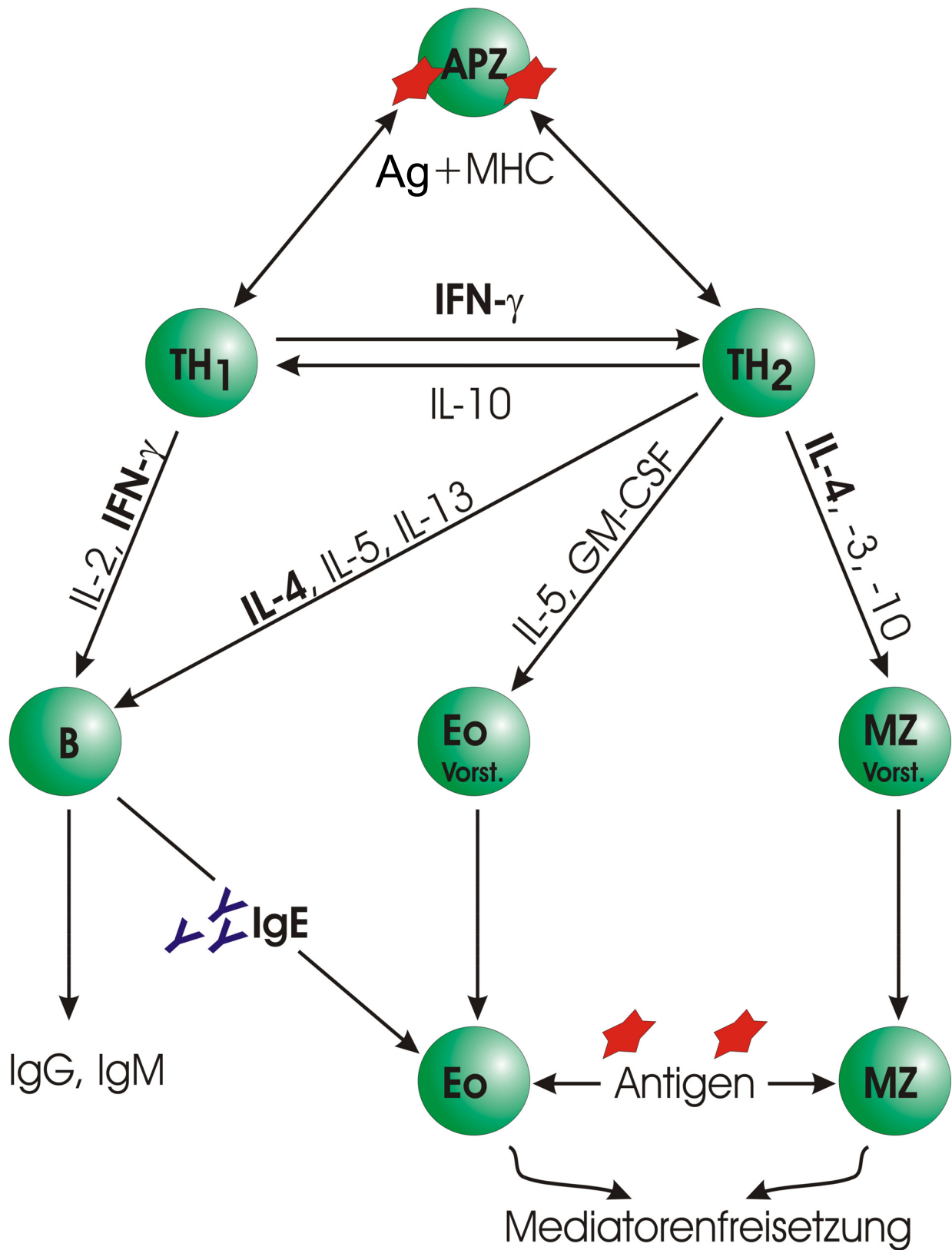
In der Diskussion einer Fallbeschreibung (siehe Seite 15) verweist Tang <sup>[9]</sup> aus einer persönlichen Mitteilung von Lagrange, Ph. vom Hopital Saint-Louis in Paris auf einen weiteren Einflusspunkt von Cefadroxil auf die IgE-Produktion. Lagrange erwähnt eine Stimulation der Synthese von γ-IFN unter Cefadroxil. Sowohl neuere Arbeiten von Ito <sup>[43]</sup> und Simon <sup>[42]</sup> als auch die bereits erwähnte Arbeit von Chretien <sup>[34]</sup> zeigen ebenfalls die erheblichen Einflüsse des γ-IFN in der



Down-Regulation der IgE-Synthese. Besonders bei Erkrankungen mit einer pathologischen  $\gamma$ -IFN-Synthese wird die Bedeutung und der Stellenwert des  $\gamma$ -IFN für die Regulation der IgE-Synthese deutlich. Eine pathologische, verminderte  $\gamma$ -IFN-Synthese liegt z.B. bei dem allergischen Ekzem oder dem atopischen Dermatitis Syndrome (AEDS) vor. Dabei lassen sich zwei unterschiedliche Varianten dieses Krankheitsbildes beschreiben. Zum einen eine Form mit normalen Gesamt- und spezifischen IgE-Spiegeln und negativen Prick-Ergebnissen gegenüber den üblichen Umweltallergenen sowie eine Form mit deutlich erhöhten IgE-Werten. Unterschieden werden diese beiden Varianten mit der Bezeichnung IgE-positive oder IgE-negative AEDS. Obwohl allergische, pathophysiologische Vorgänge für beide Erkrankungen als wichtig anerkannt sind, ist die eigentliche Pathogenese beider Varianten ungeklärt. In der vergleichenden Untersuchung der Zytokinenbildung von Monozyten aus dem peripheren Blut von non-IgE-vergesellschafteten, IgE-positiven AEDS-Patienten und gesunden Individuen konnten Simon et al.<sup>[42]</sup> bei IgE-positiven AEDS-Patienten eine Verschiebung der Zytokinenproduktion zugunsten einer vermehrten Differenzierung von TH2-Zellen mit vermehrter IL-13 und IL-5-Produktion aufzeigen. Dies würde, so schlussfolgerte er, allein zu der ebenfalls von ihm gemessenen verminderten  $\gamma$ -IFN-Bildung beitragen und zu der verstärkten Synthese von IgE führen.

Auch die nähere Untersuchung der Zytokinensynthese beim Hyper-IgE-Syndrom lässt den Schluss zu, dass hauptsächlich eine verminderte  $\gamma$ -IFN-Sekretion zur der überschießenden IgE-Bildung mit der nachfolgenden Abwehrschwäche führt. Das Hyper-IgE-Syndrom ist eine komplexe Immunschwächeerkrankung, die durch eine chronische, ekzematöse Dermatitis mit rezidivierenden Infektionen mit Staphylococcus aureus, Pneumatozelen, einer reduzierten neutrophilen Chemotaxis und einer variabel ausgeprägten ungleichmäßigen T-Zellfunktion charakterisiert ist. Die verminderte  $\gamma$ -IFN-Sekretion war bei Patienten mit einem Hyper-Immunglobulin-E-Syndrom bisher für die reduzierte Chemotaxis für die neutrophilen Granulozyten bekannt. In seiner Arbeit zu den grundlegenden Mechanismen der verminderten  $\gamma$ -IFN-Sekretion bei Hyper-IgE-Syndrom-Patienten streicht Ito et al.<sup>[43]</sup> jedoch auch dessen zentrale Bedeutung für die Regulation der IgE-Synthese heraus.

Im Zusammenhang mit der TH<sub>1</sub>-Zell-Funktion wäre das ein dritter Wirkmechanismus mit IgE-senkender Wirkung. Ein weiterer Hinweis dazu konnte in der Literatur nicht gefunden werden. In ihrer Gesamtheit lassen diese Überlegungen den Schluss zu, dass Cefadroxil an verschiedenen Stellen in die Regulationsprozesse der IgE-Produktion, auch am Menschen, mit konsekutiver Senkung der IgE-Blutplasmaspiegel einwirken könnte.



**Abbildung 4:** Der Einfluss der TH1- und TH2-Zellen und verschiedener Zytokine auf die IgE-Synthese

## 1.2 Fragestellung

Der geschilderte Einfluss von Cefadroxil auf die IgE-Synthese im Tierversuchsmodell und in in-vitro-Zellkulturen aus menschlichen Monozyten ist in seiner klinischen Relevanz bisher nur wenig beschrieben worden. Lediglich Reinert (siehe Seite 9) zeigt bei der Verabreichung von Cefadroxil eine klinische Besserung der superinfizierten atopischen Dermatitis mit einer gleichzeitigen Abnahme der pathologischen IgE-Serum-Spiegel.

In einer Einzelfallbeschreibung von Tang<sup>[9]</sup> berichtet er über ein 3-jähriges Mädchen mit rheumatoider Arthritis, atopischem Asthma bronchiale und einer akuten Superinfektion in Form einer Lungenentzündung mit *Streptococcus pneumoniae* im Sputum. Im Rahmen einer Studie zur Evaluierung von Cefadroxil bei Lungenentzündung und Asthma zeigten die mit erhobenen IgE-Spiegel innerhalb von 7 Tagen einen Abfall von 556 IU/ml auf 84 IU/ml.

Ein weiterer Fallbericht lässt sich in der Literatur zur gezielten Applikation von Cefadroxil hinsichtlich seiner IgE-senkenden Wirkung finden. Dubus et al.<sup>[44]</sup> berichten über ein 12-jähriges kaukasisches Mädchen, das im Rahmen der Behandlung ihres Hyperimmunglobulin-E-Syndroms mit erheblichen Bronchiektasen und rezidivierenden schweren Bronchitiden oder Pneumonien über drei Jahre lang mit Cefadroxil mit einer Dosis von 500 mg/d behandelt wurde. Die Blutwerte zeigten erhöhte IgE-Spiegel bei 8650 IU/ml und einen positiven Pricktest auf Hausstaubmilben. Nach einem Behandlungszeitraum von ca. zweieinhalb Jahren sank der IgE-Spiegel um 94% auf 500 IU/ml. Die weiteren klinischen Symptome normalisierten sich nahezu völlig.

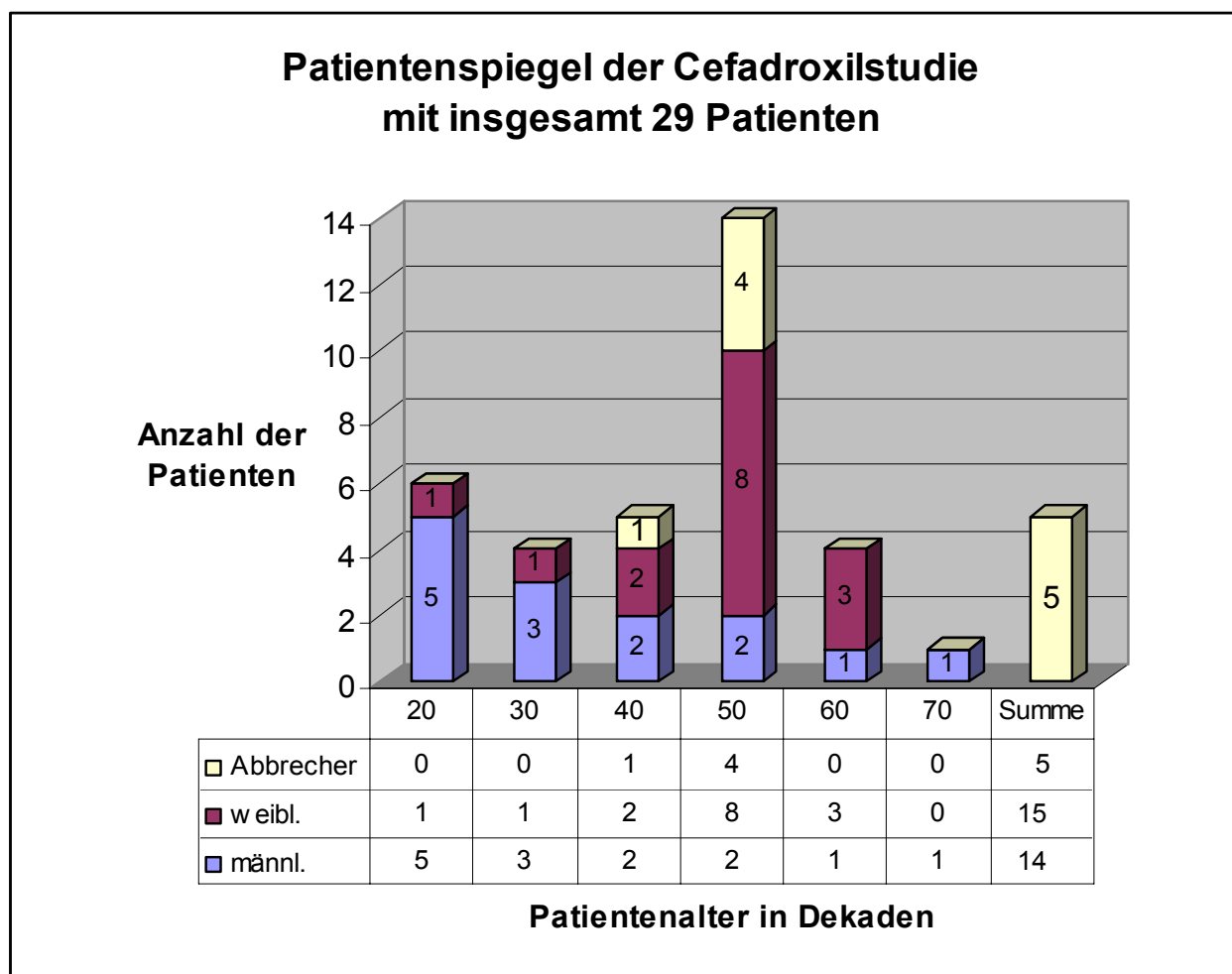
Ziel dieser Studie ist es, die klinische Relevanz dieser eher unbekanntes „Nebenwirkung“ von Cefadroxil im routinemäßigen Umgang mit Atopiepatienten zu verifizieren.

- 1.) Untersucht wurde der Einfluss von Cefadroxil auf die Prick-Hauttestung vor und nach Gabe von Cefadroxil an sonst klinisch gesunden Probanden im Rahmen der Allergiediagnostik unter bisher zugelassenen Indikationsstellungen des Antibiotikums.
- 2.) Begleitend zu den Prick-Hauttestungen und als unterstützende Positivkontrolle sollte die Senkung der IgE-Spiegel im RAST-Test nachvollzogen werden.

## 2. PATIENTENGUT UND METHODIK

### 2.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Es wurden insgesamt 29 Patienten aus zwei Zentren in die Studie mit eingeschlossen. Das erste Zentrum war die operative HNO-Station (Station 27) der Charité in Berlin, Campus Mitte. Als zweites Zentrum wurde eine operativ tätige Berliner HNO-Arzt-Praxis genutzt, die einen ausgewiesenen Tätigkeitsschwerpunkt in der allergologischen Diagnostik hatte. Der Erfassungszeitraum lag zwischen den Jahren 1997 bis 1999. In der Patientenverteilung ergibt sich folgender Spiegel: Von den 29 Patienten waren 14 Männer und 15 Frauen im Alter von 19 bis 71 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 44 Jahren. Der Patientenspiegel ist in Abbildung 5 noch einmal graphisch veranschaulicht.



**Abbildung 5:** Patientenspiegel

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Im Rahmen des Studiendesigns wurden Patienten in die Studie aufgenommen, für die folgende Einschlusskriterien zutrafen:

- 1.) eine Typ-I-Allergie auf klassische inhalative Allergene (z.B. Milben, Tierepithelien, Pollen etc.);
- 2.) positiver Prick-Test auf mindestens 1 der getesteten Allergene.;
- 3.) klinisch im Verlauf des Beobachtungszeitraumes beschwerdefrei;
- 4.) klinisch gesund (kein Infekt).

Dazu wurden in beiden Zentren Patienten ausgewählt, die für einen operativen Eingriff vorgesehen waren und als perioperative Antibiotikaphylaxe Cefadroxil erhalten sollten. Da in vielen operativen Zentren auf eine routinemäßige, perioperative Antibiotikaphylaxe ganz verzichtet wird und erst bei Auftreten von Infektionszeichen eine Antibiose angesetzt wird, war es zu rechtfertigen nach Aufklärung der Patienten, im Falle der Zuordnung des Patienten in die Placebo-Verum-Gruppe eine verspätete Antibiotikagabe in Kauf zu nehmen. Damit war eine indikationsgerechte Anwendung des Medikamentes innerhalb der Studie im Sinne der Ethikkommission gewährleistet. Die Aufklärung des Patienten erfolgte über einen eigens für diese Studie entwickelten Aufklärungsbogen, der in laienverständlicher Ausdrucksweise ausführlich den vermuteten Effekt von Cefadroxil auf die Immunmodulation im Rahmen der Allergie, die möglichen Nebenwirkungen der Medikamentenbehandlung, das Studiendesign und die Untersuchungsabfolge sowie die Überlegungen und möglichen Konsequenzen einer verzögerten Antibiose erläuterte.

