

**Diplomarbeit**

**Stellenwert der Placebogabe im Rahmen von  
kontrollierten Arzneimittel-Provokationstestungen**

eingereicht von

**Herwig Swoboda**

Mat.Nr.: 0212454

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ. Prof. Dr. Birger Kränke**

Ort, Datum .....

(Unterschrift)

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am .....

Unterschrift

## **Danksagungen**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ. Prof. Dr. med. Birger Kränke von der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz für seinen wissenschaftlichen Rat und seine entgegenkommende Geduld.

Dank sagen möchte ich auch Herrn Dr. med. Robert Grims.

# Zusammenfassung

## Stellenwert der Placebogabe im Rahmen von kontrollierten Arzneimittel-Provokationstestungen

### Schlagwörter:

Arzneimittel; Arzneimittelwirkung, unerwünschte; Provokationstestung; Placebo

### Kurzfassung:

Die kontrollierte Exposition mit einem Arzneimittel wird als Provokationstest bezeichnet und gilt nach wie vor als „Goldener Standard“ bei der Abklärung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Überwiegen im Rahmen einer UAW die subjektiven Symptome, werden darüber hinaus Provokationstestungen mit Placebo empfohlen. Im Folgenden wurden anhand einer retrospektiven Studie 214 systemische Arzneimittel-Provokationstestungen mit ihren Placebokontrollen verglichen. Die Arzneimitteltestungen zeigten in einem hohen Anteil fraglich-positive Resultate (25,2%) mit vorwiegend subjektiver Symptomatik. Die Häufigkeit der Reaktionen bei den Placebokontrollen stand in Korrelation zu den Ergebnissen der entsprechenden Arzneimittel-Testungen. 61,1% aller fraglich-positiven Arzneimitteltestungen zeigten auch eine Reaktion auf Placebo, bei 55,6% kam es zu einer Reproduktion der ursprünglichen Symptomatik. Positive Verumtestungen reagierten zu lediglich 25,0%, negative zu 39,6% auf Placebo. Die Ergebnisse bestätigten, dass bei Provokationstestungen ein erheblicher Teil der fraglich-positiven Testresultate auf Placeboeffekten beruht. 70,4% der placebokontrollierten fraglich-positiven Arzneimitteltestungen wurden in der abschließenden Beurteilung als negativ bewertet. Placebotestungen ermöglichen es, durch psychische Einflüsse verfälschte Testergebnisse zu identifizieren und bieten eine wertvolle Entscheidungshilfe bei der Beurteilung von fraglich-positiven Arzneimittel-Provokationstestungen.

## **Abstract**

### **Value of placebo administration in drug provocation testing**

#### **Key words:**

Drug; Adverse drug reaction; Provocation test; Placebo

#### **Summary:**

A drug provocation test is the controlled administration of a drug to a patient with a history suggesting an adverse drug reaction. It is still considered to be the “golden standard” to verify or exclude a drug hypersensitivity reaction. Placebo provocation testing is recommended in case subjective symptoms prevail. Hereafter 214 systemic drug-provocation tests were compared with their placebo controls in this retrospective study. The drug provocation tests showed a large number of questionable positive results (25.2%), due to subjective symptoms. The frequency of reactions in the placebo controls correlated with the results of the corresponding drug provocation tests. 61.1% of all questionable positive drug provocation tests reacted on placebo, in 55.6% the original symptoms were reproduced. Among the positive drug provocation tests only 25.0% showed reactions towards placebo, among the negative challenges 39.6%. These findings demonstrate, that questionable positive results of drug provocation tests to a large extent are based on placebo effects. 70.4% of former questionable positive tests were considered negative in the final evaluation. Placebo testing provides a valuable tool to detect placebo related effects and thus helps to clarify questionable positive results of drug provocation tests.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	3
Zusammenfassung .....	4
Abstract.....	5
Inhaltsverzeichnis .....	6
Glossar und Abkürzungen .....	7
1 Einleitung .....	8
1.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut .....	8
1.1.1 Epidemiologie.....	8
1.1.2 Risikofaktoren .....	9
1.1.3 Klassifikation.....	9
1.1.4 Überempfindlichkeitsreaktionen .....	11
1.1.5 Auslösende Substanzen .....	13
1.1.6 Klinisches Bild .....	14
1.1.7 Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel.....	17
1.1.7.1 Anamnese und klinische Untersuchung .....	18
1.1.7.2 Hauttests .....	19
1.1.7.3 In-vitro-Tests .....	22
1.1.7.4 Provokationstests .....	23
1.1.7.4.1 Provokationstestung mit Placebo .....	27
1.1.8 Therapie.....	28
2 Material und Methoden .....	29
2.1 Testprocedere.....	29
2.2 Placebokontrollierte Testungen .....	30
2.3 Ziel der Studie/Fragestellungen.....	32
3 Ergebnisse.....	33
3.1 Patientenkollektiv .....	33
3.2 Provokationstestungen insgesamt.....	34
3.3 Placebokontrollierte Arzneimittel-Provokationstestungen.....	36
3.3.1 Verumtestungen.....	36
3.3.2 Placebotestungen .....	38
3.3.3 Symptomatik der Placebotestungen.....	39
3.3.4 Vergleich der Verumtestungen mit ihren Placebokontrollen .....	40
3.3.5 Endbeurteilung der Verumtestungen .....	42
4 Diskussion .....	44
5 Literaturverzeichnis .....	50
6 Tabellenverzeichnis .....	52
7 Abbildungsverzeichnis .....	53
8 Curriculum Vitae .....	54

## Glossar und Abkürzungen

ACE	angiotensin converting enzyme
ADR	adverse drug reaction
DDD	defined daily dose (definierte Tagesdosis)
DDG	deutsche dermatologische Gesellschaft
EBV	Epstein-Barr-Virus
ENDA	european network for drug allergy
FcR	Fc-Rezeptor (Rezeptor spezifisch für Fc-Fragment von Immunglobulinen)
fragl. pos.	fraglich-positiv
HHV	humanes Herpesvirus
HIV	human immunodeficiency virus
HLA	human leukocyte [allo] antigen
i.v.	intravenös (Applikation)
IgE	Immunglobulin E
IVP	intravenöse Provokationstestung
mind.	mindestens
mmHg	Millimeter Quecksilber
neg.	negativ
NNR	Nebennierenrinde
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OPT	orale Provokationstestung
p.o.	peroral (Applikation)
pos.	positiv
PT	Placebotestung
RR	Blutdruck (nach Riva-Rocci)
s.c.	subkutan (Applikation)
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TEN	toxische epidermale Nekrolyse
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
VT	Verumtestung
WHO	world health organisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut

Die WHO definiert „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ (UAW), englisch „adverse drug reactions“ (ADR), als gesundheitsschädliche, unbeabsichtigte und unerwünschte Reaktionen auf ein Arzneimittel, die bei Dosierungen auftreten, die zur Prävention, Diagnose oder Behandlung einer Erkrankung üblich sind.<sup>1,2</sup>

Von einer „unerwünschten Arzneimittelwirkung“ kann erst dann gesprochen werden, wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen Pharmakotherapie und dem unerwünschten Ereignis besteht. Liegt kein kausaler Zusammenhang vor, spricht man lediglich von einem „unerwünschten Ereignis“ („adverse drug event“).<sup>3</sup>

### 1.1.1 Epidemiologie

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind von großer Bedeutung für das gesamte Gesundheitswesen. Mehr als 7% der Allgemeinbevölkerung sind von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel betroffen.<sup>2</sup>

10-25% aller hospitalisierten Patienten erleiden eine UAW.<sup>3</sup> 10-15% davon, also 1-4% aller hospitalisierten Patienten, weisen eine unerwünschte Reaktion an der Haut oder an den hautnahen Schleimhäuten auf.<sup>4</sup> Bei bis zu 5% der Patienten mit Hauterkrankungen sind die Hauterscheinungen arzneimittelinduziert.<sup>4</sup> Kutane Reaktionen zählen somit zu den häufigsten medikamentösen Nebenwirkungen.

