

Der Lymphozytentransformationstest (LTT) in der Diagnostik von Medikamentenallergien

Ulrich Weber-Mani, Werner J. Pichler

Herausforderung Arzneimittelallergie

Praktisch jedes Medikament – und nicht nur «schulmedizinische»! – kann allergische Reaktionen auslösen. Man schätzt, dass Arzneimittelallergien für 1/6 bis 1/3 aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen verantwortlich sind [1, 2]. Sie sind damit ein häufiges Problem im klinischen Alltag, wenn man bedenkt, dass bei ca. 15% aller hospitalisierten Patienten eine unerwünschte Nebenwirkung unter Pharmakotherapie auftritt [1]. Arzneimittelallergien können schwer, prolongiert oder sogar tödlich verlaufen.

Die Schwierigkeit dabei liegt in der Tatsache, dass Arzneimittelallergien keineswegs immer «allergietypische» Symptome hervorrufen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Anaphylaxie). Vielmehr können sie zahlreiche verschiedene Krankheitsbilder imitieren, die nicht an einen immunologischen Mechanismus denken lassen und so in die Irre führen: «*Drug-induced diseases can mimic practically every naturally occurring clinical disease*» [3]. Hepatitis, Nephritis, interstitielle Pneumopathien, verschiedene Hautmanifestationen, Vaskulitis mit Befall prinzipiell aller Organe inkl. zentrales und peripheres Nervensystem, Goodpasture-Syndrom und Zytopenien sind Beispiele dafür. Wegen dieser Vielgestaltigkeit dürfte nicht selten die wahre Ursache verkannt, die adäquate Therapie verpasst bzw. eine inadäquate Behandlung eingeleitet werden.

Problem Diagnostik

Bei «seltsamen» Krankheitsbildern sollte man deshalb immer an die Möglichkeit denken, dass es sich um eine immunologische (allergische) Nebenwirkung handeln könnte, und dann versuchen, die schuldige Substanz zu identifizieren. Letzteres kann schwierig sein, da es zur Diagnose einer Arzneimittelallergie keinen Goldstandard gibt. Vielmehr beruht die Diagnose auf einer Kombination verschiedener Befunde. Mehrere Instrumente stehen hierbei

zur Verfügung (Tab. 1). Die Interpretation dieser einzelnen Bausteine ist komplex und erfordert viel Erfahrung. Sie überfordert den nicht speziell geschulten Arzt. Ein Test, der die Diagnosestellung erleichtert, indem er entscheidende Hinweise gibt und möglicherweise diverse Untersuchungen erübrigt, ist deshalb wünschenswert.

Diagnostisches Prinzip des LTT

Der LTT existiert seit 1962 in mehreren Varianten und wurde für die verschiedensten Substanzen angewendet [4]. Grundsätzlich werden aus Vollblut mononukleäre Zellen via Ficoll-Gradient isoliert und dann kultiviert. Gemessen wird die Proliferation dieser Zellen nach Inkubation mit einem Allergen (= Medikament) im Vergleich zum spontanen Proliferationsverhalten (ohne Allergen). Als Positivkontrolle wird ein übliches Protein-Antigen verwendet (z.B. Tetanustoxoid, Recall-Antigen). Als Mass für die Aktivierung wird der Stimulationsindex berechnet (= SI: Wert der Kultur mit Allergen/Wert der Kultur ohne Allergen). Je nach Autor gelten Werte $>1,5$ bis >4 als positiv.

Die Resultate hinsichtlich Sensitivität und Spezifität sind sehr unterschiedlich. Bei guter Indikation (durch präzise Problembeschreibung kann der positive prädiktive Wert erhöht werden), Durchführung und Interpretation in einem spezialisierten Zentrum liegen Sensitivität/Spezifität bei bis zu 78% oder 85% [5, 6]. T-Lymphozyten nehmen bei Allergien eine Schlüsselposition ein, weil sie für die Sensibilisierung verantwortlich sind: Sie erkennen das Allergen und differenzieren sich in Gedächtniszellen und aktivierte T-Zellen. So gesehen sind alle Allergie-Typen (nach Coombs und Gell, Tabelle 2) T-Zell-vermittelt, üblicherweise wird dieser Begriff aber auf die Effektorphase bezogen. Aktivierte T-Zellen induzieren die allergische Immunantwort durch Freisetzung eines entsprechenden Zytokinmusters, wodurch verschiedene Effektorzellen (Mastzellen, Neutrophile, Basophile, Eosinophile, Plasmazellen etc.) aktiviert werden, die für das klinische Bild verantwortlich sind.