Beim Auftreten von postoperativen Infektionszeichen, wie Fieber, lokale Rötung, Schwellung und Schmerzen, war ein sofortiger Abbruch der Studie (für den jeweiligen Patienten) und eine gezielte Antibiose vereinbart worden. Die Daten dieser Patienten sollten dann für die statistische Erfassung und Berechnung nicht berücksichtigt werden. Dies traf auf 2 der 29 Patienten zu. Eine Patientin musste aufgrund eines ausgeprägten Dermographismus im Nachhinein aus der statistischen Erfassung herausgenommen werden. 2 Patienten brachen die Studie aus persönlichen Gründen im Verlauf ab, so dass auch deren Erhebungsdaten nicht in die statistische Berechnung aufgenommen wurden.

Als Ausschlusskriterien wurden folgende weitere Merkmale festgelegt:

- 1.) ein akuter Infekt;

- 2.) eine antiallergische Medikation innerhalb der letzten 3 Wochen (insbes. Kortikoide);
- 3.) eine Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 2 Monate;
- 4.) eine laufende Hyposensibilisierung;
- 5.) auftretende Infektionszeichen im Rahmen der postoperativen Nachsorge.

Insgesamt mussten also 5 Patienten als „Abbrecher“ charakterisiert und aus der weiteren statistischen Erfassung herausgenommen werden, so dass die statistischen Berechnungen und Ergebnisse aus dem verbliebenen Patientengut von 24 Patienten, davon 12 männlich und 12 weiblich, erhoben wurden.

## **2.3 Studiendesign**

Um eine Verfälschung der erhobenen Daten durch subjektive Ablese- und Messfehler auf Seiten des Untersuchers und einen Placeboeffekt bei den Patienten auszuschließen, wurde die Studie als Doppelblindstudie mit einer Placebokontrolle im Cross-Over-Verfahren mit 2 Behandlungen (Therapie mit Placebo oder Verum-Cefadroxil) mit 2 Perioden konzipiert.

In diesem Sinne erhielt eine Gruppe (Gruppe 1) zunächst das Placebo für 10 Tage und anschließend Cefadroxil als Verum über den gleichen Zeitraum. Bei der zweiten Gruppe (Gruppe 2) war die Reihenfolge der Medikamentengabe vertauscht: zuerst Cefadroxil anschließend Placebo.

Der Beobachtungszeitraum wurde in eine Phase A (die ersten 10 Tage = Periode 1) und eine Phase B (die zweiten 10 Tage = Periode 2) unterteilt.

## **2.4 Datenerhebung und Methodik**

### **2.4.1 Medikamente**

Um zu gewährleisten, dass weder der Patient noch der Untersucher erfahren konnten, welcher Patient in welche Gruppe eingeordnet, und wann das Verum (Cefadroxil) oder Placebo gegeben wurde, wurde die Studie „doppelblind“ durchgeführt.

Als Verum wurde das Medikament Cefadroxil Grüncef von der Firma Grünenthal GmbH in Aachen verwendet.

Die Hausapotheke der Charité am Campus Virchow-Klinikum bereitete die Medikamente in Kapselform auf und stellte in gleicher Kapselform ein entsprechendes Placebopräparat zur Verfügung. Dabei wurden Placebo und Verum getrennt und für einen Patienten in je ein Glas für Phase A und Phase B bereitgestellt. Ein Glas enthielt alle Kapseln, die für die Medikamentengabe über die Beobachtungsphase A oder B benötigt wurde. Im Zufallsverfahren wurde von der Apotheke die Verteilung der Patienten-Nummern auf die eine oder andere Gruppe festgelegt. Die Gläser waren mit Aufklebern versehen, die die jeweilige Patienten-Nummer und die jeweilige Phase auswiesen. Dabei war für niemand ersichtlich, in welcher Phase der Patient das Verum oder das Placebo erhielt.

Für jede Patienten-Nummer wurde ein geschlossener Umschlag, der die Aufschlüsselung der Phasen nur für den jeweiligen Patienten enthielt, beim Studienleiter hinterlegt und erst nach Ablauf des experimentellen Studienteils zur statistischen Erfassung und Berechnung geöffnet.

Dem Patienten wurde das entsprechende Glas mit an die Hand gegeben und er war aufgefordert, die Kapseln in der angewiesenen Dosierung zu nehmen. Dabei gingen wir von der üblichen Dosierung von 2x250 mg Cefadroxil für die perioperative Antibiotikaphylaxe aus, so dass im Endeffekt der Patient über 20 Tage morgens und abends je 1 Kapsel zu sich nehmen musste.

Die Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme wurde am Schluss jeder Phase überprüft, indem der Patient zur der regelmäßigen Einnahme befragt wurde und die gebrauchten Medikamentengläser abgeben musste. Eine fehlerhafte Medikamenteneinnahme führte zum Studienausschluss. Dies war bei einem Patienten der Fall, der dann in die Datenerfassung nicht mit einbezogen wurde.

#### **2.4.2 Prick-Hauttestung**

Für die Prick-Hauttestung wurden die Standard-Test-Lösungen zur routinemäßigen Allergiediagnostik der Firma Allergopharma benutzt.

Nach der Hautdesinfektion beider Unterarme des Patienten mit alkoholischer Lösung wurden die Stellen für die einzelnen Allergene in üblicher Weise markiert und durchnummeriert. Anschließend wurde ein Tropfen der jeweiligen Testlösung eines Allergens auf die Haut aufgetragen. Erst nach dem Auftropfen aller Allergene wurden diese mit einer intrakutan-Prick-Lanzette der Firma Allergopharma eingestochen. Zur Positiv- und Negativkontrolle wurde die von Allergopharma mitgelieferte Histaminkontrolle in der Konzentration von 1:1000 sowie eine NaCl-Lösung parallel aufgetragen und „mitgetestet“.

Nach einer Einwirkzeit von 15 Minuten wurden die Flüssigkeitsreste mit einem Tuch entfernt und die Haut vorsichtig getrocknet. Anschließend konnte die entstandene Hautquaddel als Ausdruck der allergischen Reaktion vom Typ I abgelesen werden.

Um die nötige Objektivität zu gewährleisten und eine eventuelle Fehleinschätzung des Untersuchers zu verringern, wurde von der routinemäßigen Abschätzung der Quaddelgröße im Verhältnis zur Histaminquaddel Abstand genommen. In der Routine der Pricktestung wird entweder mit grobem Augenmaß die Testquaddel mit der Quaddelgröße der Positivkontrolle verglichen und die Stärke der allergischen Reaktion im Verhältnis zur Histaminquaddel abgeschätzt: ab 25% erhält das Testallergen ein +, ab 50% ++, ab 75% +++ und ab 100% und darüber +++. Eine objektivierte Variante ist die Verwendung von vorgefertigten Klarsicht-Schablonen mit vorgezeichneten Kreisen mit definiertem Durchmesser in mm. Damit ist anhand des Befundbogens im Nachhinein nur das vom Untersucher geschätzte Ergebnis auswertbar ohne die eigentliche Reaktion anhand der wirklichen Quaddelgröße und Form einschätzen zu können.



Da auch die Prickreaktion in Form einer Hautquaddel nicht tatsächlich kreisrund ist, sondern teilweise auch ausgeprägte "Ausläufer" haben kann, wurde für die Erfassung der Prickreaktion im Rahmen unserer Studie ein eigener Untersuchungsbogen (siehe Abbildung 6) entwickelt, auf dem die tatsächliche Form und Größe der Quaddel direkt auf Millimeterpapier übertragen werden konnte und so der Test später und vom eigentlichen Untersucher unabhängig ausgewertet werden konnte. Zur praktischen Durchführung wurden nach der Einwirkzeit der Pricktestung und der vorsichtigen Entfernung der Testlösungen die Quaddeln direkt auf der Haut mit einem 0,1 mm starken Fineliner der Firma Edding (edding 1800 profipen 0.1) entlang ihrer Erhebung umzeichnet. Anschließend konnte dessen Form mit handelsüblichem Tesafilm einzeln abgenommen werden und auf die Millimeterskala des Erfassungsbogens aufgeklebt werden.

Im Nachhinein konnte die Auswertung der Quaddelgröße wie folgt vorgenommen werden: Unter einer beleuchteten Lupe wurden nun die Millimeterkästchen "per Hand" ausgezählt und dabei in ganze Millimeter-, viertel-Millimeter-, halbe-Millimeter- und dreiviertel-Millimeterkästchen unterteilt. Nach der Auszählung wurden diese addiert und ergaben die abgeschätzte Quaddelgröße in Quadratmillimetern. Diese konnte nun auch rechnerisch mit der Positivkontrolle ins Verhältnis gesetzt werden, so dass die prozentuale Größe der Prickreaktion im Vergleich zur Positivkontrolle in die Statistik einfließen konnte.





# Allergie-Testbogen



(für Testlösungen von Allergopharma)



 mm<sup>2</sup> Quaddelfläche  
 % der Histaminquaddel



Patient: \_\_\_\_\_  
geb. am: \_\_\_\_\_  
Test am: \_\_\_\_\_ Test-Nr.: \_\_\_\_\_  
Assistent \_\_\_\_\_ Präp.-Nr.: \_\_\_\_\_



re. Arm



01.) Histamin  
  100%



02.) Kochsalz  
 



01.) Milbe I (D.far.)  
 



02.) Milbe II (D.ptr.)  
 



03.) Hausstaub  
 



04.) Hamster  
 



05.) Hund  
 



06.) Kaninchen  
 



07.) Katze  
 



08.) Meerschwein  
 



09.) Pferd  
 



10.) Rind  
 

11.) Gans  
 



12.) Ente  
 



13.) Huhn  
 



14.) Wellensittich  
 



15.) Goldhamster  
 



li. Arm



03.) Gräsermschg.  
 



04.) Roggen  
 



05.) Warzenbirke  
 



06.) Hasel  
 



07.) Schwarzerle  
 



08.) Buche  
 



09.) Esche  
 



10.) Pappel  
 



11.) Grauweide  
 



12.) Stieleiche  
 



13.) Platane  
 



14.) Winterlinde  
 



15.) Brennessel  
 



16.) Gänsefuß  
 



17.) Glaskraut  
 



18.) Löwenzahn  
 



19.) Spitzwegerich  
 



20.) Beifuß  
 



21.) Hopfen  
 



16.) Alternaria  
 

17.) Aspergillus  
 

18.) Aureobasidium  
 

19.) Cladosporium  
 

20.) Fusarium  
 

21.) Penicillium  
 



22.) Mucor mucedo  
 

Abbildung 6: Verkleinerter Prick-Testbogen zur Verwendung in der Cefadroxil-Studie

Die Testung erfolgte im Verlauf der Studie dreimal: 1.) am Tage 0, an dem auch mit der Medikation begonnen wurde; 2.) nach dem zehnten Einnahmetag mit Abschluss der Phase A und 3.) am Ende der Phase B nach weiteren 10 Tagen Kapseleinnahme.

### **2.4.3 IgE-Serumkonzentration**

Begleitend sollte im Rahmen unserer Studie auch versucht werden, die im Vorhinein beschriebenen Senkungen der IgE-Serumkonzentration durch Cefadroxil laborchemisch nachzuvollziehen. Dazu wurden zu jeder Testphase sowohl die IgE-Gesamt-Konzentrationen als auch die spezifischen IgE-Antikörper gemessen. Ermittelt wurden diese Werte aus Serum des Probandenblutes, das in üblicher Weise am Tag der Pricktestung entnommen wurde. Zur Erhebung der Antikörperkonzentrationen wurde ein Fluoroenzymimmunoassay verwendet. Technisch wurde dies mit dem Pharmacia CAP System IgE FEIA und spezific IgE FEIA umgesetzt. Dazu wurden je 50µl Probandenserum für jedes zu testende Allergen benötigt. Das Testprinzip basiert auf der Ankoppelung des spezifischen IgE aus dem Patientenserum an das, am ImmunoCAP kovalent gebundene Anti-IgE. Nach einer Inkubationszeit von ca. 30 Minuten und einem Waschgang werden Enzym-markierte Antikörper gegen IgE hinzugefügt. Diese bilden dann mit den angekoppelten spezifischen IgE aus dem Patientenserum einen stabilen Komplex. Nach einer Inkubationszeit von 150 Minuten und einer weiteren Waschung, in der die ungebundenen Enzym-markierten Anti-IgE ausgewaschen werden, werden nun die Enzym-markierten IgE-Anti-IgE-Komplexe mit einer Entwicklerlösung für weitere 10 Minuten inkubiert. Nach Abstoppen der Reaktion misst man die Fluoreszenz des so gewonnen Eluats mit einer Photozelle.

Die Intensität der Fluoreszenz verhält sich direkt proportional zu der IgE-Konzentration in der Serum-Probe. Anhand einer Eichkurve mit der Durchschnittsfluoreszenz für jeden Standard kann die spezifische IgE-Konzentration ermittelt werden. Die Ausgabe der Messwerte erfolgt in kU/l. Für die spezifischen IgE kann auch eine Auswertung nach IgE-CAP-Klassen angegeben werden, die eine einfache und schnelle Einschätzung der IgE-Spiegel zulässt, wobei eine CAP-Klasse von 0 (< 0,35 kU/l) ein nicht vorhandenes oder nachweisbares IgE widerspiegelt. Die CAP-Klasse 1 (0,35-0,7 kU/l) gibt einen niedrigen, CAP-Klasse 2 (0,7-3,5 kU/l) einen mittleren, CAP-Klasse 3 (3,5-17,5 kU/l) einen hohen und die Klassen 4 (17,5-50 kU/l), 5 (50,0-100 kU/l) und 6 (> 100 kU/l) sehr hohe spezifische IgE-Spiegel an. Für die statistische Auswertung wurden

aufgrund der größeren Sensitivität für kleinere Veränderungen nur die direkten Daten in kU/l verwendet.

Für die Gesamt-IgE-Bestimmung werden keine CAP-Klassen ausgewiesen, sondern nur die erfassten Werte in kU/l angegeben. Dabei ergeben sich Referenzwerte für Normalbereiche für unterschiedliche Altersgruppen: 0-1 Jahr bis 10 kU/l, 2-3 Jahre bis 21 kU/l, 4-9 Jahre 74 kU/l, 10-15 Jahre bis 140 kU/l und für Erwachsene zwischen 25-94 kU/l.

#### **2.4.4 Statistische Methode**

Nach Erfassung der Test-Ergebnisse und Aufarbeitung der Daten in Excel zur Übertragung in SPSS als statistisches Analyseprogramm wurden die Exeldateien unter Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Epidemiologie der Universitätsmedizin Berlin, Standort Charité Mitte unter der damaligen Leitung von Prof. Dr. Wernicke statistisch analysiert.