UAW sind zudem Hauptgründe für Spitalsaufnahmen bei Anaphylaxie.<sup>2</sup> Todesfälle durch eine UAW zählen in den USA zu den 5 häufigsten Todesursachen.<sup>5</sup>

### 1.1.2 Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für die Entwicklung von kutanen UAW kommen in Frage: Individuelle Ursachen, arzneimittelbezogene Faktoren oder auch Begleiterkrankungen. Eine Atopie per se (Neurodermitis, Rhinitis, Asthma bronchiale) ist kein Risikofaktor.<sup>6</sup>

Tabelle 1: **Risikofaktoren für UAW**<sup>3,6</sup>

---

<b>Individuell</b>	Frühere Arzneimittelreaktion Pharmakogenetische Faktoren (Metabolisierungstyp) Immunogenetische Faktoren (HLA-Typ) Weibliches Geschlecht Hohes Alter (Polymedikation) Berufliche Exposition Psychische Faktoren
<b>Arzneimittelbezogen</b>	Chemische Ähnlichkeit zu Substanzen, auf die der Patient bereits sensibilisiert ist. Reaktivität des Arzneimittels Entstehung reaktiver Metabolite Applikationsart (lokal > subkutan > i.m. > i.v. > oral) Begleitmedikation (pharmakologische Interferenzen) Dosis (niedrig > hoch) Theapiedauer (kurz > lang) Therapiefrequenz (intermittierend > kontinuierlich)
<b>Begleiterkrankungen</b>	Virusinfektionen (EBV, HHV 6, HIV) Lymphoproliferative Erkrankungen Autoimmunerkrankungen Mastozytosen

---

### 1.1.3 Klassifikation

UAW weisen hinsichtlich ihrer Reaktionen bzw. Pathomechanismen eine große Heterogenität auf. Etabliert hat sich die Klassifikation unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach ihrem Reaktionstyp (siehe Tabelle 2). Nach Rawlins und Thompson werden die Klassen A und B unterschieden. Edwards und Aronson ergänzten die selten verwendeten Klassen C bis F.<sup>2</sup>

Tabelle 2: **Klassifikation der Reaktionstypen**<sup>2</sup>

<b>Reaktionstyp</b>	<b>Merkmale</b>	<b>Beispiele</b>
<b>A</b>	dosisabhängig häufig vorhersehbar  durch pharmakologische Wirkung erklärbar niedrige Mortalität	Digitalis Toxizität Sedierung durch Antihistaminika. der 1. Generation Angioödem durch ACE- Hemmer
<b>B</b> <b>(Überempfindlichkeits- Reaktionen)</b>	wenig dosisabhängig selten unvorhersehbar  nicht durch pharmakologische Wirkung erklärbar Mortalität möglich	Immunologische Reaktionen Typ I- IV ("Arzneimittelallergien")  Nicht-immunologisch- vermittelte Reaktionen ("Pseudo-allergische- Reaktionen ")
<b>C</b>	dosis-und zeitabhängig von der chemischen Struktur her voraussehbar <sup>5</sup>	NNR-Suppression durch Kortikosteroide
<b>D</b>	zeitabhängig verzögert selten	Teratogenität Kancerogenität
<b>E</b>	sehr selten nach Ende der Anwendung	Myokardischämie nach Absetzen von $\beta$ -Blockern
<b>F</b>	dosisabhängig häufig meist durch Interaktionen	Dosisreduktion von oralen Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Einnahme von Enzyminduktoren

**Typ A**-Reaktionen („Augmented reactions“= übertrieben starke Reaktion) bezeichnen vorhersehbare Wirkungen. Sie entsprechen dem Wirkprofil der Substanz. Mehr als 80% der UAW fallen in diese Kategorie.<sup>2,7</sup>

**Typ B**-Reaktionen („Bizarrr“) werden auch als **Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel** bezeichnet.

Focus dieser Arbeit sind Überempfindlichkeitsreaktionen beziehungsweise unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut.

#### **1.1.4 Überempfindlichkeitsreaktionen**

Überempfindlichkeitsreaktionen, also Reaktionen vom Typ B, repräsentieren zwar nur etwa 15% aller UAW<sup>8</sup>, sie entfalten aber im Gegensatz zu Typ A-Reaktionen, unvorhersehbare, nicht oder kaum dosisabhängige Wirkungen. Eine wesentliche Rolle spielt dabei die individuelle Disposition, nur ein kleiner Teil der Exponierten ist betroffen. Schwerwiegende UAW mit teilweise lebensbedrohlichen Komplikationen sind meist Folgen von Überempfindlichkeitsreaktionen.

Pathophysiologisch werden immunologische und nicht immunologische Reaktionen unterschieden.

##### **a) Immunologische Reaktionen**

Sie beruhen auf der Bildung spezifischer Antikörper oder sensibilisierter Lymphozyten nach einer vorhergehenden Sensibilisierungsphase.

Immunologische Überempfindlichkeitsreaktionen im pharmakologischen Bereich werden auch als „Arzneimittelallergien“ bezeichnet. Die Einteilung erfolgt gemäß den klassischen allergischen Reaktionen I-IV nach Gell und Coombs (s. Tabelle. 3).

Unter den allergischen Reaktionen treten am weitaus häufigsten die Sofortreaktionen (Typ I) und die Spätreaktionen (Typ IV) auf.

Typische Auslöser immunologischer Reaktionen (Typ I) sind der Gruppe der  $\beta$ -Lactame zugehörige Antibiotika wie Penizilline oder Cephalosporine.

siehe Tabelle 3

Tabelle 3: **Immunologische Reaktionen**<sup>2,4,6</sup>

<b>Reaktionstyp</b>	<b>Pathomechanismen</b>	<b>Beispiele</b>
<b>I</b> (Sofortreaktionen)	IgE aktiviert Mastzellen und basophile Granulozyten	Urtikaria, Anaphylaxie (Penizillin)
<b>II</b> (Zytotoxisch)	FcR-abhängige Zerstörung	Immunologisch-thrombozytopenische Purpura
<b>III</b> (Immunkomplex-Reaktionen)	Immunkomplexablagerungen	Leukozytoklastische Vaskulitis, Serumkrankheit
<b>IV</b> (Spätreaktionen)	durch antigenspezifische T-Lymphozyten vermittelt	Allergisches Kontaktekzem Makulopapulöse und bullöse Exantheme

### **b) Nicht immunologische Reaktionen**

Bei diesem Reaktionstyp kann keine immunologische Induktion mit Bildung spezifischer Antikörper oder T-Lymphozyten nachgewiesen werden.

Die klinische Symptomatik ist allerdings oft identisch mit einer allergischen Sofortreaktion. Man spricht dann von einer „pseudo-allergischen Reaktion“ bzw. „Pseudoallergie“ (im klinischen Sprachgebrauch überwiegend synonym mit dem Begriff „Intoleranzreaktion“ verwendet).

Bei starker Ausprägung, ist zur (pathophysiologischen) Abgrenzung von anaphylaktischen Typ I-Reaktionen der Ausdruck „anaphylaktoide Reaktion“ gebräuchlich.<sup>3,6</sup>

Pseudoallergische Reaktionen können bereits beim ersten Kontakt mit einer Substanz auftreten, da im Gegensatz zu allergischen Reaktionen keine vorausgehende Sensibilisierungsphase notwendig ist.<sup>6</sup>

Die Hintergründe nicht-immunologischer Reaktionen sind vielfach unklar. Pseudoallergische Reaktionen weisen die gleiche pathophysiologische Endstrecke wie allergische Reaktionen auf.<sup>6</sup>

Als beteiligte Mechanismen werden u.a. diskutiert:<sup>3,4</sup>

- Aktivierung von Komplementkomponenten durch direkte Kontaktaktivierung
- Direkte Histaminfreisetzung
- Freisetzung von Leukotrienen durch Cyclooxygenasehemmung
- Veränderungen des Kininmetabolismus
- Genetische Prädisposition

Typische Auslöser nicht-immunologischer Reaktionen sind NSAR, Röntgenkontrastmittel, Volumenexpander, Opiate, Myorelaxantien oder Lokalanästhetika.<sup>3</sup>

### 1.1.5 Auslösende Substanzen

Prinzipiell kann jedes Arzneimittel kutane Nebenwirkungen hervorrufen, doch ist das jeweilige Risiko unterschiedlich hoch.<sup>7</sup>

Tabelle 4 zeigt die häufigsten Auslöser von UAW an der Haut, geordnet nach absoluter Häufigkeit (innerhalb aller UAW), und relativer Häufigkeit (innerhalb der Exponierten).