Korrespondenz:
Dr. med. Ulrich Weber-Mani
Klinik für Rheumatologie,
klinische Immunologie/Allergologie
Inselspital
CH-3010 Bern

ulrich.weber@insel.ch

Tabelle 1. Diagnostika für Arzneimittelallergien.

Diagnostikum	Vorteile	Nachteile
Anamnese	kann wertvolle Hinweise geben (zeitlicher Zusammenhang von Symptomen und Medikamenteneinnahme, Verlauf)	ungenau bei mehreren in Frage kommenden Substanzen (Polypragmasie) und länger zurückliegender Symptomatik
Klinik	kann typisch sein und hat dann einen recht guten positiven Voraussagewert	pseudoallergische Reaktionen, unspezifische Krankheitsbilder
Provokationstest	falls positiv: Beweis einer Allergie	gefährlich/unangenehm, aufwendig, relativ schlechte Sensitivität (z.B. Penicillinallergie Typ I: ca. 30%) bei fehlenden Kofaktoren
Unspezifische Aktivierungsmarker (z.B. Diff.-Blutbild, Leberwerte)	Laborkonstellationen können Hinweise geben (z.B. Bluteosinophilie, zirkulierende Immunkomplexe, pathologische Komplementanalytik), evtl. Ausschluss von Differentialdiagnosen	unspezifisch
Hauttests	positives Resultat kann als (Hinweis auf) Sensibilisierung gewertet werden	fehlende Standardisierung bei selten getesteten Substanzen, toxische Effekte, daraus resultierende Interpretationsprobleme (besonders für Nichtspezialisten), Allergie auf Substanz-Metabolite
Antikörpernachweis	gute Spezifität von spezifischen serologischen IgE	schlechte Sensitivität (u.a. wegen stark schwankender Spiegel), Allergien vom Typ II, III und IV werden nicht erfasst, klinische Relevanz ist nicht immer klar
Histologische Untersuchungen	können – besonders bei Verwendung immunhistochemischer Methoden – typische Veränderungen zeigen (z.B. CD4+ oder CD8+ T-Zell-Infiltrate, Eosinophilie)	invasive Methode (nicht immer zu rechtfertigen), «sampling error», oft unspezifischer Befund
Zelluläre In-vitro-Tests (BDT, HF, CAST)	erfassen Zytokinmuster/-freisetzung, geeignet für Soforttyp-Allergien	wenig geeignet für Allergie Typ II, III und IV

Abkürzungen: BDT = Basophilen-Degranulationstest, CAST = zellulärer Allergen-Stimulationstest, HF = Histaminfreisetzungstest

Tabelle 2. Einteilung allergischer Reaktionen nach Coombs und Gell.**Sensibilisierungsphase**

T-Lymphozyten, evtl. Antigen-präsentierende Zelle (nicht unbedingt erforderlich)

Reaktionsphase**Klinische Beispiele**

Typ I	Soforttyp, IgE-vermittelt	Anaphylaxie
Typ II	Zytotoxisch (Antikörper)	M. haemolyticus neonatorum
Typ III	Immunkomplexe (Antikörper)	Vaskulitis, Arthus-Reaktion
Typ IV	Spättyp (T-Zellen, z.B. zytotoxisch)	Nickelkontaktekzem, makulopapulöses Exanthem, akute generalisierte exanthematöse Pustulosis