Um eine eventuelle Wirkung des Cefadroxils auf die Prickhauttestung statistisch zu ermitteln wurden die absoluten Größen der Hautquaddeln der einzelnen Allergene erfasst und mit der Positivkontrolle ins prozentuale Verhältnis gesetzt. Als statistisches Verfahren fand hier der exakte Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests <sup>[45]</sup> <sup>[46]</sup> Verwendung. Als sogenannter parameterfreier statistischer Test wurde er von Mann und Whitney 1947 sowie von Wilcoxon 1945 entwickelt und dient der Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen. Dabei wird verglichen, ob die Daten der Placebo-behandelten Gruppe bzw. Phase die gleiche Messgröße haben wie die der Cefadroxil-therapierten Gruppe oder Phase. Letztendlich wird jeder Quotient (als Messgröße) zur Baseline eines Allergens der Placebophase mit allen Quotienten des gleichen Allergens aus der Cefadroxilphase verglichen und die Unterschiede (in wie vielen Vergleichen z.B. der Placeboquotient größer ist als der Cefadroxilquotient) in Rängen registriert und aufsummiert. Das gleiche Verfahren wird anschließend auch für die Allergene in der Cefadroxilphase durchgeführt. Zum Schluss werden die so ermittelten, aufsummierten Unterschiedshäufigkeiten miteinander auf eine statistisch signifikante Differenz hin überprüft. Sind sie signifikant unterschiedlich, so ist auf einen statistischen Behandlungseffekt ( $p$ - $\phi$ ) des Cefadroxils zu schließen.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Prick-Testungen

Es wurden bei allen 24 Patienten die 41 Allergene des Standard-Testsets von Allergopharma getestet. Diese werden in der Tabelle 1 wie folgt wiedergegeben:

Rechter Arm		linker Arm	
01) Milbe 1 (D. far.)	12) Ente	23) Gräsermischung	34) Winterlinde
02) Milbe 2 (D ptr.)	13) Huhn	24) Roggen	35) Brennnessel
03) Hausstaub	14) Wellensittich	25) Warzenbirke	36) Gänsefuß
04) Hamster	15) Goldhamster	26) Hasel	37) Glaskraut
05) Hunde	16) Alternaria	27) Schwarzerle	38) Löwenzahn
06) Kaninchen	17) Apeergillus	28) Buche	39) Spitzwegerich
07) Katze	18) Aureobasidium	29) Esche	40) Beifuß
08) Meerschwein	19) Cladosporium	30) Pappel	41) Hopfen
09) Pferd	20) Fusarium	31) Grauweide	
10) Rind	21) Penicillium	32) Stieleiche	
11) Gans	22) Muco mucedo	33) Platane	

**Tabelle 1:** Verwendete Allergene zur Pricktestung (entgegen zum Allergie-Testbogen wurde die Nummernzählung entsprechend der Verwendung in der statistischen Analyse-Software von 1-41 durchnummeriert)

Nach Auflösung der Patienten- und Medikamentenzuordnung im Rahmen der Geheimhaltung und im Zuge der Doppelblindstudie ergab sich folgende Verteilung der positiv reagierenden Allergene auf die Patientengruppen Placebo-Verum (p-v) und Verum-Placebo. (v-p):

01) Milbe 1 (D. far.) p-v: 7; v-p: 5	12) Ente p-v: 2; v-p: 2	23) Gräsermischung p-v: 10; v-p: 7	34) Winterlinde p-v: 4; v-p: 3
02) Milbe 2 (D ptr.) p-v: 6; v-p: 3	13) Huhn p-v: 4; v-p: 1	24) Roggen p-v: 9; v-p: 8	35) Brennnessel p-v: 7; v-p: 3
03) Hausstaub p-v: 7; v-p: 4	14) Wellensittich p-v: 4; v-p: 1	25) Warzenbirke p-v: 10; v-p: 6	36) Gänsefuß p-v: 4; v-p: 4
04) Hamster p-v: 2; v-p: 2	15) Goldhamster p-v: 3; v-p: 2	26) Hasel p-v: 10; v-p: 4	37) Glaskraut p-v: 2; v-p: 4
05) Hunde p-v: 7; v-p: 2	16) Alternaria p-v: 2; v-p: 3	27) Schwarzerle p-v: 11; v-p: 5	38) Löwenzahn p-v: 6; v-p: 2
06) Kaninchen p-v: 3; v-p: 1	17) Apergillus p-v: 3; v-p: 2	28) Buche p-v: 8; v-p: 5	39) Spitzwegerich p-v: 7; v-p: 5
07) Katze p-v: 7; v-p: 2	18) Aureobasidium p-v: 1; v-p: 3	29) Esche p-v: 8; v-p: 3	40) Beifuß p-v: 6; v-p: 7
08) Meerschwein p-v: 1; v-p: 1	19) Cladosporium p-v: 2; v-p: 1	30) Pappel p-v: 7; v-p: 2	41) Hopfen p-v: 3; v-p: 2
09) Pferd p-v: 2; v-p: 1	20) Fusarium p-v: 4; v-p: 2	31) Grauweide p-v: 4; v-p: 5	
10) Rind p-v: 2; v-p: 1	21) Penicillium p-v: 4; v-p: 2	32) Stieleiche p-v: 8; v-p: 3	
11) Gans p-v: 1; v-p: 4	22) Muco mucedo p-v: 1; v-p: 1	33) Platane p-v: 4; v-p: 2	

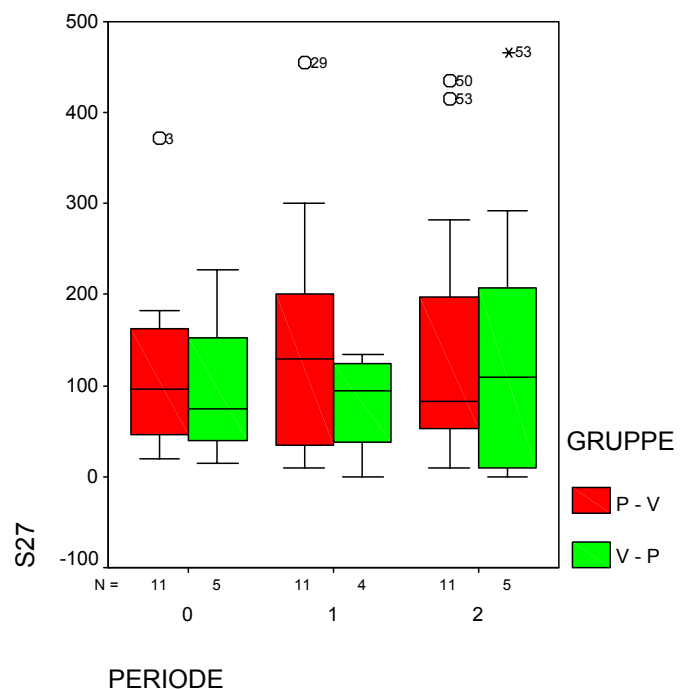
**Tabelle 2:** Verteilung der positiven Allergene auf die Patientengruppen Placebo-Verum (p-v) und Verum-Placebo. (v-p)

Allergene, die entweder in der Placebo-Verum-Gruppe (p-v) oder Verum-Placebo-Gruppe (v-p) bei weniger als 3 Patienten nachgewiesen werden konnten, wurden mit Rücksicht auf die statistische Sinnhaftigkeit nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen, so dass in die Berechnung nach dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test insgesamt 17 Allergene aufgenommen wurden. Die Daten in ihrer Häufigkeitsverteilung der relativen Quaddelgrößen für die jeweiligen Allergene sind quotientenbasiert in den Abbildungen 7-23 wiedergegeben.

### 3.1.1 Erläuterungen zur graphischen Darstellung

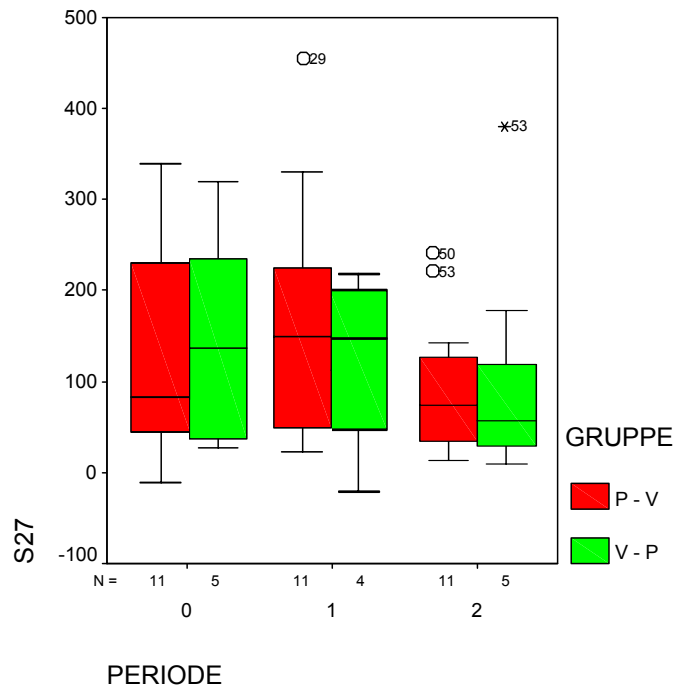
In diesen multiplen Boxplots nach John W. Tukey<sup>[47]</sup> ist die Gruppe der Patienten, die zunächst Placebo erhielten und in der zweiten Phase Cefadroxil (p-v), mit roten Boxplots und die Patientengruppe, die zuerst Cefadroxil und anschließend Placebo bekam (v-p), mit grünen Boxen dargestellt. Boxplots oder auch „box whisker plots“ dienen der graphischen Darstellung von Datenhäufigkeiten und deren Verteilung insbesondere in nicht normal verteilten Datenmengen. Sie erweitern die übliche Bewertung normal verteilter Daten über einfache Mittelwerte und der Standardabweichung unter Einbeziehung des Median und der Quartilen und lassen dadurch eine bessere Beurteilung der Datenlage und eine relative Einschätzung der Wichtigkeit von Extremwerten, sogenannten Ausreißern, bei nicht normal verteilten Datensätzen zu<sup>[48][49][50]</sup>.

Die Boxen umfassen den Bereich zwischen dem unteren oder ersten Quartil und dem oberen (dritten) Quartil. Somit stellt die Unterkante der Box die 25%-Perzentile dar, d.h.  $\frac{1}{4}$  aller Werte sind kleiner und liegen unterhalb dieser Linie. Die Oberkante gibt die 75%-Perzentile an, d.h. 75% der erhobenen Daten liegen unterhalb dieser Linie. Demzufolge liegen 50% aller ermittelten Werte innerhalb der Box. Der Median oder Zentralwert ist mit einer horizontalen Linie innerhalb der Box gekennzeichnet. Er gibt den Grenzwert an, bei dem die eine Hälfte aller Werte darüber und die andere Hälfte der erhobenen Werte darunter



**Abbildung 7:** Beispiel Boxplot zur Erläuterung der graphischen Darstellung (nähere Erläuterungen siehe Text)

liegen. Die sogenannten „Whiskers“ bzw. Antennen kennzeichnen den maximalen Wert innerhalb der inneren Eingrenzung (1,5-facher Wert des Interquartilenabstandes) und visualisieren gut die relative Streuung der Daten. Der Interquartilenabstand ist an der Länge der Box zwischen der 25. und 75. Perzentile ablesbar. Einzelne „Ausreißer“ bzw. Extremwerte sind gesondert als „dots“ wiedergegeben, wobei kreisförmige Symbole („o“) einen „Ausreißer“ zwischen der inneren und der äußeren Eingrenzung (3,0-facher Wert des Interquartilenabstandes) markieren und ihn damit als milden Ausreißer kennzeichnen. Ein Sternchen („\*“) kennzeichnet Extreme, die außerhalb der äußeren Eingrenzung liegen. Die Perioden geben die einzelnen Studienphasen wieder. Die X-Achse ist in diesem Diagrammtyp keine Zeitachse, sondern gibt die einzelnen, relativen Beobachtungsphasen wieder. Periode 0 stellt die Baseline, also den Wert dar, bevor der Patient Placebo oder das Verum erhalten hat. Periode 1 ist die Placebophase der jeweiligen Gruppe und die Periode 2 ist der Wert nach der Verumgabe. Die kleineren Zahlen auf der x-Achse bei den Perioden (N=) geben die Anzahl der Patienten in dieser Gruppe wieder. Auf die Y-Achse sind die Quaddelgrößen in Prozent zur Positivkontrolle aufgetragen worden. Die analytische Berechnung erfolgte auf Basis des Quotienten zur Quaddelgröße der Baseline.



**Abbildung 8:** Beispiel einer idealisierten Darstellung (nähere Erläuterungen siehe Text)

Ein zu erwartender Therapieerfolg, bzw. ein Einfluss des Cefadroxils auf die Pricktestung würde sich in einer Tendenz der Boxgrößen im Verlaufe der Perioden zeigen. Dabei würde eine abnehmende Tendenz von der Periode 0 und 1 zur Periode 2 einen hemmenden Einfluss des Cefadroxils auf die Pricktestung widerspiegeln, so wie es als idealisierte Darstellung in Abbildung 8 wiedergegeben ist. Ein deutlicher Placeboeffekt würde sich in einer Tendenz zwischen den Perioden 0 und 1 niederschlagen. Ein Vergleich zwischen der Baseline (Periode 0 = der Patient hat bisher weder Placebo noch das Verum erhalten) und der Placebophase (Periode 1) entspricht demnach der Negativkontrolle in unserer Studie. In dem Beispiel der Abb. 8 sind

die Werte in beiden Gruppen homogen verteilt mit einer weitestgehend gleichbleibenden Quaddelgröße in der Placebophase (Periode 1) und einer eindeutigen Abnahme in der Verumphase (Periode 2).

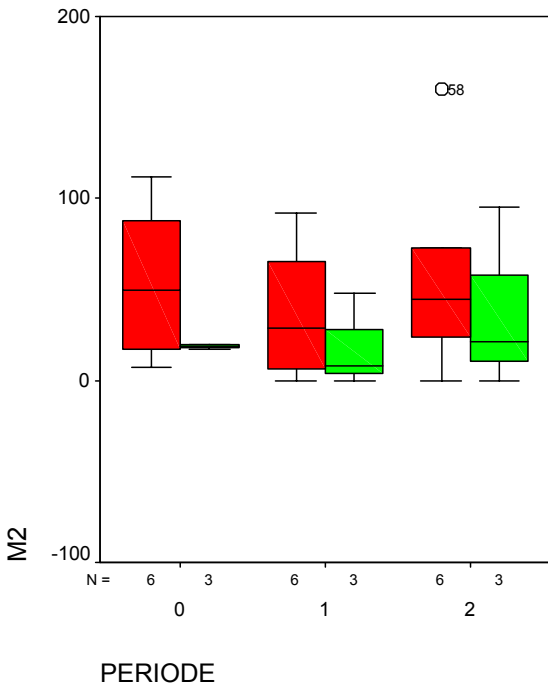
Betrachten wir nun die Boxplot-Darstellungen der erhobenen Daten in unserer Studie. Es fällt auf, dass in der Gesamtheit der Allergene zumeist eine ausgesprochene asymmetrische Verteilung der Werte vorliegt, wie es anhand asymmetrischen Anordnung der Boxen, Antennen und des Medians abzulesen ist. Dies gilt sowohl für die Betrachtung innerhalb einer Gruppe (p-v oder v-p) als auch im Vergleich der Gruppen eines Allergens miteinander. Eine diesbezügliche Ausnahme scheinen die Daten der Hasel (Abb. 15), Schwarzerle (Abb. 16), Stieleiche (Abb. 20) und des Spitzwegerichs zu bilden, bei denen die Werte der Quaddelgrößen gleichmäßiger verteilt sind.

Die Häufung von Ausreißern ist allgemein in einem akzeptablen Rahmen mit zumeist wenigen und milden Ausreißern innerhalb der äußeren Eingrenzung. Extreme Ausreißer sind kaum nachweisbar. Dabei bilden die Brennnessel (Abb. 22) und der Spitzwegerich (Abb. 24) mit ihrer insgesamt recht engen Wertestreuung und vermehrten extremen Ausreißern eine gewisse Ausnahme.

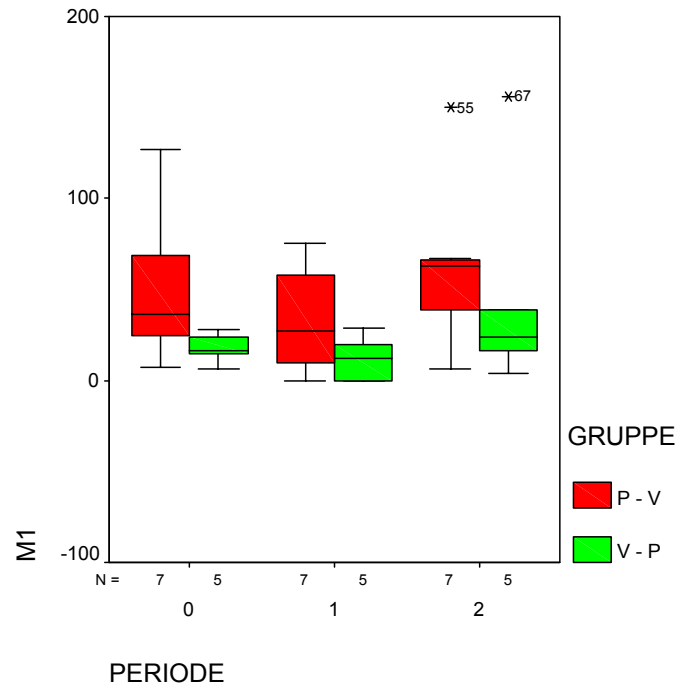
In der Betrachtung der Verläufe der Studienphasen, Periode 0 – Baseline, Periode 1 – Placebophase und der Periode 2 – Verumphase, lässt sich keine eindeutige Tendenz in der Quaddelgröße unter dem Einfluss von Cefadroxil (Periode 2) erkennen. Auffallend sind dabei die teilweisen starken Schwankungen der Quaddelgrößen zwischen den Perioden 0 und 1, d.h. von der Baseline zur Placebophase, ohne dass diese Schwankungen dabei einer klaren Tendenz (größer oder kleiner) folgen würden. Herausragende Beispiele dafür sind die Boxplots für die Allergene Gräsermischung (Abb. 12), Buche (Abb. 17), Grauweide (Abb. 19) und Winterlinde (Abb. 21). Dies unterstreicht noch einmal die asymmetrische Verteilung der Daten und die Variabilität der Quaddelgrößen auch ohne medikamentösen Einfluss.