Tabelle 4: **Auslöser von kutanen UAW**<sup>7</sup>

Rang	Absolute Häufigkeit	%	Rang	Relative Häufigkeit
1	Penizillin	27	1	Gold
2	Diuretika	18	2	Trimethoprim/Sulfonamid
3	NSAR	7	3	Trimethoprim
4	Salizylate	6	4	Cephalosporine
5	Tetrazykline	6	5	Penizillin
6	Trimethoprim/Sulfonamid	5	6	ACE-Hemmer
7	Benzodiazepine	5	7	Carbamazepin
8	β-Rezeptorenblocker	4	8	Tetrazykline
9	Gold	4	9	Allopurinol
10	Paracetamol	4	10	Phenytoin
11	Neuroleptika	3	11	NSAR
12	Trimethoprim	3	12	Salizylate
13	Cephalosporine	3	13	Antihypertensiva
14	Carbamazepin	3	14	Gilbenclamid
15	Allopurinol	2	15	Paracetamol
16	Phenytoin	2	16	Diuretika

### 1.1.6 Klinisches Bild

Die Haut ist das am häufigsten und zugleich sichtbarste betroffene Organ bei Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel.<sup>3</sup>

UAW können grundsätzlich alle Organsysteme betreffen. Primäres Zielorgan ist zumeist die Haut, da sie metabolische Aktivität mit immunologischer Kompetenz vereint.<sup>6</sup> Die Haut gilt als Signalorgan für systemische UAW und liefert Alarmzeichen für schwerwiegende Formen.

Nur wenige kutane Reaktionen sind pathognomonisch für eine Arzneimittelreaktion. Eine Ausnahme bildet z.B. das fixe Arzneimittelexanthem, von dem mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine UAW geschlossen werden kann. Bei einem Großteil anderer Hauterscheinungen kommt neben Medikamenten eine Vielzahl sonstiger Ursachen in Frage<sup>3</sup>. Trotz dieser differentialdiagnostischen Schwierigkeiten ist das klinische Bild von großer Bedeutung für Diagnostik und Therapie.

Anhand der Latenzzeit bis zum Auftreten von Symptomen kann eine klinische Einteilung in Sofort- und Spätreaktionen getroffen werden. (siehe Tabelle 5)

Dominante Erscheinungsbilder sind die klassischen makulopapulösen Exantheme (35-90%) und Sofortreaktionen wie Urtikaria und Angioödeme (6-30%), gefolgt von spezifischen Entitäten wie fixen Arzneimittelexanthemen, Vaskulitiden, photosensitiven Reaktionen und bullösen Arzneimittelexanthemen.<sup>6</sup>

Tabelle 5: **UAW Klinisches Bild**<sup>3,6,9</sup>

	<b>Sofortreaktion</b>	<b>Spätreaktion</b>
<b>Latenzzeit</b>	Sekunden bis 1 Stunde <sup>6,9</sup>	Tage bis Wochen
<b>Symptome</b>	Angioödeme Atemstillstand Bewusstseinstäubung/Verlust Bronchospasmus Dyspnoe Erbrechen Erythem Heiserkeit Herz-Kreislaufstillstand Hypotension Juckreiz Koliken Larynxödem Rhinorrhoe Schock Stuhlabgang Tachykardie Übelkeit Urtikaria Zyanose	Arzneimittelexantheme: makulös papulös makulopapulös pustulös bullös (schwer: z.B. SJS/TEN) Fixes Arzneimittelexanthem Allergisches Kontaktekzem Vielfältigste extrakutane Manifestationen möglich

Mitunter treten sogenannte „**verzögerte Reaktionen**“ auf. Sie können gleiche Symptome wie die Sofortreaktionen zeigen („IgE-Spätphasenreaktionen“), oder sich z.B. in Form von arzneimittelinduzierten Vaskulitiden äußern. Die Symptome erscheinen dann frühestens mehrere Stunden nach Einnahme entsprechender Arzneimittel.<sup>6</sup>

### **Schweregrad kutaner UAW**

Der Schweregrad ergibt sich aus den Komponenten Reaktionstyp, Ausdehnung, Lokalisation und Dauer der Nebenwirkung.<sup>3</sup>

Eine UAW fällt unter den Begriff „schwerwiegend“, wenn sie zu einer stationären Behandlung oder Verlängerung derselben führt, eine Behinderung verursacht oder einen lebensbedrohlichen bzw. tödlichen Verlauf zeigt.<sup>10</sup>

Einteilungen des Schweregrades für UAW liegen im engeren Sinn nur für anaphylaktoide Reaktionen<sup>3</sup> (= alle Reaktionen mit ausgeprägtem klinischen Bild einer klassischen Sofortreaktion) vor.

siehe Tabelle 6

Tabelle 6: Schweregrade anaphylaktoider Reaktionen<sup>3</sup>

Schweregrad	Haut	Gastrointestinaltrakt	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
<b>I</b>	Juckreiz Erythem Urtikaria Angioödem	-	-	-
<b>II</b>	Juckreiz Erythem Urtikaria Angioödem	Übelkeit Koliken	Rhinorrhoe Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie Hypotension
<b>III</b>	Juckreiz Erythem Urtikaria Angioödem	Erbrechen Stuhlabgang	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
<b>IV</b>	Juckreiz Erythem Urtikaria Angioödem	Erbrechen Stuhlabgang	Atemstillstand	Herz-Kreislauf-Stillstand

### 1.1.7 Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel

Nicht abgeklärte UAW können auf der einen Seite bei erneuter Exposition zu schwerwiegenden Reaktionen, auf der anderen Seite zur Verschreibung von weniger effizienten oder teureren Alternativtherapien führen.<sup>2</sup>

Sowohl die Unter-Diagnostizierung (wegen zu weniger gemeldeter UAW) als auch die Über-Diagnostizierung (wegen zu leichtfertigen Umgangs mit dem Begriff „Allergie“) stellen klinisch relevante Probleme dar.<sup>8</sup> Die Variabilität des klinischen Bildes, vielfach unklare Pathophysiologie sowie Einschränkungen bei den Testmethoden erschweren die eindeutige Diagnosestellung.

#### **Diagnostische Ziele:**

- Erstellen einer eindeutigen klinisch-morphologischen Diagnose (UAW versus Hautkrankheiten anderer Ätiologie)
- Klärung der Ätiologie (auslösendes Medikament)
- Vermeidung von Komplikationen
- Identifizierung eines verträglichen Alternativpräparats, insbesondere bei unbedingt therapiepflichtigen Erkrankungen<sup>11</sup>
- Ausschluss einer Kreuzreaktivität in Zusammenhang mit einer bereits bewiesenen Überempfindlichkeit<sup>9</sup>
- Vermeiden einer falschen lebenslangen „Etikettierung als Allergiker“<sup>3</sup>

**Leitlinien:** In weiterer Folge bezieht sich diese Arbeit im Wesentlichen auf die Leitlinien der **DDG**<sup>11</sup> (Deutsche Dermatologische Gesellschaft) und auf die Leitlinien der **ENDA** (European Network for Drug Allergy).<sup>9</sup>

### 1.1.7.1 Anamnese und klinische Untersuchung<sup>11</sup>

Eine ausführliche, subtile Anamnese und eine sorgfältige klinische Untersuchung sind die wichtigsten Hilfsmittel in der Akutphase einer (kutanen) UAW.