Der LTT wurde für lange Zeit kontrovers beurteilt, da man annahm, dass eigentlich Medikamenten-Metabolite immunogen seien, die nicht in der Lymphozytenkultur des LTT entstehen können. Zwei Befunde widerlegen diese Annahme und führten zu einer Renaissance des Tests: Zum einen konnten medikamentenspezifische T-Zellen kloniert werden, womit bewiesen war, dass T-Zellen das Medikament über ihren Antigen-spezifischen Rezeptor (TCR) erkennen [7]. Zum anderen wurde festgestellt, dass auch nichtmetabolisierte Medikamente direkt von den T-Zellen erkannt werden können [8]. Skeptisch wurde der Test ursprünglich auch deshalb beurteilt, weil die Kausalität

zwischen T-Zell-Proliferation im LTT und dem klinischen Erscheinungsbild nur beim allergischen Kontaktekzem als gegeben angesehen wurde. Mittlerweile konnte jedoch auch bei anderen Krankheitsbildern, z.B. der akuten generalisierten exanthematösen Pustulosis (AGEP) [9, 10], eine direkt gewebsschädigende Rolle lokaler T-Zellen nachgewiesen werden.

Wertung des LTT

Mit den meisten der in Tabelle 1 genannten Diagnoseinstrumente wird versucht, eine Sensibilisierung indirekt, nämlich über die Effek-

tormechanismen, zu erfassen. Bei verschiedenen Exanthenen sind die Effektorzellen T-Lymphozyten, so dass dies häufig auch im Hauttest gelingt. Falls jedoch mit diesen Methoden keine Aktivierung von Effektorzellen nachgewiesen werden kann, benötigt man einen Test, der die Sensibilisierung der Substanz-spezifischen T-Zellen *direkt* nachweist, gewissermassen also einen Schritt zuvor ansetzt. Dies ist beim LTT der Fall. Weitere Vorteile des LTT sind, dass er für den Patienten wenig invasiv ist und – trotz der aufwändigen Analytik – im Vergleich (beispielsweise zu Epikutantestungen) sogar preiswert. Auch können viele unterschiedliche Medikamente getestet (falls die Reinsubstanz vom Hersteller zur Verfügung gestellt wird) und im Einzelfall weitergehende pathophysiologische Untersuchungen durchgeführt werden (T-Zell-Klonierung, Zytokinbestimmungen). Der Test ist um so aussagekräftiger, je mehr Erfahrungen mit den zu testenden Substanzen vorliegen. Die am häufigsten untersuchten Substanzen sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Es gibt jedoch auch Nachteile des LTT:

– Technische Probleme:

Der Test ist nicht für jedes Medikament standardisiert und erfordert grosse Erfahrung in der Durchführung. Beispielsweise ist die

Zubereitung und Menge der getesteten Substanz entscheidend für das Ergebnis.

Die Vielzahl der möglichen Auslöser verunmöglicht es, für jedes Medikament genügend Kontrollen (z.B. exponierte gesunde Individuen) zu testen.

– Sensitivität:

Sensitivität und Spezifität des LTT können aus ethischen Gründen nicht systematisch durch Provokationstests belegt werden. Ein negativer Test schliesst also eine Sensibilisierung nicht aus, auch falsch positive Resultate sind möglich, insbesondere dann, wenn wenig LTT-Erfahrung mit dem getesteten Präparat vorliegt oder die Reinsubstanz nicht erhältlich ist.

Eine Allergie gegen Medikamenten-Metabolite, die *nicht* während der Inkubation in der Zellkultur selbst entstehen (sondern beispielsweise hepatisch), werden im LTT nicht erfasst.

– Interpretationsprobleme:

Der Grenzwert (*Cut-off*) ist problematisch festzulegen: Was bedeutet eine geringe («grenzwertige») Proliferation auf ein Medikament? Die Kausalität zwischen einem positiven LTT und der Symptomatik ist – wie bei vielen anderen Testverfahren auch – nicht automatisch gegeben.

Tabelle 3. Häufig im LTT getestete Medikamente (1986-1990, modifiziert nach [12]).

Medikament	Anzahl	Anzahl SI >2 (%)
Penicillin G	455	123 (27%)
Ampicillin	446	80 (18%)
Amoxicillin	446	120 (27%)
SMX	269	62 (23%)
TMP	263	55 (21%)
Acetylsalicylsäure	263	21 (8%)
Indomethacin	199	26 (13%)
Propyphenazon	182	22 (12%)
Paracetamol	150	22 (15%)
Diclofenac	101	20 (20%)
Novaminsulfon	83	13 (16%)
Clavulansäure	82	17 (21%)
Phenazon	70	9 (13%)
Tetrazyklin	66	11 (17%)
Mefenaminsäure	60	10 (17%)
Erythromycin	54	9 (17%)
Pyrimethamin	41	7 (17%)
Naproxen	35	10 (29%)
Allobarbital	29	4 (14%)
Doxycyclin	28	4 (14%)
Amiodaron	23	6 (26%)