Aus diesen Betrachtungen der Daten und ihrer Verläufe in der als Boxplots aufgearbeiteten Darstellung, lässt sich schon vermuten, dass ein Einfluss von Cefadroxil auf die Quaddelgröße als Ausdruck der allergischen Reaktion bei Pricktestungen in diesem Studiendesign nicht nachweisbar ist.

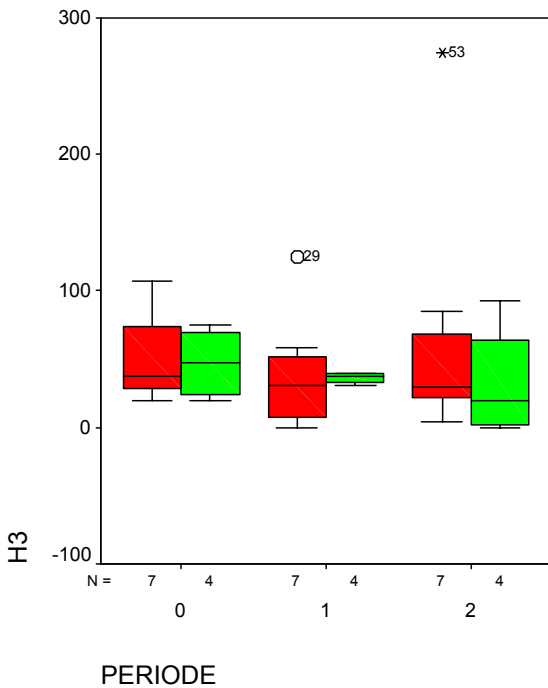




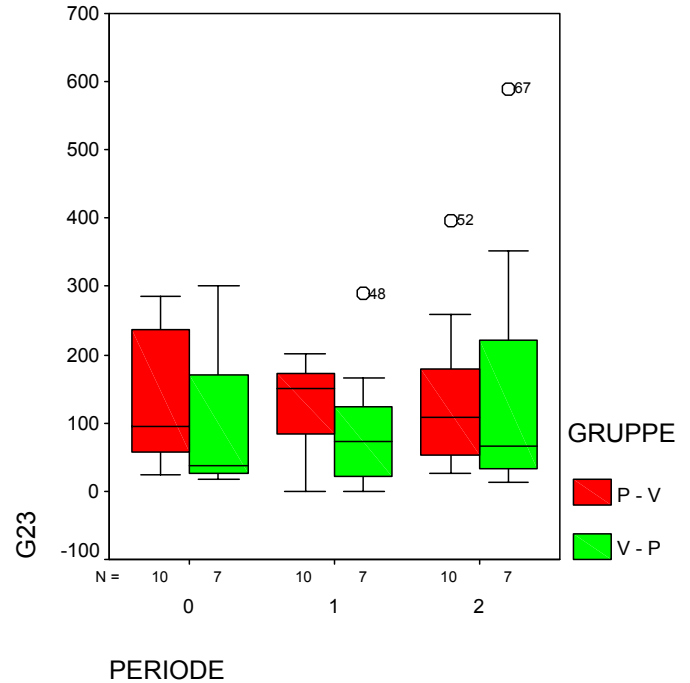
**Abbildung 9:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Milbe 2



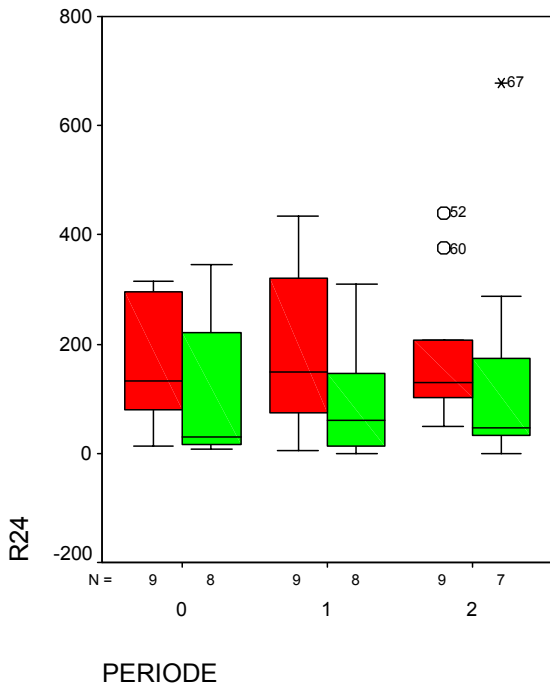
**Abbildung 10:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Milbe 1



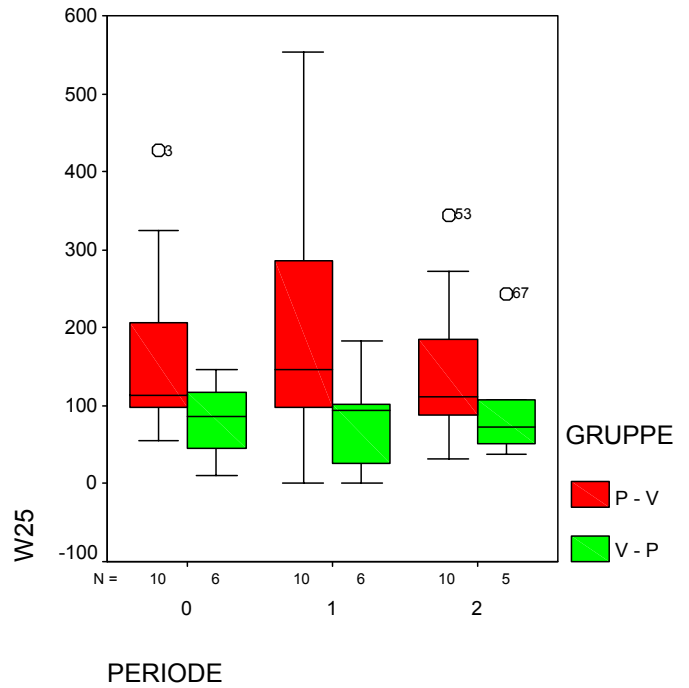
**Abbildung 11:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Hausstaub



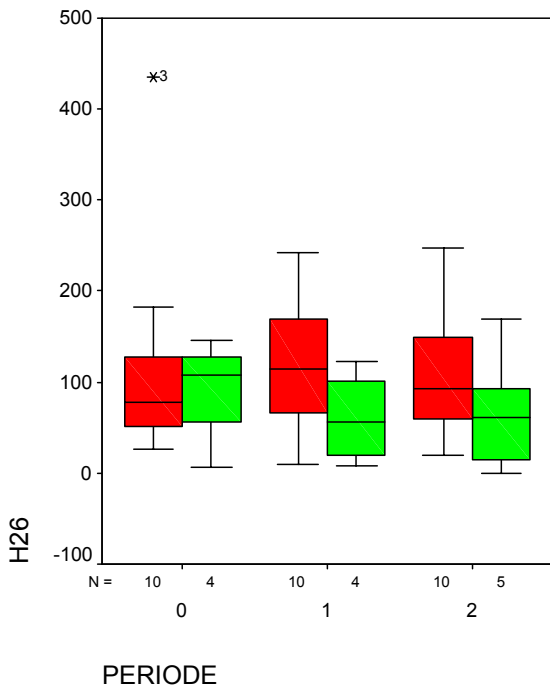
**Abbildung 12:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Gräsermischung



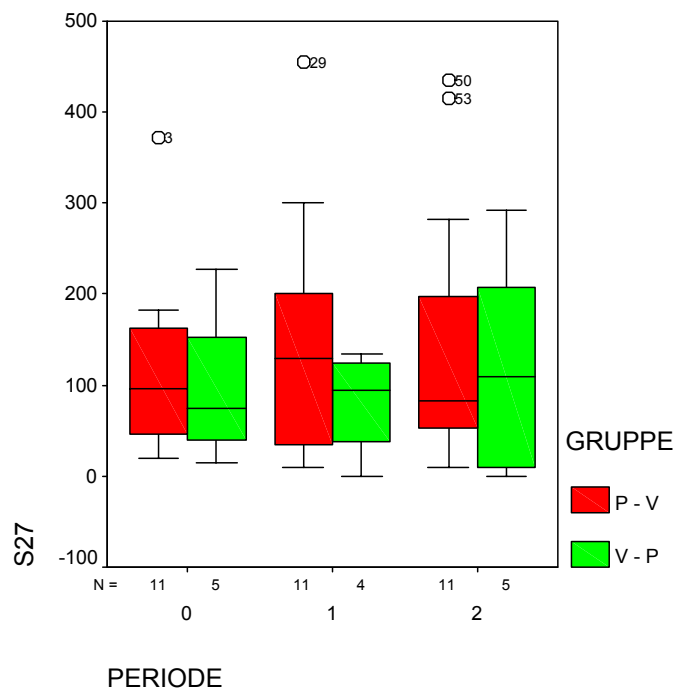
**Abbildung 13:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Roggen



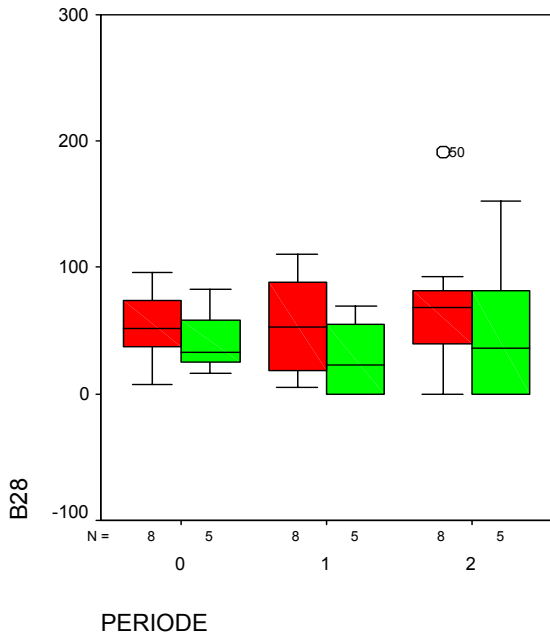
**Abbildung 14:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Warzenbirke



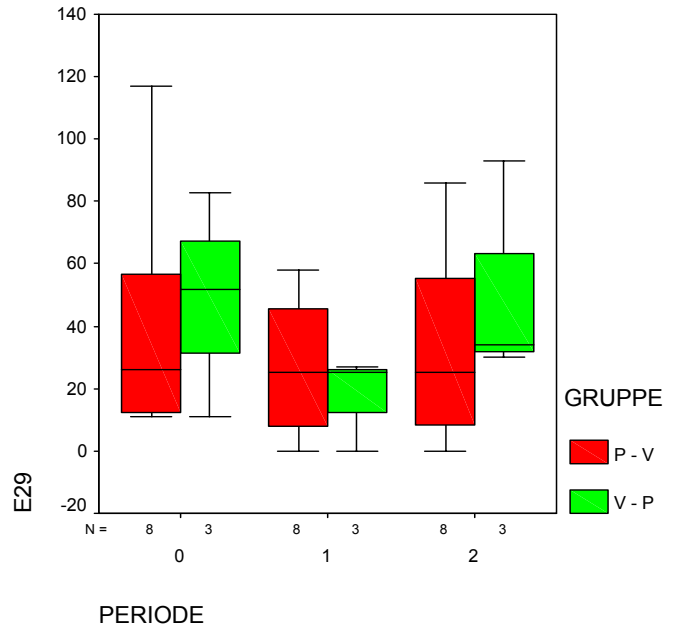
**Abbildung 15:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Hasel



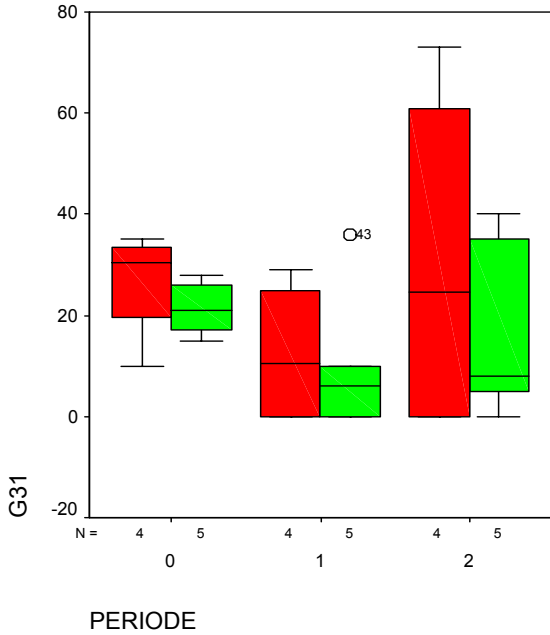
**Abbildung 16:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Schwarzerle



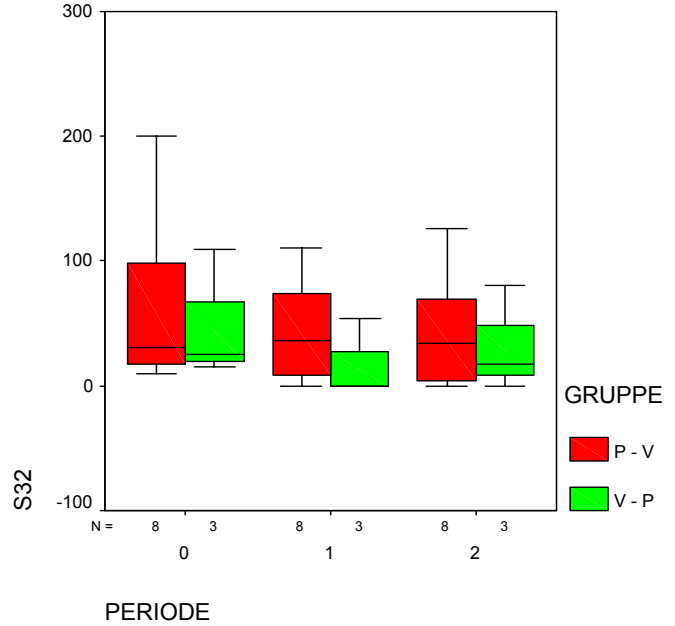
**Abbildung 17:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Buche



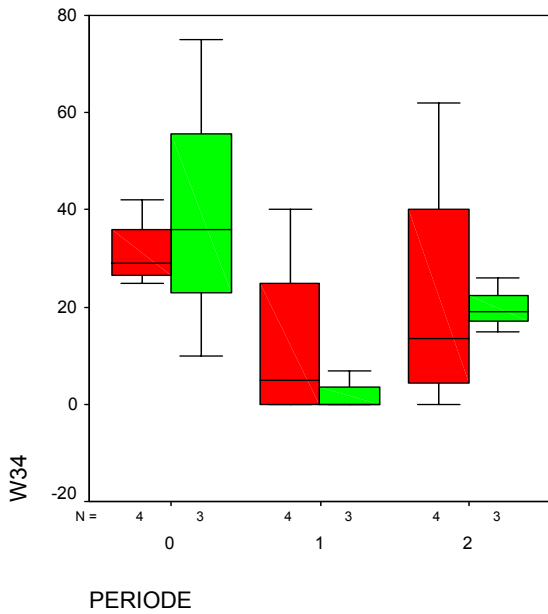
**Abbildung 18:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Esche



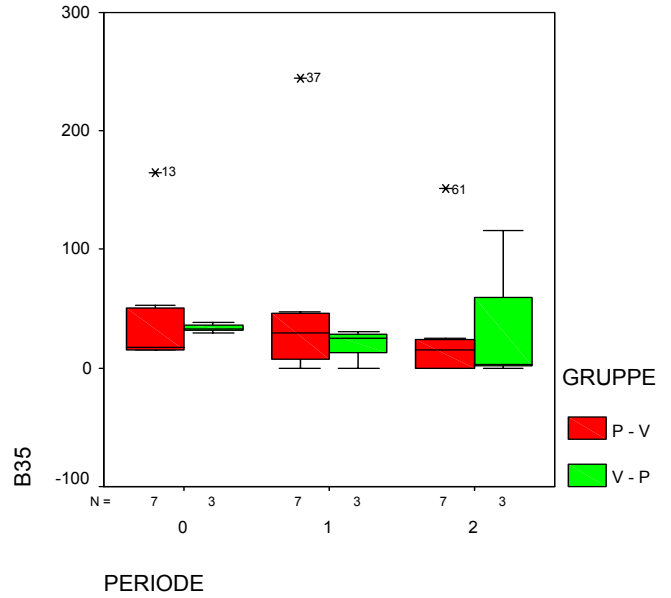
**Abbildung 19:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Grauweide