Es muss entschieden werden, ob es sich beim unerwünschten Ereignis überhaupt um eine UAW handelt bzw. welcher Reaktionstyp einer Unverträglichkeit vorliegt. Im Fall einer Unverträglichkeitsreaktion (Typ B) ist eine Indikation zur weiteren Abklärung gegeben.<sup>2</sup> Als Faustregel gilt, dass das zuletzt verordnete Medikament der wahrscheinlichste Auslöser ist.<sup>2,7</sup>

#### Allgemeine Anamnese:

Biografische Basisdaten (Geschlecht, Alter, Beruf)

Bekannte Überempfindlichkeiten

Atopische Erkrankungen, Nahrungsmittelallergie

Prädisponierende Erkrankungen

Sonstige frühere oder aktuelle Erkrankungen

Derzeitige Medikamentenanwendung

#### Angewandte Arzneimittel in zeitlichem Zusammenhang

Handelsnamen

Anwendungsform

Inhaltsstoffe (Wirk/Hilfsstoffe), Dosierung

Verträglichkeit bei früherer oder erneuter Anwendung

Eventuell Chargennummer

#### Klassifikation der klinischen Reaktion

Zeitlicher Ablauf in Bezug zur Arzneimittelanwendung

Karenzversuch<sup>4</sup>

Symptome/ diagnostische Zuordnung

Laborbefunde

Therapie und klinischer Verlauf

Ähnliche Reaktion ohne Arzneimittelanwendung

#### Umstände der Reaktion

Datum, Uhrzeit

Indikation der Arzneimittelanwendung  
Erkrankungen zum Zeitpunkt der Reaktion  
Aufenthaltort und Tätigkeit  
Nahrungsaufnahme, Alkoholkonsum

#### Klinische Untersuchung<sup>2,3</sup>

Morphe  
Verteilung  
Lokalisation  
Schleimhautstatus  
Lymphknotenstatus  
Dynamik

#### Eventuell Histologie

### **1.1.7.2 Hauttests**

Hauttests sind immunologische Testverfahren,<sup>3</sup> die angewendet werden bei allen Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symptomen allergischer Reaktionen. Der günstigste Zeitraum ist im Allgemeinen 4 Wochen bis 6 Monate nach Abklingen der Reaktion.<sup>11,12</sup>

Kommerzielle Hauttests existieren derzeit nur für manche  $\beta$ -Lactam –Antibiotika.<sup>2</sup>

In seltenen Fällen können bei Hauttests systemische, sogar lebensbedrohliche Reaktionen auftreten. Es besteht außerdem das, wenn auch sehr geringe, Risiko einer de-novo-Sensibilisierung. Permanente Überwachung und Notfallsbereitschaft muss gegeben sein.<sup>11,12</sup>

Schwere UAW in der Anamnese oder Testsubstanzen unbekannter Zusammensetzung, stellen eine Kontraindikation für Hautestungen dar.<sup>2,3,12</sup>

siehe Tabelle 7

Tabelle 7: **Keine Indikationen bzw. Kontraindikationen für Haut-Pricktest und Intradermaltest zur Abklärung einer UAW (Beispiele)<sup>12</sup>**

---

### **Arzneimittel-induzierte Autoimmunerkrankungen**

Bullöses Pemphigoid  
Pemphigus vulgaris  
Systemischer Lupus erythematoses

### **Schwere exfoliative Hautreaktionen**

Akute generalisierte exanthematische Pustulose  
UAW mit Eosinophilie und systemischen Symptomen oder  
Arzneimittel-induziertes Hypersensitivitätssyndrom  
Exfoliative Dermatitis  
Multilokuläre bullöse fixe Arzneimittelexantheme  
Stevens-Johnson-Syndrom  
Toxische epidermale Nekrolyse

### **Schwere vaskulitische Syndrome**

---



Abbildung 1: **Erythema exsudativum multiforme majus auf Carbamazepin (Tegretol<sup>®</sup>)**

#### **Kontraindikation für Provokationstestung**

(Foto: Mit freundlicher Genehmigung von Univ. Prof. Dr. med. Birger Kränke, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz)

Tabelle 8: **Hauttests**<sup>3,12</sup>

Testverfahren	Abzuklärende Reaktion bzw. Reaktionstyp
<b>Pricktest</b>	Allergische Reaktionen Typ I
<b>Intradermaltest</b>	Allergische Reaktionen Typ I (bei Früh-Ablesung) Verzögerte, nicht IgE-vermittelte Reaktionen (bei Spät-Ablesung)
<b>Epikutantest</b>	Allergische Reaktionen Typ IV Spezielle Fragestellungen (z.B. irritative Sofortreaktionen, fixe Arzneimittlexantheme, photosensitive Reaktionen)

Die Ablesung der Testreaktion erfolgt nach 20 Minuten (Sofortreaktion), gegebenenfalls nach 6-8 Stunden (verzögerte Reaktionen), nach 24-48 Stunden, sowie bei Epikutantests immer auch nach 72 Stunden oder darüber hinaus (Spätreaktion).<sup>11</sup>



Abbildung 2: **Epikutantest auf Clindamycin bei klein-makulösem Arzneimittlexanthem unter Dalacin®-Therapie**

(Foto: Mit freundlicher Genehmigung von Univ. Prof. Dr. med. Birger Kränke, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz)

Hauttests erlauben nur bei einigen allergischen Reaktionen, in Zusammenschau mit der Anamnese, die definitive Diagnose einer Überempfindlichkeit (z.B. bei  $\beta$ -Lactam-Antibiotikaallergie), in allen anderen Fällen sind weitere Untersuchungen (in-vitro-Tests, Provokationstests) nötig.<sup>11</sup>

### 1.1.7.3 In-vitro-Tests<sup>11</sup>

#### In-vitro-Tests von Arzneistoffen

Evaluierte, standardisierte in-vitro-Verfahren existieren derzeit nur für wenige Arzneistoffe (vor allem  $\beta$ -Lactam-Antibiotika → RAST zum Nachweis von spezifischem IgE), und dienen hierbei vor allem der Abklärung Typ-I-allergischer Reaktionen.

Andere immunologische Labormethoden (z.B. Basophilen-Histaminfreisetzungstest, Basophilen-Aktivierungstest, Leukotrienfreisetzungstest, Lymphozytentransformationstest) sind nur in bestimmten ausgewählten Fällen für klinische Diagnostik anwendbar. Eine Interpretation der Ergebnisse von in-vitro-Tests ist nur in Verbindung mit Anamnese und in vivo-Tests möglich.

Ein sicherer Nachweis oder Ausschluss einer Arzneimittelüberempfindlichkeit allein auf der Basis von in-vitro-Tests ist nicht möglich.

#### Andere in-vitro-Untersuchungen:

- Bestimmung arzneimittelmetabolisierender Enzyme bei metabolischen Störungen, die mit einer Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Arzneimitteln einhergehen (z.B. Glukose 6-Phosphat-Dehydrogenase).
- Pharmakogenetische Untersuchungen (z. B. Azetylierungsstatus bei Sulfonamid-Allergie).
- Unspezifische Laboruntersuchungen/Routinelabor (Differentialblutbild, Tryptase, gesamt IgE, Transaminasen...)