Diese Schwierigkeiten verdeutlichen, dass der LTT sich der Automatisierung entzieht und nur mit viel Erfahrung interpretierbar ist. Insofern ist er also keineswegs ein «guter» Test (generell standardisiert, einfach, automatisierbar, hohe Sensitivität und Spezifität), wahrscheinlich aber dennoch der zur Zeit beste im schwierigen Gebiet der Arzneimittelallergie-Diagnostik. Der Fragesteller erleichtert die Interpretation, indem er eine genaue Anamnese mit eingegrenzter Fragestellung vorlegt und Angaben zu bereits vorliegenden ergänzenden Untersuchungen macht (z.B. Hauttestresultate, biopsische Befunde).

Fallbeispiele

Fall 1: Akute generalisierte exanthematöse Pustulosis (AGEP) auf Sulfamethoxazol

Eine 29jährige, ansonsten gesunde Patientin erhielt wegen eines bronchopulmonalen Infektes ambulant über 12 Tage Cotrim® (Sulfamethoxazol + Trimethoprim) und – wegen mangelhafter Besserung – anschliessend über 10 Tage Klacid® (Clarithromycin). Etwa zwei Wochen nach Absetzen der Cotrim®-Therapie kam es zu beginnenden pustulösen Hautveränderungen, die zunächst ambulant mit Prednison (2 Tage je 100 mg) behandelt wurden. Wegen einer Generalisierung der Pustulosis und Fieberschüben erfolgte dann jedoch die

Hospitalisation in einem peripheren Spital. Mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Pyodermien und Exfoliation der Haut musste die Patientin am Folgetag auf die Verbrennungs-Intensivstation eines Universitätsspitals verlegt werden. Unter hochdosierter Kortikosteroidtherapie kam es dort zu einer raschen Erholung und Rückverlegung der Patientin neun Tage später. Der weitere Verlauf war günstig: Unter Dermatokortikoiden und Hautpflegemassnahmen kam es zu einer Restitutio ad integrum. Ein LTT zeigte eine Sensibilisierung auf Sulfamethoxazol von max. 6,7 SI.

Fall 2: Aeroogenes Kontaktekzem auf Budesonid (Strukturgruppe B)

Ein 45-jähriger Mann behandelte seine 3-jährige Tochter, die unter einer Bronchitis litt, mit dem Babyhaler-System (Pulmicort®, Bricanyl®). Er selbst war in früheren Jahren mit verschiedenen Kortikosteroiden behandelt worden (Prednisolon, Betamethason, Halcinonid) und hatte dies immer gut toleriert. Nun bemerkte er, dass es nach einigen Tagen bei ihm an luft-exponierten Hautpartien zu ekzematösen Hautveränderungen kam. Da er eine allergische Reaktion auf die genannten Inhalationspräparate vermutete, applizierte er sich selbst Pulmi-

Tabelle 4. Fallbeispiele Arzneimittelallergie.

Vor Diagnosestellung der Arzneimittelallergie wurden mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen.