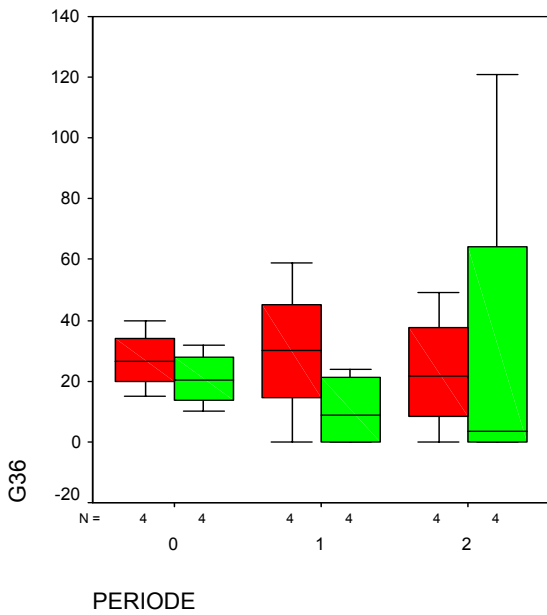
**Abbildung 20:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Stieleiche



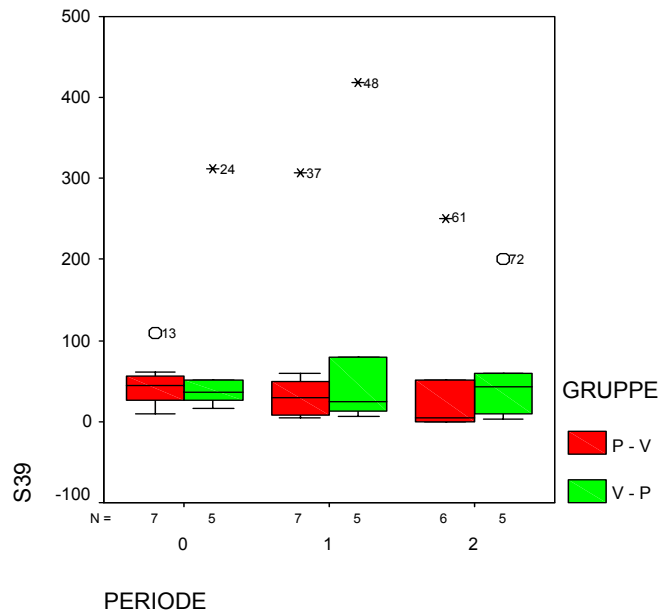
**Abbildung 21:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Winterlinde



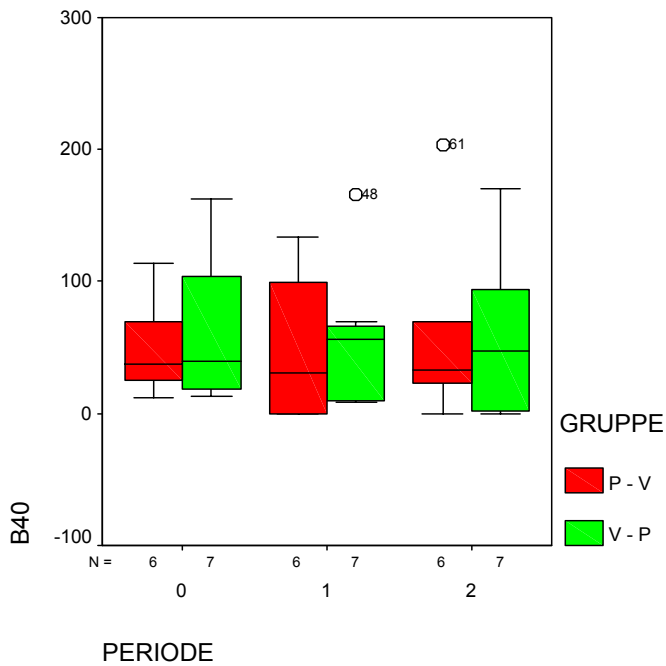
**Abbildung 22:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Brennnessel



**Abbildung 23:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Gänsefuß



**Abbildung 24:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Spitzwegerich



**Abbildung 25:** Werteverteilung und Verlauf der Quaddelgrößen für Beifuß

### 3.1.2 Statistische Berechnung

Die aus den Betrachtungen der graphischen Boxplot-Darstellung zu vermutenden Ergebnisse sollen im Folgenden durch die statistische Berechnung verifiziert werden. Im Rahmen von Cross-Over-Studien muss, insbesondere beim Fehlen einer sicheren Wash-Out-Phase, ausgeschlossen werden, dass es durch sogenannte Carry-Over- oder Residual-Effekte ( $p-\lambda$ ) und Perioden-Effekte ( $p-\pi$ ) zu einem Cross-Over-Effekt ( $p-\delta$ )<sup>[51]</sup> kommt. Ein Residual-Effekt beschreibt eine überhängende Wirkung der Behandlung aus der 1. Periode in den Beobachtungszeitraum der 2. Periode hinein. Dadurch käme es zu einer Überlagerung des eigentlichen Behandlungs-Effektes ( $\phi$ ) in der 2. Periode und damit zu einer Beeinträchtigung der statistischen Aussagekraft. Ähnliches gilt auch für den Perioden-Effekt, der eine ungleichmäßige Verteilung der Werte innerhalb einer Periode, insbesondere bei kleinen Stichproben wiedergibt. Beides wird in dem Cross-Over-Effekt zusammengefasst und im Rahmen des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests errechnet. Ein  $p > 0,05$  als Ergebnis dieser Rechnung schließt einen Cross-Over-Effekt aus. Nach Brunner<sup>[52]</sup> ist in einer Gruppe eine Anzahl an Individuen von  $n_i \geq 7$  gut

brauchbar. Bei diskreteren Verteilungen ist dann der exakte Wilcoxon-Mann-Whitney-Test durchzuführen.

Für jedes einzelne Allergen wurden diese Effekte ermittelt und mit dem exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-Test der entsprechende Behandlungseffekt auf die statistische Signifikanz überprüft. Ein  $p < 0,05$  würde einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt ( $p - \phi$ ) ausweisen. Die p-Werte für die jeweiligen statistischen Effekte sind für jedes nach den oben genannten Kriterien in die Statistik mit einbezogene Allergen in Tabelle 3 zusammengefasst; dabei sind die p-Werte auf die dritte Kommastelle gerundet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich bei keinem der Allergene ein ausreichender Behandlungseffekt nachweisen lässt. Anhand des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests lässt sich jedoch sicher ein Cross-Over-Effekt für jedes einzelne Allergen ausschließen. Nur bei einem Allergen, der Winterlinde, gibt das  $p - \pi$  von 0.030 einen Hinweis auf einen diskreten Perioden-Effekt, der sich aber im Endergebnis nicht in einem signifikanten Cross-Over-Effekt niederschlägt ( $p - \delta$ : 0.215).

Bezogen auf die einzelnen Allergene lässt sich für Cefadroxil in diesem Studiendesign kein signifikanter Behandlungseffekt auf die Prick-Test-Reaktion nachweisen.

Milbe 1:	p- $\lambda$ : 0.845 p- $\pi$ : 0.052 p- $\delta$ : 0.585 p- $\phi$ : 0.876	Esche:	p- $\lambda$ : 0.525 p- $\pi$ : 0.205 p- $\delta$ : 0.170 p- $\phi$ : 0.158
Milbe 2:	p- $\lambda$ : 0.958 p- $\pi$ : 0.210 p- $\delta$ : 0.453 p- $\phi$ : 0.786	Grauweide:	p- $\lambda$ : 0.634 p- $\pi$ : 0.056 p- $\delta$ : 0.317 p- $\phi$ : 0.723
Hausstaub:	p- $\lambda$ : 0.723 p- $\pi$ : 0.830 p- $\delta$ : 0.296 p- $\phi$ : 0.527	Stieleiche:	p- $\lambda$ : 0.356 p- $\pi$ : 0.223 p- $\delta$ : 0.246 p- $\phi$ : 0.194
Gräsermischung:	p- $\lambda$ : 0.680 p- $\pi$ : 0.212 p- $\delta$ : 0.274 p- $\phi$ : 0.836	Winterlinde:	p- $\lambda$ : 0.783 p- $\pi$ : 0.030 p- $\delta$ : 0.215 p- $\phi$ : 0.914
Roggen:	p- $\lambda$ : 0.477 p- $\pi$ : 0.468 p- $\delta$ : 0.644 p- $\phi$ : 0.586	Brennnessel:	p- $\lambda$ : 0.715 p- $\pi$ : 0.770 p- $\delta$ : 0.270 p- $\phi$ : 0.267
Warzenbirke:	p- $\lambda$ : 0.801 p- $\pi$ : 0.664 p- $\delta$ : 0.965 p- $\phi$ : 1.000	Gänsefuß:	p- $\lambda$ : 0.380 p- $\pi$ : 0.967 p- $\delta$ : 0.421 p- $\phi$ : 0.200
Hasel:	p- $\lambda$ : 0.339 p- $\pi$ : 0.277 p- $\delta$ : 0.403 p- $\phi$ : 0.254	Spitzwegerich:	p- $\lambda$ : 0.445 p- $\pi$ : 0.135 p- $\delta$ : 0.396 p- $\phi$ : 1.000
Schwarzerle:	p- $\lambda$ : 0.221 p- $\pi$ : 0.136 p- $\delta$ : 0.184 p- $\phi$ : 0.114	Beifuß:	p- $\lambda$ : 0.530 p- $\pi$ : 0.739 p- $\delta$ : 0.303 p- $\phi$ : 0.801
Buche:	p- $\lambda$ : 0.287 p- $\pi$ : 0.307 p- $\delta$ : 0.393 p- $\phi$ : 0.157		

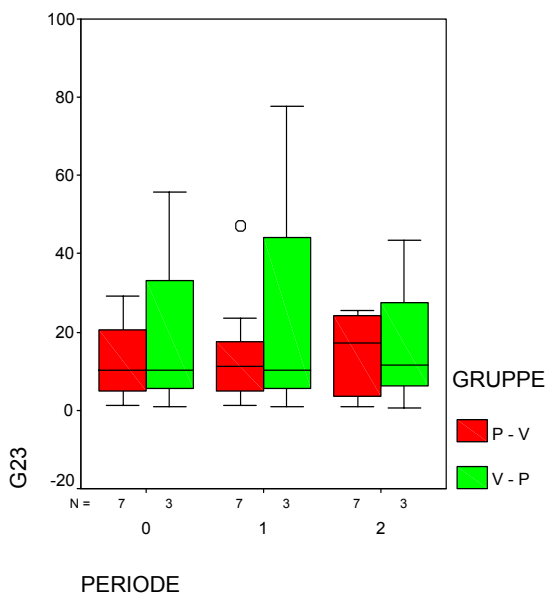
**Tabelle 3:** Ergebnisse des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests für Residual-Effekte (p- $\lambda$ ), Perioden-Effekte (p- $\pi$ ), Cross-Over-Effekte (p- $\delta$ ) und den Behandlungseffekt (p- $\phi$ ), bezogen auf die einzelnen Allergene.

### 3.2 IgE-Serumkonzentrationen

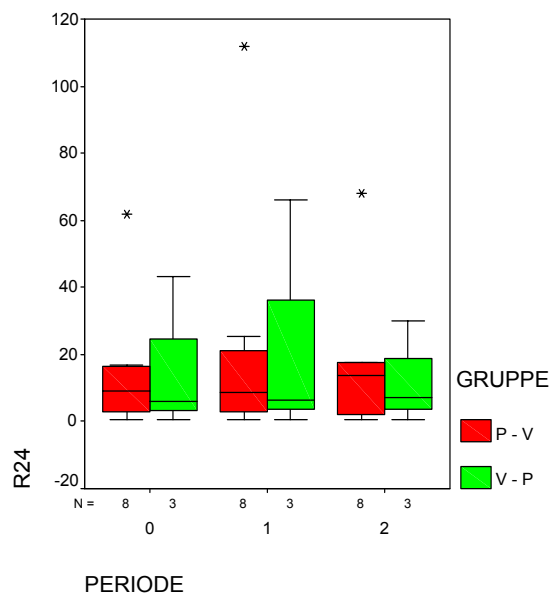
Um die der Arbeit zugrunde liegenden Ergebnisse aus der vorliegenden Literatur bezüglich der IgE-senkenden bzw. -hemmenden Wirkung nachzuvollziehen, wurden parallel zu den Prick-Testungen die Konzentrationen sowohl der spezifischen IgE als auch der Gesamt-IgE mit den, oben genannten Verfahren im Verlauf der Arbeit bestimmt und statistisch aufgearbeitet. Dabei zeigten sich die Ergebnisse wie folgt.

#### 3.2.1 Spezifische IgE

Die Serumkonzentrationen der spezifischen IgE-Spiegel wurden mit denselben statistischen Verfahren wie bereits die Prick-Hauttestungen erfasst und ausgewertet. Dabei flossen, zur Verbesserung der statistischen Aussagefähigkeit, in die Auswertung nur solche Allergene ein, die bei 9 oder mehr Patienten mit erhöhten spezifischen IgE-Werten nachgewiesen werden konnten. Diese werden in der Tabelle 4 zusammen mit der Patientenzahl und den statistischen Eckdaten aufgelistet. Die Verteilung der Daten ist in den Abbildungen 24-29 als Boxplots ersichtlich. Für die Angaben auf der Y-Koordinate wurden die absoluten Werte der IgE-Spiegel in kilo-Units per liter verwendet.

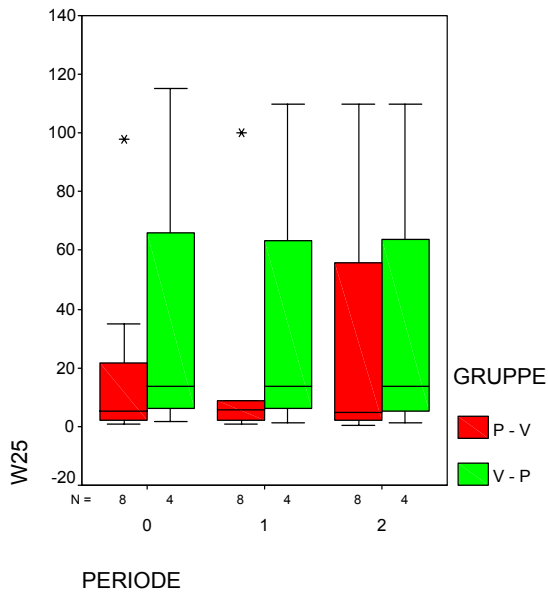


**Abbildung 26:** Werteverteilung und Verlauf der IgE-Spiegel in kU/l für Gräsermischung

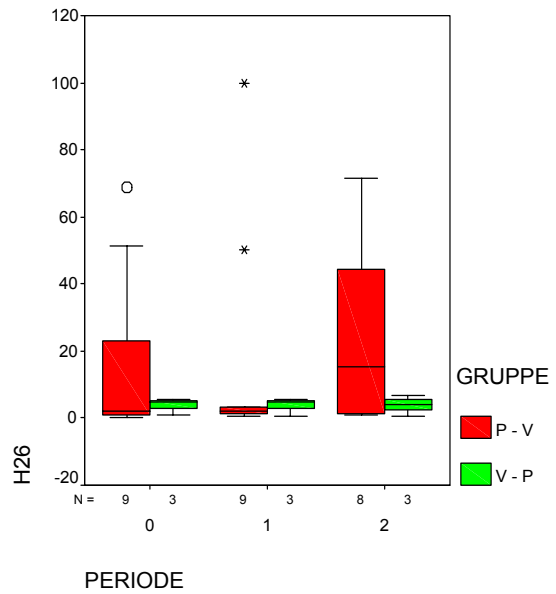


**Abbildung 27:** Werteverteilung und Verlauf der IgE-Spiegel in kU/l für Roggen

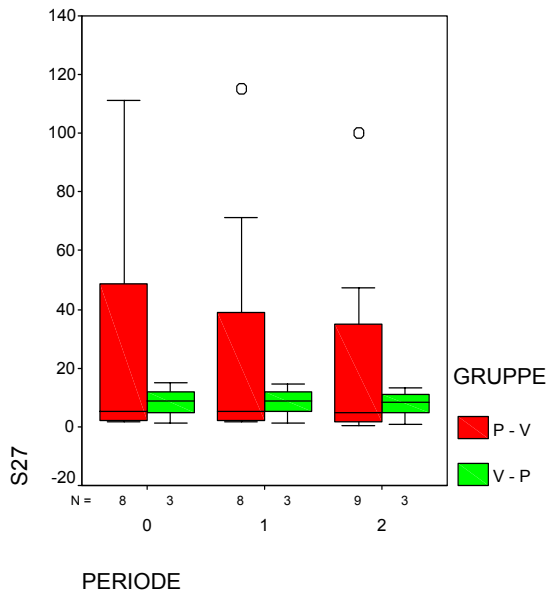




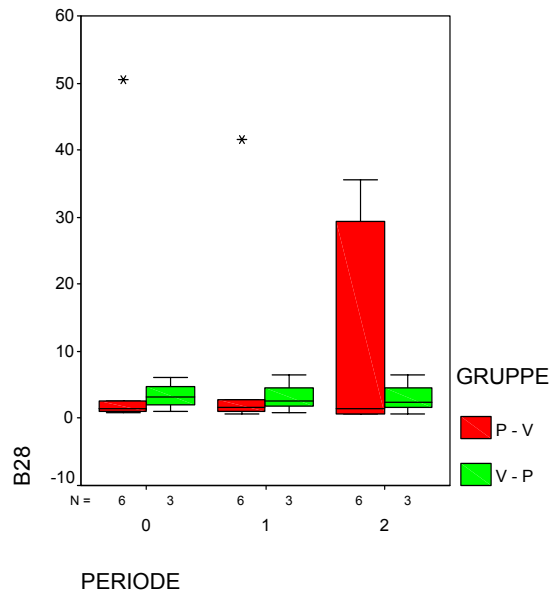
**Abbildung 28:** Werteverteilung und Verlauf der IgE-Spiegel in kU/l für Warzenbirke