#### 1.1.7.4 Provokationstests

Als Provokationstest wird die kontrollierte (Re)Exposition mit einem Arzneimittel bezeichnet.<sup>3,13</sup> Es handelt sich dabei um eine zuverlässige Testmethode, die aber mit Risiken für den Patienten verbunden ist.<sup>4,13</sup> Bei entsprechender arzneibedingter Vorerkrankung kann es bereits nach einer geringen Testdosis zu anaphylaktischem Schock, Thrombozytensturz oder zu einer TEN kommen.<sup>4,13</sup>

##### Indikationen

Provokationstests sind dann indiziert, wenn der Auslöser der Arzneimittelüberempfindlichkeit weder durch Anamnese, klinische Untersuchung, (ev. Histologie), Hauttests oder in-vitro-Untersuchungen eindeutig bestimmt werden kann. Dies ist häufig der Fall.<sup>9,11</sup>

Der Patient muss vom Resultat der Testung profitieren, in zweiter Linie kann das Ergebnis auch für andere Patienten von Bedeutung sein.<sup>3</sup>

##### Kontraindikationen

Bei Provokationstestungen ist mit potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen zu rechnen. Eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung ist in jedem Fall erforderlich.<sup>11,13</sup>

Kontraindikationen für Provokationstestungen:<sup>11,13</sup>

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Nicht sicher beherrschbare Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. schweres Asthma, Agranulozytose, toxische epidermale Nekrolyse, Hepathopathie)
- Grundkrankheiten (z.B. schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen, Hepathopathie, Nephropathie)
- Beeinflussende Komedikation (z.B. ACE-Hemmer können allergische Reaktionen vom Soforttyp aggravieren, Antihistaminika und Glukokotikosteroide können eine Reaktion abschwächen,  $\beta$ -Blocker bei einer eventuell notwendigen Therapie einer schweren Testreaktion zu Komplikationen führen.<sup>3</sup>)
- Unzureichende Compliance bzw. mangelndes Verständnis des Patienten<sup>11</sup>

### Allgemeine Maßnahmen

- Provokationstestungen sind spezialisierten Zentren vorbehalten
- Permanente Überwachung und Notfallsbereitschaft, auch nach der letzten Testdosis, muss gegeben sein
- Lückenlose Erfassung und gegebenenfalls Objektivierung aller im Rahmen der Testung auftretenden Symptome
- Ausreichendes Intervall zu antiallergischer Medikation
- Dokumentation vorhandener Hautveränderungen anderer Ursache
- Günstigster Zeitpunkt 4 Wochen bis 6 Monate nach Abklingen der Reaktion<sup>11</sup> (mindestens 5 Eliminations-Halbwertszeiten abwarten<sup>3,9</sup>)
- Detaillierte Aufklärung des Patienten über Testablauf
- Eine schriftliche Einverständniserklärung sollte vorliegen

## **Testmethoden**

### **1) Oraler Provokationstest (OPT)**

Bei der Klärung systemischer Reaktionen sind, soweit möglich, zunächst orale Provokationstestungen zu bevorzugen, auch wenn die ursprüngliche Auslösung auf anderem Wege erfolgte.<sup>11</sup> Der Grund dafür ist die langsamere Absorption der Testsubstanz auf oralem Weg, was eine rechtzeitige Therapie der UAW, verglichen mit parenteraler Gabe (i.v., i.m., s.c.), erlaubt.<sup>9</sup>

### **2) Intravenöser Provokationstest (IVP)**

Diese Testmethode ist aufgrund des Risikos nur unter strengster Indikationsstellung, bei ausschließlich intravenös applizierbaren Medikamenten oder essentiellen Diagnostika angezeigt<sup>3</sup> (z.B. zur Identifizierung von Hochrisikopatienten bei Röntgenkontrastmittel-Unverträglichkeit).

### **3) Subkutaner Provokationstest**

Dieser Test eignet sich vor allem zur Verträglichkeitsprüfung von Lokalanästhetika, Heparinen oder Insulinen.

### **4) Topische Provokationstests**

In erster Linie werden topische Provokationstests bei Verdacht auf allergische Reaktionen vom Spättyp eingesetzt. Entweder auf gesunder Haut, als „repeated open application test“ (ROAT) oder auf ehemals betroffenen Hautarealen als „Epikutantest in loco“, z.B. bei fixem Arzneimittelexanthem.

## Testsubstanzen

Grundsätzlich kann eine Provokationstestung durchgeführt werden mit:

- dem vermuteten Auslöser der UAW
- einer zum Auslöser möglicherweise kreuzreaktiven Substanz
- einem Ausweichpräparat
- mit Placebo (placebokontrollierte Provokationstestung)

Typischerweise werden für Testzwecke handelsübliche Präparate verwendet.<sup>9</sup> Für bestimmte Fragestellungen kann es notwendig sein, die Inhaltsstoffe separat zu testen. UAW können sowohl durch die Wirkstoffe, als auch durch die Hilfsstoffe eines handelsüblichen Präparates verursacht sein.

## Testablauf

Die Testdosis wird aufgrund des Schweregrades der Reaktion, des Typs des Medikaments und der erwarteten Latenz gewählt.<sup>3</sup> In steigender Dosierung wird die Testsubstanz solange verabreicht, bis objektivierbare Symptome auftreten.

Zeigen sich keine objektivierbaren Symptome, kann die Testung bis zur anamnestisch angewandten Dosis, bis 100% der üblichen Dosis, oder sogar bis zur definierten Tagesdosis (DDD) fortgesetzt werden.

Die Applikationsintervalle sind abhängig vom erwarteten Reaktionsmechanismus und reichen von 30 Minuten (Sofortreaktion) bis zu einigen Tagen (Spätreaktion).<sup>11</sup>

Provokationstestungen sollten einfach-blind, in bestimmten Situationen, sogar doppel-blind durchgeführt werden.<sup>9</sup>

Nach Gabe der letzten Testdosis ist ein entsprechendes Sicherheitsintervall, abhängig vom erwarteten Reaktionstyp, einzuhalten.

### Bewertung:

Das Testergebnis einer Provokationstestung kann als positiv bezeichnet werden, wenn die ursprünglichen Symptome der UAW reproduziert werden<sup>9</sup> (im Normalfall reagiert der Patient aufgrund der geringeren Gesamtdosis aber schwächer).<sup>2</sup>

Ein positives Testergebnis spricht lediglich für einen Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und UAW, ohne Aussage über die Pathophysiologie der Reaktion.

Das Testresultat wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst und gilt nur für den Zeitpunkt der Provokationstestung. Ein negativer Provokationstest schließt eine Überempfindlichkeit nicht mit Sicherheit aus, und es kann eine mögliche zukünftige Neusensibilisierung nicht ausgeschlossen werden.

#### ***1.1.7.4.1 Provokationstestung mit Placebo***

Als Placebotestung wird die Provokation mit einer inerten Testsubstanz (z.B. Lactose-Kapsel, Leerkapsel, physiologische Kochsalzlösung intravenös), unter einfach- oder sogar doppelt-blinden Bedingungen bezeichnet.

Placebokontrollierte Testungen sind dort unentbehrlich, wo subjektive Symptome dominieren bzw. der Verdacht auf eine hauptsächlich psychische Ursache der Beschwerden besteht (auch und besonders bei unklarer oder widersprüchlicher Anamnese). Treten bei der Verabreichung von Placebo Symptome auf, kann ein „reverser Placebo-Provokationstest“ angeschlossen werden. Hierbei wird der Patient mit Placebo unter der Deklaration Verum und daraufhin mit Verum unter der Etikette Placebo provoziert.<sup>3,9,11</sup>

### 1.1.8 Therapie

Die Therapie von unerwünschten Arzneimittelwirkungen orientiert sich am klinischen Bild und dessen Ausprägung.<sup>6</sup> Bei schwerwiegenden Formen sollten die verdächtigen Arzneimittel unverzüglich abgesetzt werden.<sup>3,7</sup>

Besteht für die verdächtigen Substanzen eine vitale Indikation, ist zu versuchen, die Therapie auf ein nicht kreuzreagierendes Präparat umzustellen.<sup>6</sup> Liegen keine lebensbedrohlichen Symptome vor, kann die Weiterführung der Pharmakotherapie, allenfalls unter Reduktion der Dosis, sinnvoll und gerechtfertigt sein (z.B. bei der Therapie HIV-Infizierter mit Sulfonamiden).<sup>3,6</sup>

Bei Sofortreaktionen erfolgt die weitere Therapie stadiengerecht, entsprechend den Richtlinien der Notfallmedizin (u.a. Antihistaminika, Kortikosteroide, Volumen, Katecholamine, O<sub>2</sub>, Monitoring, ev. Intubation).

Spätreaktionen wie Exantheme werden je nach klinischem Stadium mit topischen oder systemischen Kortikosteroiden behandelt. Ein begleitender Juckreiz kann mit systemischen Antihistaminika therapiert werden.