Alter, m/f Indikation	Verabreichte Arzneimittel (ursächliches)	Symptome, Befunde, Verlauf	Allergologische Diagnostik	Diagnose
65, m Endokarditis	Flucloxacillin, Rifampicin, Gentamycin	Schweres Nierenversagen ab 3. Therapietag. Histo.: interstitielle Nephritis mit Eosinophilie, leichte Tubuluszündung. Alle Medikamente gestoppt, nach LTT ausser Flucloxacillin mit guter Toleranz wieder eingesetzt. Unter Prednison Regredienz der Niereninsuffizienz.	LTT: SI max. 12,4 für Flucloxacillin	Interstitielle Nephritis auf Flucloxacillin
42, m «Ohrenschmerzen»	Augmentin® (Amoxicillin, Clavulansäure), 10 d Therapie	5 Tage nach Therapieende beginnende ikterische Hepatitis. Leberbiopsie: kanalikuläre und hepato- zelluläre Cholestase mit vereinzelt Riesenzellen bei leichter portaler Fibrose	LTT: SI max. 9,5 für Amoxicillin; negativ für Clavulan- säure	Hepatopathie auf Amoxicillin
60, w Bronchopulmonaler Infekt bei Asthma bronchiale	Augmentin®	Einige Minuten nach Einnahme der ersten Tablette Dyspnoe, generalisierte Urtikaria, Bewusstseinsstrübung. Notfallmässige Hospitalisierung, iv-Therapie, rasche Erholung.	Positive Anamnese für «Penicillinallergie»; HST und spezif. IgE positiv für Penicillin G/V; LTT: SI max. 29,4 für Penicillin G; 14,9 f. Amoxicillin RS	Anaphylaktischer Schock auf Penicillin
71, w Kardiovaskulär, polymorbide «Prophylaktisch vor Zahnarztbesuch»	Ponstan® (Mefenamin- säure 500 mg)	Nach einigen Minuten Pruritus, objektivierte Rötung und Schwellung der Hände, Kaltschweissigkeit, Tachykardie, Schwindel, Synkope. Therapie mit Volumen und Ephedrin® durch Sanität, einige Stunden Überwachung im Spital, Erholung.	HST negativ; OPT negativ für ASS, Nimesulid, Paracetamol; LTT: SI max. 4,8 für Mefenaminsäure RS	Anaphylaktischer Schock auf Mefenaminsäure
17, w «Erkältungs- krankheit»	Unbekanntes Antibiotikum (Ausland, vor 7 Jahren)	Ca. nach 2. Tbl. generalisierter juckender Hautausschlag, spontane problemlose Regredienz über mehrere Tage nach Absetzen des Medikamentes	EPT positiv für Penicillin G, Clamoxyl®, Augmentin® LTT: SI max. 5,8 (Amoxicillin); 3,5 (Penicillin G RS und Clavulansäure)	MPE auf Penicillin
28, w Im Rahmen Berufs- tätigkeit (Veterinär- medizin)	Spiramycin	Ekzeme nach aeroogenem Verteilungsmuster Hand-Arm-betont) jeweils bei Substanzkontakt ((Zubereitung), positiver Kareneffekt	EPT sehr stark positiv; LTT: SI max. 126 (!). Andere Makrolide negativ	Allergisches Kontaktekzem auf Spiramycin
34, w «Nervöse Spannungszustände»	Laitan® (Cava- Cava-Präparat, Phyto- therapeutikum)	Nach 2 Monaten unter Therapie beginnende ikterische Hepatitis. Leberbiopsie: florider Parenchymschaden mit teils kanalikulärer Cholestase; gemischtzellige, deutlich aktive Portalfeldentzündung. Nach Absetzen des Medikamentes spontane Erholung.	LTT: SI max. von 13,2	Akute nekrotisierende Hepatitis auf Laitan® (Cava-Cava-Präparat [Rauschpfeffer], Phytotherapeutikum)

ASS = Acetylsalicylsäure, EPT = Epikutantest, HST = Hautscratchtest, MPE = makulopapulöses Exanthem, OPT = oraler Provokationstest, RS = Reinsubstanz, SI = Stimulationsindex, SMX = Sulfamethoxazol, TMP = Trimethoprim

cort®-Aerosol auf die Haut und induzierte damit tatsächlich einen lokalen Hautausschlag. 14 Tage später wiederholte er dies – mit identischem Ergebnis. Eine allergologische Abklärung zeigte positive Epikutantests für Budesonid und weitere Kortikosteroide derselben Strukturgruppe (Typ B; Amcinonid, Triamcinolon), während eine Sensibilisierung auf die übrigen drei Strukturgruppen (Typen A, C, D) nicht nachweisbar war. Ein LTT zeigte für Budesonid-Reinsubstanz einen max. SI von 5,1, ausserdem auch auf Betamethason-Reinsubstanz (max. 5,4). Somit war eine aerogene Kontaktallergie für Budesonid und die strukturverwandten Kortikosteroide der Gruppe B nachgewiesen.

Weitere Fallbeispiele

Siehe Tabelle 4.