**Abbildung 29:** Werteverteilung und Verlauf der IgE-Spiegel in kU/l für Hasel



**Abbildung 30:** Werteverteilung und Verlauf der IgE-Spiegel in kU/l für Schwarzerle



**Abbildung 31:** Werteverteilung und Verlauf der IgE-Spiegel in kU/l für Buche

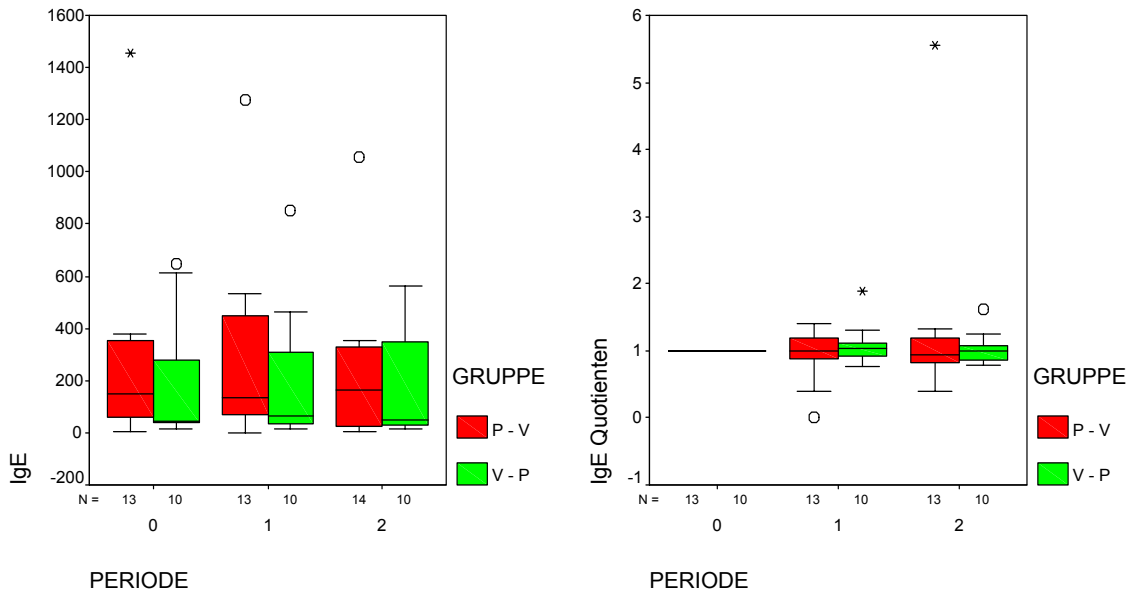
Gräsermischung: (n=10)	p- $\lambda$ : 0.936 p- $\pi$ : 0.321 p- $\delta$ : 0.548 p- $\phi$ : 0.666	Hasel: (n=11)	p- $\lambda$ : 0.410 p- $\pi$ : 0.904 p- $\delta$ : 0.860 p- $\phi$ : 0.496
Roggen: (n=11)	p- $\lambda$ : 0.627 p- $\pi$ : 0.279 p- $\delta$ : 0.513 p- $\phi$ : 0.921	Schwarzerle: (n=11)	p- $\lambda$ : 0.841 p- $\pi$ : 0.067 p- $\delta$ : 0.307 p- $\phi$ : 0.921
Warzenbirke: (n=12)	p- $\lambda$ : 0.322 p- $\pi$ : 0.806 p- $\delta$ : 0.882 p- $\phi$ : 0.282	Buche: (n=9)	p- $\lambda$ : 0.682 p- $\pi$ : 0.135 p- $\delta$ : 1.000 p- $\phi$ : 0.714

**Tabelle 4:** Patientenzahlen (n) und Ergebnisse des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests für Residual-Effekte (p- $\lambda$ ), Perioden-Effekte (p- $\pi$ ), Cross-Over-Effekte (p- $\delta$ ) und den Behandlungseffekt (p- $\phi$ ), bezogen auf die Konzentrationen der spezifischen IgE-Antikörper der Allergene in kilo-Units per liter.

Aus den Abbildungen und der Tabelle wird ersichtlich, dass sich auch für die getesteten, spezifischen IgE-Spiegel kein signifikanter Behandlungseffekt nachweisen lässt, wobei auch hier sowohl Residualeffekte (p- $\lambda$ -Minimum 0,322 bei der Warzenbirke) als auch Periodeneffekte (p- $\pi$ -Minimum 0,067 bei der Schwarzerle) und somit Cross-Over-Effekte (p- $\delta$ ) sicher ausgeschlossen werden können.

### 3.2.2 Gesamt-IgE

Da in der zugrunde gelegten Literatur nur Angaben über die Gesamt-IgE-Konzentration gemacht werden, haben wir diese zum Vergleich ebenfalls mit ausgewertet. Hier konnten die Daten aller an der Studie beteiligten Patienten in die statistische Auswertung mit einbezogen werden. Die entsprechenden Werteverteilungen und statistischen Werte werden in Abbildung 30 und der Tabelle 5 wiedergegeben.



**Abbildung 32:** Werteverteilung und Verlauf der Gesamt-IgE-Spiegel. Links: Absolute Werte in kU/l. Rechts: Verteilung der Quotienten.

Gesamt IgE-AK: (n=24)	p- $\lambda$ : 0.794 p- $\pi$ : 0.489 p- $\delta$ : 0.998 p- $\phi$ : 0.927
--------------------------	--

**Tabelle 5:** Patientenzahlen (n) und Ergebnisse des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests für Residual-Effekte (p- $\lambda$ ), Perioden-Effekte (p- $\pi$ ), Cross-Over-Effekte (p- $\delta$ ) und den Behandlungseffekt (p- $\phi$ ), bezogen auf die Konzentrationen der Gesamt-IgE-Antikörper der Allergene in kilo-Units per liter.

Wie schon in den vorherigen Auswertungen kann auch in Bezug auf die Gesamt-IgE-Konzentration kein Behandlungseffekt statistisch nachgewiesen werden.

### 3.3 Ergebniszusammenfassung

Insgesamt lässt sich sowohl für den Einfluss auf die Prick-Hauttestung als auch für die Allergene in der spezifischen IgE-Konzentration kein Behandlungseffekt zeigen. Residual-Effekte ( $p-\lambda$ ), Perioden-Effekte ( $p-\pi$ ) und somit ein die Ergebnisse beeinflussender Cross-Over-Effekt ( $p-\delta$ ) konnten bei allen drei statistischen Berechnungen anhand der erhobenen Eckdaten sicher ausgeschlossen werden, so dass davon auszugehen ist, dass in diesem Studiendesign kein Behandlungseffekt für das Cefadroxil im Sinne einer antiallergischen bzw. eine IgE-Spiegel-senkende Wirkung nachweisbar ist.

In statistischen Testen besteht bei kleinen Stichproben die Gefahr eines Fehlers 2. Art. Ein Fehler 2. Art besteht darin, eine Nullhypothese (z.B. kein Behandlungseffekt), beruhend auf falsch negativen Ergebnissen, für wahr zu halten, obwohl in Wahrheit die Alternativhypothese (doch ein Behandlungseffekt) korrekt ist. Man nennt diesen Fehler auch  $\beta$ -Fehler (Beta-Fehler) oder auch falsch negativ.

Um innerhalb unseres Studiendesigns in der statistischen Interpretation der Untersuchungsergebnisse bei der Verwendung des Wilcoxon-Mann-Whitney-Testes einen Fehler 2. Art auszuschließen dürfen nach Brunner<sup>[52]</sup> die Stichproben in einer Gruppe nicht kleiner als 7 sein. Daher haben wir uns für die statistische Auswertung nur auf die Allergene in unserem Patientenkollektiv beschränkt, auf die dieses Kriterium zutrif.

Zudem wurde in die Interpretation der statistischen Auswertung auch die Gesamt-IgE-Konzentration als Vergleichsparameter und Kontrolle mit einbezogen. Dabei konnten alle Patienten ( $n = 24$ ) miteinbezogen werden, womit die Grenze von mindestens 7 Stichproben für den Wilcoxon-Mann-Whitney-Test sicher gewährleistet ist.

Als zusätzlich angefertigte Gegenrechnung wurde für die unterschiedlichen Allergene eine statistische Unabhängigkeit für dieses Studiendesign postuliert und alle Allergene eines jeden Patienten, für die neben der positiven Prick-Testung auch erhöhte spezifische IgE-Werte ermittelt wurden, als eigenständige Stichprobe in den Wilcoxon-Mann-Whitney-Test aufgenommen ( $n = 93$ ).

Auch unter diesen Kontrollen ließ sich kein Behandlungseffekt für das Cefadroxil nachweisen. Dies bestätigte die für die Prick-Hauttestungen und für die spezifischen IgE-Konzentrationen erhobenen Statistiken und schließt einen Fehler 2. Art aus.

## 4. DISKUSSION

### 4.1 Triggerung der IgE-Synthese durch Immunmodulation infolge einer viralen oder bakteriellen Infektion

Nach den einleitend beschriebenen, viel versprechenden Forschungsergebnissen und Fallbeschreibungen erscheint es überraschend, dass in dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Studiendesign sich eine klinisch relevante oder statistisch signifikante antiallergische Wirkung von Cefadroxil nicht nachweisen lässt.

Ein Grund der scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse mag in der Tatsache liegen, dass sowohl in den klinischen Beobachtungen von Robert <sup>[8]</sup> die erhöhten IgE-Serumspiegel im Rahmen einer superinfizierten Neurodermitis erfasst wurden als auch in den beiden Fallbeschreibungen bei Tang <sup>[9]</sup> und Dubus <sup>[10]</sup> die jeweils gemessenen erhöhten IgE-Serumspiegel im Rahmen eines infektiösen Geschehens, insbesondere von Atemwegsinfektionen, auftraten. Im Gegensatz dazu wurden die in dieser Studie erhobenen Befunde (Pricktest-Veränderungen und IgE-Serumspiegel) an klinisch gesunden Probanden gemessen, die im Zeitraum der Versuchsreihe keine Infektionserkrankung durchmachten. Eine akute Infektion stellte in unserem Studiendesign ein absolutes Ausschlusskriterium dar.

In mehreren Vorarbeiten ist eine deutliche Wechselwirkung zwischen erhöhten IgE-Spiegeln und einer vermehrten Infektionsneigung beschrieben. Insbesondere bei chronischen oder chronisch rezidivierenden Atemwegsinfektionen konnten Bloom <sup>[4]</sup> und Reinert <sup>[3]</sup> einen Anstieg des spezifischen und des Gesamt-IgE feststellen. In einer späteren Arbeit zeigt Reinert <sup>[7]</sup>, dass sich bei Kindern mit wiederholten Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich in 50 Prozent der Fälle erhöhte IgE-Level nachweisen lassen. Er führt dies neben der allergischen Disposition auf zwei grundlegende Mechanismen zurück. Zum einen auf die Folgen der lokalen Wirkung von erhöhten IgE-Werten in Form der Mastzellendegranulation mit nachfolgendem Schleimhautödem und Fissuren, die die Permeabilität der Schleimhaut für Viren und Bakterien erhöht und demnach zu einer vermehrten Infektionsneigung führt. Einen weiteren Grund der erhöhten IgE-Werte sieht Reinert in der Wirkung der pathogenen Erreger selbst. Er zeigt nämlich eine Triggerung der IgE-Produktion und damit eine Vermehrung der unspezifischen IgE im Serum auf. Dies ließ sich insbesondere für Viren nachweisen, namentlich für Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza-Virus und Masern Virus. Dies betraf vorwiegend Infektionen der oberen und unteren Atemwege. Aber auch schwere, virale Superinfektionen einer atopischen

Dermatitis zeigen einen direkten Zusammenhang mit erhöhten Serum-IgE-Spiegeln auf, die Reinert auch auf eine Beeinflussung der Lymphozytenreaktion mit einer Hemmung der Produktion von bestimmten Zytokinen, insbesondere Interleukinen, zurückführt.

#### **4.1.2 Staphylococcus aureus**

Auch König<sup>[53]</sup> weist in einer Zusammenfassung der aktuellen Diskussion über die Beteiligung mikrobieller Faktoren als Stimuli oder Induktoren der Immunglobulin-Synthese auf die Veränderung der Immunglobulin -Synthese zugunsten einer vermehrten IgE-Produktion hin. Die atopische Dermatitis zeigt, wie auch Korting<sup>[5]</sup> beschrieb, eine auffällig häufige Superinfektion der Haut bei ca. 19 % der stationär behandelten Patienten. Dabei waren sowohl Viren (Herpes) als auch Bakterien (Staphylokokken, Streptokokken) oder Pilze (Candida) beteiligt. Insbesondere Staphylococcus aureus ist hier am häufigsten zu nennen. Neuber et al.<sup>[54]</sup> zeigen in ihrer Arbeit mit peripheren Blutlymphozyten von Patienten mit atopischer Dermatitis eine eindeutige Co-Stimulation von Staphylococcus aureus und IL-4, die zu einer signifikanten Stimulierung der IgE-Synthese führte, während die Immunglobulin-Synthese in der Kontrollgruppe mit gesunden, nicht allergischen Patienten unverändert blieb. Gleiches traf für die Expression von CD23 zu.

In einer späteren Arbeit beschreibt Neuber<sup>[55]</sup> zusammen mit König die differenzierte Rolle einzelner Zellwandprodukte auf die unterschiedlichen Regulationsmechanismen der Immunglobulin-Synthese. Die mikrobiellen Exoprodukte von Staphylokokken, wie Peptidoglykan, Lipoteichonsäure, Enterotoxin, „Toxic-shock“-Syndrom-Toxin verändern sowohl in An- als auch in Abwesenheit von Zytokinen die IgA- und IgE-Synthese. So ist Peptidoglykan unter der Anwesenheit von IL-4 in der Lage, an den Zellen von Patienten mit einer atopischen Dermatitis, die Freisetzung und Bildung von IgE und die Expression des niedrig affinen IgE-Rezeptors CD23 zu steigern. Zudem unterdrücken Lipoteichonsäure und Enterotoxin B gemeinsam mit IL-4 und IL-5 die IgA- und IgG-Synthese sowohl bei atopischen Patienten als auch in der gesunden Kontrollgruppe. Des weiteren können die Enterotoxine der Staphylokokken und das „Toxic-shock“-Syndrom-Toxin sich als mikrobielle Superantigene an definierte V $\beta$ -Region des T-Zellrezeptor-MHC-II-Komplexes binden und zu ausgeprägten Veränderungen des Zytokinenspektrums der CD4<sup>+</sup>-Helferzellen führen. In ihrer Gesamtheit erklären diese Prozesse die veränderte Immunglobulinantwort zugunsten einer vermehrten IgE-Synthese durch Staphylococcus aureus selbst oder durch seine Exoprodukte.

### 4.1.3 Respiratory Syncytial Virus (RSV)

Analog zu diesen Einflüssen werden auch für Viren, neben dem eigentlichen Pathomechanismus der Virusinfektion, ähnliche immunmodulierende Prozesse mit einer Veränderung der Immunglobulinantwort zugunsten des IgE beschrieben. In der bereits erwähnten Arbeit geht König<sup>[53]</sup> neben der immunmodulierenden Wirkung von *Staphylococcus aureus* auch auf den im Rahmen der Ausbildung und des Verlaufs des Asthma bronchiale bedeutsamen Respiratory Syncytial Virus (RSV) ein. Eine Exazerbation des allergischen Asthmas mit einer langandauernden Hyperreaktivität der Atemwege wird insbesondere nach viraler Infektion beobachtet. Während beim Erwachsenen neben der viralen Infektion eine Vielzahl exogener Noxen das Asthma („intrinsic asthma“) überlagert, ist im Kleinkindalter die RS-Virus-Infektion das klassische Beispiel einer viral ausgelösten schweren Atemwegsobstruktion mit Hyperreaktivität der Atemwege. RSV-spezifisches IgE wird seit Jahren als Auslösemechanismus diskutiert und konnte nach anfänglichen Schwierigkeiten in der Studie von Toms et al. <sup>[56]</sup> und letztendlich in Arbeiten von Russi <sup>[57]</sup> und anderen<sup>[58] [59] [60]</sup> nachgewiesen werden. Dakhama<sup>[61]</sup> konnte in seiner Arbeit am Tiermodell eine deutliche Verschärfung von RSV-bedingten Atemwegsinfektionen nachweisen, die mit einer vermehrten RSV-spezifischen IgE-Antikörper-Synthese korrelierten, die um den 21. Tag post-infectionem ihr Maximum erreichte.