Bei schwerwiegenden blasenbildenden Formen wie z.B. Stevens-Johnson-Syndrom oder TEN, müssen die Patienten wie Verbrennungsoffer versorgt werden.<sup>1</sup>

An erster Stelle der Therapie steht die Identifizierung und Meidung der Auslöser sowie die Evaluierung von Behandlungsalternativen, um zukünftige UAW zu vermeiden. In ausgewählten Fällen besteht die Möglichkeit einer spezifischen Immuntherapie nach dem Prinzip der Hapteninhibition (z.B. bei Dextran-Unverträglichkeit) oder als Hyposensibilisierung.<sup>3,6</sup>

Schließlich erhält der Patient einen Allergiepass über die nicht vertragenen Substanzen/Präparate, den Reaktionstyp, mögliche Kreuzreaktionen, alternative Arzneimittel und Pharmakoprophylaxe von UAW mit Hinweis auf die jeweils vertragenen Dosierungen.<sup>11</sup>

## **2 Material und Methoden**

In der vorliegenden monozentrischen Untersuchung wurden insgesamt 1982 kontrollierte Arzneimittel-Provokationstestungen an 781 Patienten, durchgeführt im Zeitraum von 05.06.2000 bis 05.06.2005 an der allergologischen Einheit der Grazer Universitäts-Hautklinik, retrospektiv erfasst.

Als Datenquellen für die Auswertung dienten Arztbriefe, Wochenpläne und das elektronische Dokumentationssystem openMEDOCS.

Alle Testungen waren zur Abklärung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung erfolgt.

### **2.1 Testprocedere**

Nach exakter Anamneseerhebung (Personaldata, Alter, Geschlecht, Symptome, eingenommene Arzneimittel, Vorerkrankungen, Kontraindikationen...) wurde jeder Patient ausführlich über den Testablauf aufgeklärt und unterschrieb eine Einverständniserklärung. Die Symptome mussten zum Testzeitpunkt vollständig abgeklungen und ein ausreichender Abstand zu beeinflussender Medikation (Antihistaminika, ACE-Hemmer...) gegeben sein. Jede Testung stand unter Aufsicht speziell geschulten ärztlichen Personals, Notfallsbereitschaft war permanent gegeben.

Nach festgelegtem Schema unter einfach-blinden Bedingungen wurde der verdächtige Arzneistoff in aufsteigender Dosis so lange verabreicht, bis objektivierbare Symptome auftraten bzw. bis die Enddosis erreicht war (Therapeutische Dosis, oder Definierte Tägliche Dosis).

## **2.2 Placebokontrollierte Testungen**

In ausgewählten Fällen (subjektive, unklare Symptomatik während der Testung, unklare Anamnese...) erfolgte eine Provokationstestung mit Placebo als Testsubstanz.

Auf diese Testungen wurde im Rahmen der Studie besonderes Augenmerk gelegt.

Die „placebokontrollierte Arzneimittel-Provokationstestung“ setzte sich aus zwei Teilen zusammen:

- 1.) Einer Arzneimittel-Provokationstestung mit Original oder Alternativsubstanz (Verumtestung)
- 2.) Einer oder mehrerer Placebo-Provokationstestungen (Placebokontrollen) mit einer inerten Testsubstanz (z.B. Leerkapsel, Lactose-Kapsel, physiologische Kochsalzlösung intravenös)

Erfolgten während eines ununterbrochen ambulanten oder stationären Testaufenthalts eines Patienten eine oder mehrere Placebotestungen, so wurden alle übrigen während des Aufenthalts mit Arzneimitteln durchgeführten Testungen als „placebokontrolliert“ geführt.

Alle während der Testung und in einem Beobachtungs-Zeitraum nach Testende auftretenden Symptome wurden gewissenhaft dokumentiert und gegebenenfalls objektiviert (körperliche Untersuchung, RR-Messung, Peak Flow-Messung, Monitorisierung...).

Bei mit „negativ“ beurteilten Testungen traten keinerlei Symptome im Zusammenhang mit der Testung auf.

Ein Testergebnis galt als „positiv“, wenn in kausalem Zusammenhang mit der verabreichten Testsubstanz eindeutig objektivierbare Symptome auftraten.

Ein „fraglich-positives“ Testergebnis kam zustande, wenn im Zuge der Testung ausschließlich subjektive Symptome oder objektivierbare Symptome von sehr geringer oder zweifelhafter Ausprägung auftraten, bzw. wenn kein kausaler Zusammenhang mit der Testsubstanz erkennbar war.

Nach Abschluss der Testungen wurde im Rahmen einer Endbeurteilung unter Zusammenschau von Testergebnis, Placebotestung, Vorbefunden oder gegebenenfalls einer 2. Verumtestung über Ausschluss, Bestätigung oder den weiterhin fraglichen Status der Arzneimittelunverträglichkeit entschieden.

## **2.3 Ziel der Studie/Fragestellungen**

Über den Stellenwert der Placebogabe im Rahmen von kontrollierten Arzneimittel-  
Provokationstestungen existieren vergleichsweise wenige Publikationen.

Ziel dieser Studie war es, placebokontrollierte Arzneimitteltestungen zu analysieren und  
Erkenntnisse über folgende Fragestellungen zu gewinnen:

- Wann und zu welchem Zweck wurde Placebo verabreicht?
- Welche Resultate ergaben die Verumtestungen?
- Welche Resultate ergaben die zugehörigen Placebokontrollen?
- Welche Symptome traten nach Placebogabe auf?
- Wurde die Symptomatik der Verumtestungen in den Placebokontrollen reproduziert?
- Gab es geschlechtsspezifische Unterschiede?
- Wie verhielten sich die Placebokontrollen zu den fraglich-positiven Verumtestungen?
- Wie kamen die Endbeurteilungen der Verumtestungen zustande?
- Beeinflussten Placebotestungen die Endbeurteilung der Verumtestungen?
- Hatten die Placebotestungen für die Diagnose eine Bedeutung?
- Wo liegen die Grenzen der Testmethode „Placebotestung“?

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

In die Studie aufgenommen wurden 781 Patienten, die sich insgesamt 1982 kontrollierten Arzneimittel-Provokationstestungen unterzogen hatten. Es ergab sich damit eine durchschnittliche Anzahl von 2,5 Testungen pro Patient.

Weibliche Patienten überwogen mit einer Anzahl von 554 Patienten (71,0%). Das Alter der Patienten zum Testzeitpunkt lag zwischen 9 und 85 Jahren. 653 Patienten (83,6%) fielen in die Altersgruppe 18-65 Jahre.

siehe Tabelle 9

Tabelle 9: **Patientenkollektiv**

	<b>Anzahl</b>
<b>Patienten<sup>a</sup> gesamt</b>	781 (100%)
männlich	227 (29,0%)
weiblich	554 (71,0%)
Alter ≤18 Jahre	30 (3,8%)
Alter 18-65 Jahre	653 (83,6%)
Alter ≥65 Jahre	98 (12,6%)
<b>Provokationstestungen gesamt</b>	1982 (100%)
an männlichen Patienten	551 (27,8%)
an weiblichen Patienten	1431 (72,2%)
an Patienten ≤ 18 Jahre	96 (4,8%)
an Patienten 18-65 Jahre	1661 (83,8%)
an Patienten ≥65 Jahre	225 (11,4%)

---

<sup>a</sup> Patient“ ist hier gleichbedeutend mit „Testaufenthalt“. Bei erneuter Testung der selben Person zu einem späteren Zeitpunkt wurde diese als neuer Patient geführt.

### **3.2 Provokationstestungen insgesamt**

Von den 1982 registrierten Provokationstestungen erbrachten 1752 (88,4%) ein negatives, 97 (4,9%) ein positives, und 133 (6,7 %) ein fraglich-positives Testergebnis.

1927 (97,2%) waren oral, 55 (2,8%) intravenös durchgeführt worden.

1431 Testungen (72,2%) wurden an weiblichen Patienten durchgeführt, 551 (27,8%) an männlichen. Der Anteil an fraglich-positiven Testergebnissen betrug in der weiblichen Gruppe (7,7%) bei den männlichen Patienten (4,2%).