Quintessenz

- Der LTT ist eine hilfreiche, aber komplexe Untersuchungsmethode in der Diagnostik von Arzneimittelallergien, weshalb die Indikation streng gestellt werden sollte. In schwierigen Fällen sollte die Indikation zuvor mit einem Spezialisten besprochen werden.
- Der LTT kann Hinweise auf eine medikamentös-allergische Genese einer Erkrankung geben, wo diese nicht primär vermutet wird.
- Sensitivität und Spezifität sind um so besser, je genauer die Anamnese und eingegrenzter die Fragestellung ist und je mehr LTT-Erfahrung mit den zu testenden Substanzen vorliegt.
- Ergänzende Untersuchungen (z.B. Hauttests, bioptische Befunde) sind hilfreich.

Praktisches Vorgehen

Wann veranlassen?

Beste Treffsicherheit wahrscheinlich 2 Wochen bis 3 Monate nach klinischer Reaktion [11], aber auch nach Jahren sind positive Befunde möglich.

Was testen?

Die verdächtigen Substanzen plus chemisch verwandte Präparate (z.B. Amoxicillin plus Ampicillin/Penicillin G/Cefazolin).

Wie verschicken?

Mindestens 20 ml heparinisiertes Vollblut sollten innerhalb von 24 h verarbeitet werden.
→ Genaue klinische Angaben und bisherige Untersuchungsbefunde mitliefern.

Wo durchführen lassen?

Nach Voranmeldung bei

Prof. Dr. A. Bircher, Labor Immunologie,
Frau M. Hofmann, Dermatologische
Universitätsklinik, 4031 Basel,
Tel. 061 265 40 84

Prof. W. J. Pichler,
Klinik für Rheumatologie und klinische
Immunologie/Allergologie, resp. Frau J. Tilch,
Tel. 031 632 35 19, Inselspital, 3010 Bern

Dr. P. Gumowski, INRAAIC, rte de Meyrin 302,
1217 Meyrin, Tel. 022 782 42 75

Literatur

- 1 Hoigné R, Schlumberger HP, Vervloet P, Zoppi M. Epidemiology of allergic drug reactions. In: Burr ML (Ed.): Epidemiology of allergic diseases. Monogr. 31. Basel:Karger; 1993. p.147–170.
- 2 Pichler WJ. Allergische und pseudoallergische Reaktionen auf Arzneimittel. In: Grundlagen der Arzneimitteltherapie. Schweizerische Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (Hrsg.). Basel:Documed; 2001.
- 3 Goldberg A. Foreword to the third edition of: Davies DM (Ed): Textbook of adverse drug reactions. Third edition, Oxford:Oxford University Press;1985.
- 4 Bircher AJ. Arzneimittelallergie und Haut. Stuttgart/New York: Thieme Verlag;1996.
- 5 Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. Clin Exp Allergy 1997;27:175–81.
- 6 Miyazawa T, Doi M, Mineshita M, Kurata T, Kitaguchi S, Furakawa N. A comparison of lymphocyte stimulation test results and challenge test results in 19 cases of antituberculous drug-induced allergy. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1993;31:920–3.
- 7 Schnyder B, Mauri-Hellweg D, Zanni M, Bettens F, Pichler WJ. Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alpha T cell clones. J Clin Invest 1997;100(1):136–41.
- 8 Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i-concept. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2002;2(4):301–5.
- 9 Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M, Yawalkar N, Zanni MP, Schnyder B, Kappeler A, von Greyerz S, Braathen LR, Pichler WJ. T cell involvement in cutaneous drug eruption. Clin Exp Allergy 2001;31:1398–408.
- 10 Schmid S, Kuechler PC, Britschgi M, Steiner UC, Yawalkar N, Limat A, Baltensperger K, Braathen L, Pichler WJ. Acute generalized exanthematous pustulosis: role of cytotoxic T cells in pustule formation. Am J Pathol 2002;161(6):2079–86.
- 11 Przybilla B, Fuchs T, Ippen H, Kalveram KJ, Kapp A, et al. Empfehlungen für die Aufklärung von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. Allergologie 1991; 14:58–60.
- 12 Pichler WJ. Der Lymphozytentransformationstest in der Diagnostik von unerwünschten Arzneimittelreaktionen. In: Merk HF (Hrsg): Allergische und pseudoallergische Arzneimittelreaktionen. Berlin: Blackwell;1993.