Diese infektionsbedingte Erhöhung der Serum-IgE-Level durch RSV-Viren beschränkt sich jedoch nicht nur auf die RSV-spezifischen IgE-Antikörper, sondern erstreckt sich auch auf die Produktion von Gesamt-IgE und spezifischer IgE-Antikörper gewöhnlicher, von dem viralen Agens unabhängiger Allergene. In einer Studie von Nagayama<sup>[62]</sup> an 183 Kindern mit schweren Atemwegsinfektionen ließ sich dies sowohl für Infektionen durch RS-Viren als auch für Infektionen durch *Mycoplasma pneumoniae* nachvollziehen. Dabei zeigten die, mittels eines Enzyme-linked immunosorbent Assay's bestimmten, Gesamt-IgE-Serumkonzentrationen und die virusunabhängigen spezifischen IgE-Serumlevel in der akuten Infektions- und Krankheitsphase einen deutlichen Anstieg. In der Rekonvaleszenzphase fielen sowohl die spezifischen IgE, wie auch die Gesamt-IgE-Konzentrationen in 78 % bei den *Mycoplasma pneumoniae* infizierten und in 82 % der RS-Virus-infizierten Kinder ab. In einer späteren Untersuchung<sup>[63]</sup> konnte die Schwere der Infektion und das Auftreten asthmatischer Beschwerden bei RSV-Infektionen und *Mycoplasma pneumoniae*-Infektionen mit der Höhe der IgE-Serumlevel korreliert werden. Ausdrücklich betont Nagayama, dass sowohl die virusspezifischen als auch die virusunabhängigen Gesamt-IgE oder spezifischen IgE auf gewöhnliche Antigene (Pollen etc.) diesem Effekt unterliegen.

In Tiermodellen<sup>[64]</sup> führt eine vorausgegangene RSV-Infektion zur Vermehrung der zytotropen Antikörperantwort gegenüber einem Proteinantigen (z.B. Eialbumin) im Laufe der Sensibilisierung. Das Epithel des Respirationstraktes wird für die nachfolgende Antigen- oder Allergengabe durchlässig. Inwieweit die Infektion einen zytokininduzierenden Antikörperklassenwechsel fördert, ist nicht noch nicht eindeutig geklärt. Eine veränderte Immunantwort zugunsten erhöhter IgE-Konzentrationen bei Infektion mit RS-Viren infolge einer Inhibierung der  $\gamma$ -IFN-Synthese konnten Aberle et al.<sup>[65]</sup> bei Kindern mit schweren RSV-Infektionen im Vergleich zu Kindern mit leichteren klinischen Krankheitsmanifestationen aufzeigen. Demzufolge liegt ein verschobenes Th1/Th2-Gleichgewicht zugunsten einer TH2, und damit IL-4 und IL-5, dominierten Immunantwort<sup>[66]</sup> mit einer verminderten  $\gamma$ -IFN- und CD8+ CTL-Antwort einer schweren RSV-Infektion zugrunde<sup>[67] [68][69] [70] [71]</sup>.

Die Freisetzung von bereits gegen RSV präformierten IgE als Auslöser pathophysiologischer Abläufe wird ebenfalls diskutiert. Während die Infektion mit Influenzaviren zu einer gesteigerten Freisetzung von IFN- $\gamma$  dazu führt, das an Basophilen eine Histaminfreisetzung einleitet, ist dies bei einer RSV-Infektion nicht der Fall. An peripheren, mononukleären Zellen von Erwachsenen führt die In-vitro-Infektion von RSV zu einer Suppression von IL-12 und begünstigt somit unter Umständen eine IgE-Synthese. In Arbeiten von Freihorst<sup>[72]</sup> an, während einer induzierten RS-Virus-Infektion mit Ovalalbumin sensibilisierten Mäusen, bestätigt er diesen Ansatz und kommt zu der Schlussfolgerung dass RS-Viren als Adjuvants in der IgE-Synthese auch für andere Antigene fungieren, die unter einer RS-Virus Infektion inhaliert werden. Darin liegt seiner Schlussfolgerung, nach eine Erklärungsmöglichkeit der veränderten Immunantwort gegenüber anderen virusunabhängigen Antigenen bei Patienten mit einem viral induzierten bronchopulmonalen Infekt.

#### **4.1.4 Co-Stimulation der IgE-Synthese durch weitere Erreger**

Hinweise und Beschreibungen für derartige Co-Stimulationen in der IgE-Synthese lassen sich auch für andere Erreger, vornehmlich für virale, in der Literatur finden. Bereits in der Arbeit von Frick et al.[6] wird ein Zusammenhang zwischen Virusinfektion und der Induzierung oder Ausprägung allergischer Krankheitsbilder hergestellt. Namentlich erwähnt er neben dem schon beschriebenen Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza und das Zytomegalie Virus. In späteren Arbeiten<sup>[73]</sup> zeigt er bei Hunden einen Zusammenhang mit der IgE-Produktion und dem



Einfluss von Hepatitis Vakzinen auf. Andere virale Infektionen haben demnach ebenfalls einen Effekt auf die IgE-Immunmodulation<sup>[74]</sup>.

Auch für Epstein-Barr-Viren ließ sich an B-Lymphozyten, die aus dem Nabelschnurblut von Neugeborenen extrahiert wurden, eine Co-Stimulation mit Interleukin 4 auf die IgE-Bildung und die Expression von CD23 nachweisen<sup>[75]</sup>. Dies wird besonders verständlich, wenn man die von Hibbert<sup>[33; 37]</sup> und weiteren Autoren<sup>[76][77]</sup> beschriebene notwendige Komplexbildung im Rahmen der CD23 regulierten IgE-Synthese mit CD21 berücksichtigt. CD21 ist ein Oberflächenantigen, das auf T- und B-Lymphozyten nachgewiesen werden kann. Es fungiert als direkter Rezeptor für den C3d-Abschnitt des EBV-Virus und ist maßgeblich an der Pathogenese von EBV-Infektionen beteiligt. Über seine Bindung an den CD21 (C3d-Rezeptor, CR2, EBV-Rezeptor) aktivieren Komplementanteile B-Zellen. Über diese Verbindung kann nun auch EBV auf die Regulation der IgE-Synthese einwirken.

Eben solche Einflussmöglichkeiten beschreiben Hirashima et al.<sup>[78] [79]</sup> auch für weitere Bakterien, namentlich *Bordetella pertussis*, im Tierversuch mit Ratten. Der applizierte Impfstoff von *Bordetella pertussis* induzierte die Bildung löslicher Faktoren mit einer Affinität für das Immunglobulin E. Diese immunmodulierenden Effekte waren auch die Ursache für eine exazerbierte allergische Reaktion im Rahmen des allergischen Asthmas im Mäusemodell in Arbeiten von Ennis et al.<sup>[80]</sup>. Munoz<sup>[81]</sup> beschreibt das Pertussis-Toxin als einen der effektivsten Stimulatoren für die IgE-Produktion im Mäusemodell. Er zeigt auf, dass nicht nur die IgE-Produktion betroffen ist, sondern dass diese Wirkung auch mit einer vermehrten Expression von Fcε-Rezeptoren mit auf dem allergischen Effektorzellen einhergeht.

#### **4.1.5 Schlussfolgerung – synergistische Wirkung von Cefadroxil**

So scheint in der zweifachen Wirkung von Cefadroxil über die Reduktion der infektiösen Komponente (virale oder bakterielle Infektion bzw. Superinfektion) und der mittelbaren stimulierenden Wirkung auf die T-Suppressor-Zellen ein synergistischer, hemmender Effekt auf die IgE-Produktion vorzuliegen. Zum einen erfolgt über die Therapie der bakteriellen Infektion (entweder als zugrunde liegende Infektion oder als bakterielle Superinfektion) durch Cefadroxil eine Verbesserung der allgemeinen Abwehrlage, die dann eine Ausheilung der viralen Infektion oder Superinfektion erleichtert, und damit die IgE-triggernde Wirkung sowohl der Viren als auch der Bakterien nachlässt. Auf der anderen Seite wird die IgE-Produktion über die in der Einleitung beschriebene Stimulation der Prostaglandin-E2-Synthese und damit verbundene

Stimulation der T-Suppressor-Zellen, ergänzt durch die Hemmung der Interleukin-4 induzierten CD-23-Expression und der möglichen Stimulation der  $\gamma$ -INF-Synthese, vermindert.

Dieser synergistische Effekt fehlt in dem vorliegenden Studiendesign bei den gesunden Probanden und könnte erklären, warum hier eine IgE-senkende Wirkung von Cefadroxil nicht ausgeprägt genug ist, um klinisch in dieser Versuchsanordnung nachweisbar zu sein.

In einer Übersichtsarbeit stellt Lagrange<sup>[82]</sup> die Frage „Sind Antibiotika Immunmodulatoren?“ In der Bejahung dieser Eingangsfrage betont er die multimodale Ansatzweise von Antibiotika in ihrer Wirkung im Rahmen der Infektabwehr. Demnach spielt nicht nur die direkte Wirkung des Antibiotikums auf die pathogenen Keime eine entscheidende Rolle in der Infektabwehr, sondern sowohl die immunmodulatorische Wirkung der Erregerinfektion selbst als auch der immunmodulatorische Effekt des eingesetzten Antibiotikums auf die Abwehrreaktion des Wirtes. So verursachen die pathogenen Erreger spezifische und nicht spezifische Reaktionen des infizierten Wirtes, und damit eine Änderung in der Homeostasis verschiedener Mediatoren (z.B. Gerinnungs-, Komplement- und Entzündungsmediatoren). Damit induzieren sie, abhängig von der Anzahl der Erreger, ihrer Virulenz und des Immunstatus des Wirtes, eine mehr oder weniger ausgeprägte Veränderung der Zell- und Gewebestrukturen und deren Funktion. Neben ihrer Erregerreduktion, und somit auch eine Veränderung der Erreger bedingten immunmodulatorischen Wirkung, haben verschiedene Antibiotika auch eine eigene immunmodulatorische Komponente. Das kann zum einen einfach durch die Erregerreduktion eine Abschwächung bedeuten, zum anderen aber auch eine Verstärkung im Rahmen des massenhaften Absterbens der Erreger und damit der Freisetzung zytoplasmatischer Enzyme oder Zellwandstrukturen mit ihren unterschiedlichen Wirkungen (z.B. Fieberkrise). Doch über diese indirekte Beeinflussung der Immunreaktion des Körpers zeigen immer mehr Arbeiten, wie z.B. von Clot und Pelous<sup>[11] [12]</sup> mit den einleitend erwähnten Ergebnissen, eine direkte Wirkung auf die Synthese oder Wirkungsweise von Mediatoren auf, die an den spezifischen oder unspezifischen Abwehrmechanismen beteiligt sind. Die direkten und indirekten Einflussfaktoren stehen dabei in einer Wechselbeziehung zueinander und können dabei deutliche synergistische Effekte auf die Immunmodulation haben.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Aus den eingangs erwähnten klinischen Berichten über eine markante Immunglobulin-E-Spiegel senkende Wirkung von Cefadroxil im Zusammenhang mit der therapeutischen Cefadroxil-Applikation bei superinfizierten atopischen Krankheitsbildern lässt sich der Schluss ziehen, dass Cefadroxil über seine antibiotische Wirkung hinaus in die Regulation der Synthese des zentralen Vermittlers der allergischen Sofortreaktion, dem Immunglobulin E, eingreift. In-vitro-Untersuchungen zeigen die Einflussmechanismen über eine Stimulation der Prostaglandin E<sub>2</sub>-Synthese und damit einer vermehrten Aktivierung von T-Supressorzellen auf. Des weiteren stimuliert Cefadroxil eine vermehrte Interferon- $\gamma$ -Sekretion und hemmt die IL-4 abhängige CD23-Expression. Betrachtungen zu den verschiedenen Regulationsmechanismen der T-Zellpopulationen, des  $\gamma$ -Interferon und des niedrigaffinen IgE-Rezeptors CD23 in der IgE-Synthese machen die oben genannten klinischen und experimentellen Beobachtungen plausibel.

Dieser IgE-senkende Effekt des Cefadroxils lässt sich jedoch in unserem gewählten Studiendesign an klinisch gesunden Probanden unter einer postoperativen Antibioseprophylaxe mit Cefadroxil weder im Pricktest noch in den Messungen der IgE-Spiegel statistisch nachweisen.

Eine Betrachtung der Erkenntnisse über die immunmodulatorische Wirkung von Viren und Bakterien, die in den o. g. klinischen Beobachtungen zugrunde lagen, zeigt einen erheblichen immunmodulatorischen Einfluss im Sinne einer Stimulation der IgE-Synthese sowohl spezifischer, gegen den Erreger selbst und erregerunabhängiger Antigene, wie z.B. die in dieser Studie untersuchten Inhalationsallergene, als auch unspezifischer Immunglobuline. Besonders solide Daten liegen hier für Staphylococcus aureus und Respiratory Syncytial Virus vor. Aber auch Beschreibungen anderer Erreger, wie Parainfluenzaviren, Zytomegalie-Virus, Hepatitis-Vakzine und Bordetella pertussis, weisen auf eine derartige Co-Stimulation der IgE-Synthese hin.

Aus diesen Überlegungen heraus ergibt sich für das Cefadroxil ein synergistischer Effekt auf die Regulation der IgE-Synthese; zum einen aus der Senkung der erregerinduzierten vermehrten IgE-Synthese, einfach durch deren Reduktion, und zum anderen aus einem eigenen immunmodulatorischen Einfluss über die Stimulation von T-Supressorzellen und die Veränderung der CD23- und  $\gamma$ -INF-Expression. Dieser synergistische Effekt durch die multilaterale Immunmodulation fehlt bei klinisch gesunden Patienten ohne Infektion und lässt sich daher in unserer Studie nicht nachweisen.

Die immer mehr zu Tage tretende Erkenntnis über die immunmodulatorische Wirkung, auch anderer Antibiotika, wird in Zukunft die Erkenntnisse der eigentlichen Antibiotikawirkung über deren direkten Einfluss auf die Erreger hinaus und deren Stellung in der Behandlung von atopieassoziierten Infektionen verändern. Inwieweit sich solche synergistischen Effekte für das Cefadroxil nachweisen lassen und inwieweit sich daraus neue therapeutische Ansätze ergeben, bleibt zunächst der weiteren Forschung überlassen.

## 6. ERKLÄRUNG ZUR SELBSTSTÄNDIGKEIT

„Ich, Henrik Korinth, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Die antiallergische Wirkung von Cefadroxil und seine Beeinflussung von Prick-Hauttestungen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## **7. LEBENSLAUF**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.