Eine Unverträglichkeit von Analgetika/NSAR wurde mit 1167 Testungen (58,9% aller Testungen) am häufigsten abgeklärt, gefolgt von Antibiotika mit 627 Testungen (31,6%). Analgetika/NSAR-Provokationen waren in 62 Testungen (5,3%) positiv und in 65 (5,6%) fraglich-positiv, Antibiotika in 19 Testungen (3,1%) positiv und in 31 (4,9%) fraglich-positiv.

862 Testungen wurden mit Originalsubstanzen (diejenigen Substanzen, die anamnestisch für die Beschwerden verantwortlich waren) durchgeführt. 999 Testungen entfielen auf Alternativsubstanzen bzw. Ausweichpräparate.

Der Anteil positiver Testresultate betrug in der Gruppe der Originalsubstanzen (6,4%), bei Testungen mit Alternativsubstanzen (3,1%). Fraglich-positive Ergebnisse erbrachten Testungen mit Originalsubstanzen in 5,2%, mit Alternativsubstanzen in 5,6%

In 121 Testungen (6,1%) wurde Placebo als Testsubstanz eingesetzt. (s. Kapitel 3.3.2)

siehe Tabelle 10

Tabelle 10: **Provokationstestungen insgesamt**

	<b>Testergebnis negativ (%)</b>	<b>Testergebnis positiv (%)</b>	<b>Testergebnis fraglich-positiv (%)</b>	<b>Summe (100%)</b>
<b>Provokationstestungen gesamt</b>	1752 (88,4)	97 (4,9)	133 (6,7)	1982
<b>Testungsart</b>				
Orale Provokationstestungen	1590 (88,3)	95 (4,9)	131 (6,8)	1927
Intravenöse Provokationstestungen	51 (92,8)	2 (3,6)	2 (3,6)	55
<b>Geschlecht</b>				
Testungen an weiblichen Patienten	1252 (87,5)	69 (4,8)	110 (7,7)	1431
Testungen an männlichen Patienten	500 (90,7)	28 (5,1)	23 (4,2)	551
<b>Testsubstanzen</b>				
Analgetika/NSAR	1040 (89,1)	62 (5,3)	65 (5,6)	1167
Paracetamol	272 (92,2)	7 (2,4)	16 (5,4)	295
ASS	225 (87,9)	20 (7,8)	11 (4,3)	256
Mefenaminsäure	185 (87,3)	15 (7,1)	12 (5,6)	212
Diclofenac	138 (92,0)	6 (4,0)	6 (4,0)	150
Meloxicam	106 (88,3)	2 (1,7)	12 (10,0)	120
Andere	114 (85,1)	12 (9,0)	8 (11,8)	134
Antibiotika	577 (92,0)	19 (3,1)	31 (4,9)	627
β-Lactame	515 (92,1)	15 (2,7)	29 (5,2)	559
Macrolide	32 (97,0)	0 (0)	1 (3,0)	33
Andere	30 (85,7)	4 (11,4)	1 (2,9)	35
<b>Placebo</b>	<b>78 (64,5)</b>	<b>11 (9,1)</b>	<b>32 (26,4)</b>	<b>121</b>
Diverse	57 (85,0)	5 (7,5)	5 (7,5)	67
<b>Original/Alternativsubstanz</b>				
Testungen mit Originalsubstanz	762 (88,4)	55 (6,4)	45 (5,2)	862
Testungen mit Alternativsubstanz	912 (91,3)	31 (3,1)	56 (5,6)	999

### **3.3 Placebokontrollierte Arzneimittel-Provokationstestungen**

Von den 335 Testungen (16,9% aller Provokationstestungen) wurden 214 mit Arzneistoffen (Verumtestungen) und 121 Kontrolltestungen mit Placebo als Testsubstanz (Placebotestungen) durchgeführt.

#### **3.3.1 Verumtestungen**

Die 214 Verumtestungen ergaben einen hohen Anteil fraglich-positiver Resultate (54=25,2%). 16 Testungen waren eindeutig positiv (7,5%).

192 (89,7 %) der Testungen wurden an weiblichen, 22 (10,3 %) an männlichen Patienten vorgenommen.

48 (25,0%) der Testungen an weiblichen Patienten waren fraglich-positiv, 14 (7,3%) positiv. Unter den Testungen an männlichen Patienten waren 6 (27,3 %) fraglich-positiv, 2 (9,1 %) positiv.

Analgetika/NSAR stellten die Testsubstanz in 149 Testungen (69,6% aller Verumtestungen), 12 (8,1%) davon waren positiv und 37 (24,8%) fraglich-positiv.

Antibiotika wurden in 55 Testungen (25,7% aller Verumtestungen) verabreicht, mit positivem Ergebnis in 2 Testungen (3,5%) und fraglich-positivem in 14 (25,5%).

Testungen mit Original-oder Alternativsubstanzen zeigten hinsichtlich des Anteils fraglich-positiver (25,4% bei Originalsubstanzen, 25,0% bei Alternativsubstanzen) und positiver Resultate (7,1/ 8,0%) ähnliche Ergebnisse.

siehe Tabelle 11

Tabelle 11: **Placebokontrollierte Verumtestungen** (Testsubstanz: Original-oder Alternativ-Substanz)

	<b>Testergebnis negativ (%)</b>	<b>Testergebnis positiv (%)</b>	<b>Testergebnis fraglich-positiv (%)</b>	<b>Summe (100%)</b>
<b>Placebo-kontrollierte Verum-Testungen gesamt</b>	144 (67,3)	16 (7,5)	54 (25,2)	214
<b>Testungsart</b>				
Orale Provokationstestungen	139 (66,8)	16 (7,7)	53 (25,5)	208
Intravenöse Provokationstestungen	5 (83,3)	0 (0)	1 (16,7)	6
<b>Geschlecht</b>				
Testungen an weiblichen Patienten	130 (67,7)	14 (7,3)	48 (25,0)	192
Testungen an männlichen Patienten	14 (63,6)	2 (9,1)	6 (27,3)	22
<b>Testsubstanzen</b>				
Analgetika/NSAR	100 (67,1)	12 (8,1)	37 (24,8)	149
Paracetamol	28 (73,7)	1 (2,6)	9 (23,7)	38
ASS	19 (61,3)	4 (12,9)	8 (25,8)	31
Mefenaminsäure	16 (72,7)	1 (4,6)	5 (22,7)	22
Diclofenac	17 (89,4)	1 (5,3)	1 (5,3)	19
Meloxicam	9 (47,4)	1 (5,2)	9 (47,4)	19
Andere	11 (55,0)	4 (20,0)	5 (25,0)	20
Antibiotika	39 (71,0)	2 (3,5)	14 (25,5)	55
β-Lactame	27 (65,9)	2 (4,8)	12 (29,3)	41
Macrolide	7 (87,5)	0 (0,0)	1 (12,5)	8
Andere	5 (83,3)	0 (0,0)	1 (16,7)	6
Diverse	5 (50,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	10
<b>Original/Alternativsubstanz</b>				
Testungen mit Originalsubstanz	77 (67,5)	8 (7,1)	29 (25,4)	114
Testungen mit Alternativsubstanz	67 (67,0)	8 (8,0)	25 (25,0)	100

### 3.3.2 Placebotestungen

32 Testungen (26,4%) der Placebotestungen waren fraglich-positiv, 11 (9,1%) positiv, und 78 (64,5%) negativ.

Eine Reaktion auf Placebo konnte somit in 44 Testungen (35,5%) gefunden werden.

107 Testungen (88,4 %) betrafen weibliche Patienten, darunter waren 29 (27,1%) fraglich- positive Resultate und 9 (8,4%) positive.