## 8. LITERATUR

---

- [<sup>1</sup>] Abbildung aus: Roitt, I.M.; Brostoff, J.; Male D.K.;  
Kurzes Lehrbuch der Immunologie, 2. neubearbeitete Aufl. – Stuttgart; New York: Thieme. 1991: 19
- [<sup>2</sup>] Klein Jan A. et al.:  
Local Production and detection of (specific) IgE in nasal B-cells and plasma cells pf allergic rhinitis patients. Eur Respir J 2000 Mar; 15(3): 491-497
- [<sup>3</sup>] Reinert, P.: Immunologie Médicale 11(1985): 66
- [<sup>4</sup>] Bloom, JW ; Halonen M, Dunn AM, et al.:  
Pneumococcus-specific immunoglobulin E in cigarette smokers.  
Clin Allergy (England), Jan 1986, 16(1) p25-32
- [<sup>5</sup>] Korting, G. W. et al: Dt. Ärztebl. 84 (1987) : C200
- [<sup>6</sup>] Frick OL, German DF and Mills J.:  
Development of allergy in children in association with virus infections:  
J Allergy Clin Immunol: 1979; 64 (4): 228-241
- [<sup>7</sup>] Reinert, P. Bernaudin F, Lobut JB .et al.:  
The role of IgE in recurrent ORL infections in children.  
Pathol. Biol. (Paris 1987) 35: 1446-9
- [<sup>8</sup>] Robert, P., persönliche Mitteilung an Dr. Hoffmann, P.,  
veröffentlicht in Krankenhausarzt (1987) 60: 649
- [<sup>9</sup>] Tang, ATS ; Lau YL; Jones B ; Halpern GM; Yeung CY:  
Cefadroxil reduces th eproduction of IgE in a 3 year old asthmatic with juvenile theumatoid arthritis.  
Allergol. et Immunopathol., 21, 4 (131-135), 1993
- [<sup>10</sup>] Dubus, J-C Michel G, Garcia-Meric P.:  
Cefadroxil in hyperimmunoglobulin E syndrome.  
Arch Dis Child 2000 ; 83(2) :185
- [<sup>11</sup>] Clot, J.P; Pelous, C. ; Carrière, v. ; Dessaint, J.P. :  
Path. Biol. 1987, 35, n° 10 bis, 1457-1460
- [<sup>12</sup>] Clot, J.P.; Pelous, C.:  
Stimulation of supressior cell activity be cefadroxil. In: Szentivanyi A., Friedmann, H., Gillissen, G. (eds.):  
Antibiosis and host immunity. Plenum Medival Books Co., New york, London 1987, 237
- [<sup>13</sup>] Chaperon, E.A.; Sanders W.E.:  
Suppression of lymphocyte response by cephalosporins:  
Inf. Immunol., 19:378-384, 1978

- [14] Thang Y. H.; Ferrante A.:  
Inhibition of mitogen-induced lymphocyte response by tetracycline:  
Clin. Exp. Immunol., 35: 443-337, 1979
- [15] Pene, J. et al.;  
IgE-production by normal human lymphocytes is induced by Interleukin-4 and suppressed by interferon- $\gamma$  and  $\alpha$   
and prostaglandin E2: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 6880-6884, 1984
- [16] König, W.; Fischer, A.; König, B.; Hilger, R.; Köller, M.:  
Grundlagen und Mechanismen der allergischen Reaktion,  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1994, 5-16
- [17] Jabara et al.:  
Hydrocortisone and IL-4 induce IgE isotype switching in human b cells.:  
J. Immunol., 147: 1557-1560, 1991
- [18] Lundgren et al.:  
Interleukin 4 induces synthesis of IgE and IgG4 in human B cells:  
Eur. J. Immunol., 19: 1311-1314, 1989.
- [19] Vercelli, D. et al:  
Endogenous IL-6 plays an obligatory role in IL-4 induced human IgE synthesis:  
Eur. J. Immunol, 19: 1419-1421, 1989
- [20] Thyphornitis, G. et al.:  
IgE secretion by Epstein-Barr virus-infected purified human B-Lymphocytes is stimulated by interleukin-4 and  
suppressed by interferon- $\gamma$ : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 5580-5583, 1989
- [21] Delprete, G.F. et al.:  
IL-4 is an essential factor for IgE synthesis induced in vitro by human T cell clones and their supernatants:  
J. Immunol.; 140: 4193-4197, 1988
- [22] Vercelli, D.:  
Induction of human IgE synthesis requires interleukin-4 and T/B cell interactions involving the T cell receptor-  
CD23 complex and MHC class II antigens: J. Exp. Med., 169: 1295-1299, 1989
- [23] Spiegelberg H-L.:  
Fc receptors for IgE and interleukin-4 induced IgE and IgG secretion.:  
J. invest. Dermatol., 94: 495, 1990
- [24] Clot, J., Rousset F; Andary M.;  
Pathol. Biol. (Paris) 1990 Apr; 38(4): 307-309
- [25] König, W.; Fischer, A.; König, B.; Hilger, R.; Köller, M.:  
Grundlagen und Mechanismen der allergischen Reaktion,  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1994, 18-21

- [26] Vercelli D; Leung DYM; Jabara HH; Geha R:  
Interleukin 4 dependent induction of the IgE synthesis and CD 23 expression by the supernatants of a human T cell helper clone: *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989; 88:119-123
- [27] Saxon A; Ke Z; Bahati L; Stevens RH:  
Soluble CD 23 containing B cell supernatants induce IgE from peripheral blood B lymphocytes and constimulates with Interleukin 4 in induction of IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:333-44
- [28] Aubas P; Cosso B; Godard Ph; Michel FB; Clot J:  
Decreased suppressor cell activity of alveolar macrophages in bronchial asthma: *Am Rev Respir Des* 1984; 130:875-878
- [29] Bruynzeel-Koomen C:  
IgE on Langerhans cells – new insights into the pathogenesis of atopic dermatitis. *Dermatologica* 1986; 172(4):181-183
- [30] Fokkens WJ; Vroom TM; Rijntjes E; Mulder PGH:  
CD-1 (TG), HLA-DR expressing cells presumable Langerhans cells in nasal mucosa. *Allergy* 1989; 44:167-172
- [31] Rogala B; Rymarczyk B:  
Soluble cde 23 in allergic diseases.  
*Arch Immunol Ther Exp (Warz)* 1999; 47(4):251-255
- [32] Delespesse G; Sarfati M:  
An update on human CD23 (Fc epsilon RII). Fc epsilon RII and IgE-BFs (soluble CD23) play an essential role in the regulation of the human IgE sythesis. *Clin Exp Allergy* 1991 Jan; 21 Suppl 1: 153-161
- [33] Hibbert RG et al:  
The structure of human CD23 and ist interactions with IgE and CD21.  
*J Exp Med* 2005 Sep 19;202(6):751-760
- [34] Chretien I; Pene J Briere F; De Waal Malefijt R; Rousset F De Vries JE:  
Regulation of humen IgE synthesis. Human IgE synthesis in vitro is determined by the reciprocal antagonistic effects of interlekine 4 and interferon-gamma. *Eur J immunol* 1990 Feb;20(2):243-253
- [35] Bonnefoy JY; Shields J; Mermod JJ:  
Inhibition of human interleukin 4-induced IgE synthesis by a subset of anti-CD23/Tc epsilon RII monoclonal antibodies: *Eur J Immunol* 1990 Jan; 20(1):139-144
- [36] Challa A; Pound JD; Arimitage RJ; Gordon J:  
Epitope dependent synergism and antagonism between CD40 antibodies and sulble CD40 ligand for the regulation of CD23 expression and IgEsynthesis in human B cells. *Allergy* 1999 Jun;54(6):576-583

- [37] Hibbert RG; Teriete P; Grundy GJ; Beavil RL; Reljic R; Holers VM; Hannan JP; Sutton BJ:  
The structure of human CD23 and its interactions with IgE and CD21.  
J Exp Med 2005 Sep 19;202(6):751-60
- [38] Grosjean I, Lachaux A, Bella C, Aubry JP, Bonnefoy JY, Kaiserlian D.:  
CD23/CD21 interaction is required for presentation of soluble protein antigen by lymphoblastoid B cell lines to  
specific CD4+ T cell clones. Eur J Immunol. 1994 Dec;24(12):2982-6.
- [39] Dessaint JP, Labalette M.:  
Regulation of the production of IgE in man.  
Allerg Immunol (Paris). 1994 Sep;26(7):238-47.
- [40] Fremeaux-Bacchi V; Fischer E; Lecoanet-Henchoz S; Mani JC; Bonnefoy JY; Kazatchkine.:  
Soluble CD21 (sCD21) forms biologically active complexes with CD23: sCD21 is present in normal plasma as a  
complex with trimeric CD23 and inhibits soluble CD23-induced IgE synthesis by B cells. Int Immunol 1998  
Oct;10(10):1459-66
- [41] Defrance T., Aubry J.P., Rousset F., Vanbervliet B., Bonnefoy J.Y., Arai N., Takebe Y., Yokotat T., et al. :  
Human recombinant IL-4 induces Fcε receptors(CD 23) on normal human B lymphocytes,  
J. Exp. Med. 1987, 165, 1459-1467.
- [42] Simon D; Borelli S; Braathen LR; Simon HU:  
Peripheral blood mononuclear cells from IgE- and non-IgE-associated allergic atopic eczema/dermatitis  
syndrome (AEDS) demonstrate increased capacity of generating interleukin-13 but differ in their potential of  
synthesizing interferon-gamma.: Allergy 2002 May; 57 (5): 431-5
- [43] Ito R; Mori M; Katakura S; Kobayashi N; Naruto T; Osamura Y; Aihara Y; Yokota S:  
Selective insufficiency of IFN-gamma secretion in patients with hyper-IgE syndrome:  
Allergy 2003 April; 58 (4) 329-336
- [44] Dubus, JC; Michel G, Garcia-Meric P.:  
Cefadroxil in hyperimmunoglobulin E syndrome.  
Arch Dis Child 2000 ; 83(2) :185
- [45] Sidney Siegel:  
*Nichtparametrische statistische Methoden*. Fachbuchhandlung für Psychologie,  
Eschborn bei Frankfurt am Main, 2. Ausgabe, 1985
- [46] Lettner H.:  
Biostatistik – nichtparametrische Testverfahren / Ergänzung;  
[www.sbg.ac.at/bio/radiooeko/biost\\_wilcoxon1.pdf](http://www.sbg.ac.at/bio/radiooeko/biost_wilcoxon1.pdf)
- [47] Tukey, J. W.:  
"Box-and-Whisker Plots." §2C in Exploratory Data Analysis. Reading,  
MA: Addison-Wesley, pp. 39-43, 1977.

- [48] Rahlfs VW:  
Conventional statistics and useful statistics.  
Arzneimittelforschung 1995 Feb;45(2):205-10
- [49] Kruppenauer F:  
Boxplots-die flexible Alternative zum "Antennenbildchen".  
Klin Monatsbl Augenheilkd 2002 Aug;219(8):613-5
- [50] Kruppenauer F; Storkebaum K; Dick HB:  
Graphic representation of data resulting from measurement comparison trials in cataract and refractive surgery.  
Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2003 May-Jun;34(3):240-4
- [51] Martin Schumacher und Gabriele Schulgen:  
Methodik klinischer Studien: methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2002, ISBN 3-540-433306-6:277-289
- [52] Brunner, E.:  
Nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten , Oldenburg-Verlag München Wien  
Oldenburg, 1999, ISBN 3-486-24915-0: 101 (100-108)
- [53] König, W.; Fischer, A.; König, B.; Hilger, R.; Köller, M.:  
Grundlagen und Mechanismen der allergischen Reaktion,  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1994, 21-22
- [54] Neuber K; Stephan U; Franken J; König W  
Staphylococcus aureus modifies the cytokine-induced immunoglobulin synthesis and CD23 expression in patients with atopic dermatitis. Immunology 1991 Jun;73(2):197-204
- [55] Neuber K; König W.  
Effects of Staphylococcus aureus cell wall products (teichoic acid, peptidoglycan) and enterotoxin B on immunoglobulin (IgE, IgA, IgG) synthesis and CD23 expression in patients with atopic dermatitis.  
Immunology ; 1992 Jan;75(1):23-8
- [56] Toms GL; Quinn R; Robinson JW:  
Undetectable IgE responses after respiratory syncytial virus Infection.:  
Archives of disease in childhood, 1996 vol. 74 (2), p: 126-30
- [57] Russi JC; Delfraro A; Borhtagaray MD; Velazquez B; Garcia-Barneo B; Hortal M:  
Evaluation of immunoglobulin E-specific antibodies and viral antigens in nasopharyngeal secretions of children with respiratory syncytial virus infections.: Journal of clinical microbiology 1993; Vol. 31 (4); p: 819-23
- [58] Popow-Kraupp T; Kern G.; Binder C.:  
Detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions by enzyme-linked immunosorbent assay, indirect immunofluorescence, and virus isolation: a comparative study: J. Med. Virol. 19 (1986): p. 123-134

- [59] Popow-Kraupp T; Lakits E.; Kellner G.; Kunz C.:  
Immunoglobulin class-specific immune response to respiratory syncytial virus structural proteins in infants, children and adults: *J. Med. Virol.* 27 (1989): p. 215-233
- [60] Welliver R.; et al.:  
The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection: *N. Engl. J. Med.* 305 (1981): p. 841-846
- [61] Dakhama et al.:  
The role of virus-specific immunoglobulin E in airway hyperresponsiveness.  
*American journal of respiratory and critical care medicine* 2004, vol. 170 (9), p: 952-9
- [62] Nagayama Y; Sakurai N; Kojiamaa S; funabahi S:  
Total an spezific IgE responses in the acute and recovery phases of respiratory infections in children:  
*The Journal of Asthma* 1987, vol. 24 (3), p: 159-66
- [63] Nagayama Y; Sakurai N:  
Clinical observations on lower respiratory tract infections with special reference to serum IgE levels.:  
*Pediatric Pulmonology* 1991, Vol. 11 (1), p: 44-8
- [64] König, W.; Fischer, A.; König, B.; Hilger, R.; Köller, M.:  
Grundlagen und Mechanismen der allergischen Reaktion,  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1994, 21-22
- [65] Aberle Jh et al:  
Reduced Interferon-g-Expression in peripheral Blood Mononuclear Cells of Infants with Severe Respiratory Syncytial virus Disease: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Vol. 160, Number 4, October 1999, 1263-1268
- [66] Preston F; Beier P.L.; Pope J.H.:  
Infectious respiratory syncytial virus (RSV) effectively inhibits the proliferative T cell response to inactivated RSV in vitro: *J. Infect. Dis.* 165 (1991): p. 819-825
- [67] Lemanske Jr. R.F.:  
Does respiratory syncytial viral-induced bronchiolitis result from helper T cell Type1/Type 2 cytokine imbalance?: *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*: September 15, 2003; 168(6): 625-627
- [68] Legg J.P. et al.:  
Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchitis:  
*Am. J. Resp. Crit. Care Med.*: September 15, 2003; 168(6): 633-639
- [69] Roman M et al:  
Respiratory syncytial virus infection in Infants is associated with predominant Th-2-like response,  
*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156 (1997): p. 190-195

- [70] Hussel T. et al. :  
Th1 and Th2 cytokine induction in pulmonary T cells during infection with respiratory syncytial virus :  
*J. Gen. Virol* 77 (1996): p. 2447-2455
- [71] De Weerd W.; Twilhaar W.N.; Kimpen L.L.:  
T-cell subset analysis in peripheral blood of Children with RSV bronchilitis.:  
*Scand. J. Infect. Dis.* 30 (1998): p. 77-80
- [72] Freihorst J; Piedra PA; Okamoto Y; Ogra PL :  
Effect of respiratory syncytial virus infection on the uptake of and the immune response to other inhaled antigens: *Proceedings of the society for Experimental Biology and Medicine* 1988, Vol. 188 (2), p: 191-7
- [73] Frick OL, Brooks DL:  
Immunoglobulin E antibodies to pollens augmented in dogs by virus vaccines.  
*Am J Vet Res.* 1983 Mar;44(3):440-5.
- [74] Frick OL.:  
Effect of respiratory and other virus infections on IgE immunoregulation.  
*J Allergy Clin Immunol.* 1986 Nov;78(5 Pt 2):1013-8. Review
- [75] Peleman R; Delespesse G.:  
In vitro synthesis of human IgE by neonatal lymphocytes: enhancing effect of interferon-gamma.  
*Cell Immunol* 1990 Sep;129(2):299-309
- [76] Masilamani M; von Seydlitz E; Bastmeyer M; Illges H.:  
T cell activation induced by cross-linking CD3 and CD28 leads to silencing of Epstein-Barr virus/C3d receptor (CR2/CD21) gene and protein expression. *Immunobiology* 2002 Dec;206(5):528-36
- [77] Cooper NR, Moore MD, Nemerow GR:  
Immunobiology of CR2, the B lymphocyte receptor for Epstein-Barr virus and the C3d complement fragment.  
*Annu Rev Immunol (United States)*, 1988, 6 p85-113
- [78] Hirashima M; Yodoi J; Ishizaka K:  
Regulatory role of IgE-binding factors from rat T lymphocytes. V. formation of IgE-potentiating factor by T lymphocytes from rats treated with Bordetella pertussis vaccine. *J Immunol* 1981 Mar;126(3):838-42
- [79] Hirashima M, Yodoi J, Ishizaka K:  
Formation of IgE-binding factors by rat T lymphocytes. II. Mechanisms of selective formation of IgE-potentiating factors by treatment with Bordetella pertussis vaccine.  
*J Immunol (United States)*, Nov 1981, 127(5) p1804-10
- [80] Ennis DP; Cassidy JP; Mahon BP:  
Prior Bordetella pertussis infection modulates allergen priming and the severity of airway pathology in a murine model of allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004 Sep;34(9):1488-97

<sup>[81]</sup> Munoz JJ; Peacock MG.:

Action of pertussigen (pertussis toxin) on serum IgE and on Fc epsilon receptors on lymphocytes.  
Cell Immunol 1990 May;127(2):327-36

<sup>[82]</sup> Lagrange PH:

Are antibiotics immunomodulators?:  
Pathol Biol (Paris) 1993 Okt; 41(8 pt 2): 759-64