14 Testungen (11,6%) entfielen auf männliche Testpersonen, 3 (21,4%), davon waren fraglich-positiv, 2 (14,3%) positiv.

siehe Tabelle 12

Tabelle 12: **Placebotestungen (=Placebo-Kontrollen der Verumtestungen)** (Testsubstanz: Placebo)

	Testergebnis negativ (%)	Testergebnis positiv (%)	Testergebnis fraglich-positiv (%)	Summe (100%)
<b>Placebo-Provokationstestungen gesamt</b>	78 (64,5)	11 (9,1)	32 (26,4)	121
<b>Testungsart</b>				
Orale Provokationstestungen	75 (65,2)	9 (7,8)	31 (27,0)	115
Intravenöse Provokationstestungen	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)	6
<b>Geschlecht</b>				
Testungen an weiblichen Patienten	69 (64,5)	9 (8,4)	29 (27,1)	107
Testungen an männlichen Patienten	9 (64,3)	2 (14,3)	3 (21,4)	14

### 3.3.3 Symptomatik der Placebotestungen

Bei insgesamt 43 Testungen (35,5% aller Placebotestungen) traten Symptome auf.

Die Mehrzahl (32 Testungen) wurde als fraglich-positiv eingestuft. Im Vordergrund standen dabei subjektive Symptome in großer Vielfalt.

Das häufigste subjektive Symptom bei fraglich-positiven Placebotestungen war Juckreiz, bei 11 Testungen (34,4%), gefolgt von Parästhesien bei 7 Testungen (21,9%) und „Unwohlsein“ bei 5 Testungen (15,6%).

Ein Teil der fraglich-positiven Testergebnisse kam durch Symptome zustande, die zwar objektivierbar, jedoch von geringer Ausprägung waren. Dazu zählten Erytheme/Urticae in 5 Testungen (15,6%) und rhinokonjunktivale Symptomatik in 4 Testungen (12,5%).

Die positiv gewerteten Testungen zeigten durchwegs eine eindeutig objektivierbare Symptomatik. Dyspnoe in 5 Testungen (45,5%) war das häufigste Symptom, gefolgt von Erbrechen und starkem Hustenreiz in jeweils 2 Testungen (18,2%). Zusätzlich traten subjektive Symptome in Erscheinung, die häufigsten waren Druck/Engegefühl in 5 Fällen (45,5%) und Parästhesien in 4 Testungen (36,4%).

siehe Tabelle 13

Tabelle 13: **Symptomatik<sup>a</sup> der Placebotestungen (Testreaktionen)** (n= Gesamtzahl der Testungen = 100%)

<b>Symptome</b>	<b>Testergebnis positiv</b> (n=11) (%)	<b>Testergebnis fragl.-pos.</b> (n=32) (%)
<b>Subjektive Symptomatik</b>		
Juckreiz	2 (18,2)	11 (34,4)
Parästhesien	4 (36,4)	7 (21,9)
Druck-/Engegefühl	5 (45,5)	4 (12,5)
Unwohlsein	1 (9,1)	5 (15,6)
Schwindel	3 (27,3)	1 (3,1)
Andere <sup>b</sup>	2 (18,2)	7 (21,9)
<b>Eindeutig objektivierbare Symptomatik</b>		
Dyspnoe	5 (45,5)	0 (0)
Erbrechen	2 (18,2)	0 (0)
Hustenreiz stark	2 (18,2)	0 (0)
Andere <sup>c</sup>	4 (36,4)	0 (0)
<b>Objektivierbare Symptomatik jedoch geringe/fragliche Ausprägung</b>		
Erythem/Urticae	0 (0)	5 (15,6)
Rhinokonjunktivale Symptomatik	2 (18,2)	4 (12,5)

### 3.3.4 Vergleich der Verumtestungen mit ihren Placebokontrollen

Von 54 fraglich-positiven Verumtestungen wiesen 33 (61,1%) in den dazugehörigen Placebotestungen eine positive oder fraglich-positive Reaktion auf. Die Symptomatik der Verumtestung wurde dabei in 30 Testungen (55,6%) reproduziert.

Von den 16 positiven Verumtestungen reagierten 4 (25,0%) in den Placebokontrollen, eine Reproduktion der Verum-Symptomatik zeigten 3 (18,8%).

Bei den 144 negativen Verumtestungen ergaben 57 Placebokontrollen (39,6%) Reaktionen.

siehe Tabelle 14

<sup>a</sup> Mehrfachnennungen möglich

<sup>b</sup> Übelkeit, Sehstörungen, subjektive Dyspnoe, Kopfschmerzen

<sup>c</sup> Tachykardie, Urticae, Kreislaufkollaps, Schluckbeschwerden stark

Tabelle 14: **Vergleich der Verum-Testergebnisse mit den zugehörigen Placebokontrollen** (positive und fraglich-positive Placebo-Testergebnisse sind unter dem Begriff „Reaktion auf Placebo“ zusammengefasst, bei Verumtestungen mit mehreren Placebokontrollen unterschiedlichen Ergebnisses wurde jeweils die stärkste Placeboreaktion berücksichtigt. )

Placebotestung	Verumtestung		
	Verum negativ (n=144) (%)	Verum positiv (n=16) (%)	Verum fraglich-positiv (n=54) (%)
<b>Reaktion auf Placebo</b> (positiv oder fraglich-positiv)	57 (39,6)	4 (25,0)	33 (61,1)
<b>Reproduktion der Verum-Symptomatik durch Placebo</b>	-	3 (18,8)	30 (55,6)
<b>Keine Reaktion auf Placebo</b> (Placebo negativ)	87 (60,4)	12 (75,0)	21 (38,9)

### 3.3.5 Endbeurteilung der Verumtestungen

#### **Ergebnis Verumtestung $\neq$ Ergebnis Endbeurteilung:**

Bei 40 (18,7%) der 214 placebokontrollierten Verumtestungen stimmte das Ergebnis der Verumtestung nicht dem der Endbeurteilung überein.

38 (17,8%) der Verumtestungen waren fraglich-positiv, wurden jedoch in der Endbeurteilung als negativ gewertet (= Ausschluss einer Unverträglichkeit).

29 (76,3%) der 38 fraglich-positiven Verumtestungen reagierten in ihren Kontrolltestungen auch auf Placebo.

#### **Ergebnis Verumtestung = Ergebnis Endbeurteilung:**

Bei 174 Verumtestungen (81,3% aller VT) stimmte das Testergebnis mit dem der Endbeurteilung überein.

Von den 144 negativen Verumtestungen zeigten 57 (39,6%) Reaktionen in der Placebo-Kontrolltestung, von den 14 positiven 2 (14,3%), und von den 16 fraglich-positiven 4 (25%).

#### **Wiederholung der Verumtestung:**

Bei insgesamt 22 Verumtestungen wurde zur Sicherung der Diagnose eine 2. Testung mit derselben Verumsubstanz durchgeführt.

16 (72,7%) dieser neuerlichen Provokationen fielen in die Kategorie der zuerst fraglich-positiven, deren Endbeurteilung jedoch negativ ausfiel.

13 (81,3%) dieser 16 Testungen waren bei der Nachtestung negativ.

siehe Tabelle 15

Tabelle 15: **Übereinstimmung der Verum-Testergebnisse mit den Endbeurteilungen;** in Verbindung mit den Ergebnissen der Placebokontrollen oder einer fallweise durchgeführten 2. Verumtestung.  
(n= Gesamtzahl der Testungen =100%)

	Testung <b>negativ</b> ↓ Endbeurteilung <b>negativ</b> (n=144) (%)	Testung <b>positiv</b> ↓ Endbeurteilung <b>positiv</b> (n=14) (%)	Testung <b>fragl.-pos.</b> ↓ Endbeurteilung <b>fragl.-pos.</b> (n=16) (%)	Testung <b>fragl.-pos.</b> ↓ Endbeurteilung <b>negativ</b> (n=38) (%)	Testung <b>positiv</b> ↓ Endbeurteilung <b>negativ</b> (n=1) (%)	Testung <b>positiv</b> ↓ Endbeurteilung <b>fragl.-pos.</b> (n=1) (%)
<b>Reaktion auf Placebo gesamt</b>	57 (39,6)	2 (14,3)	4 (25,0)	29 (76,3)	1 (100)	1 (100)
<b>positiv</b>	18 (12,5)	0 (0)	3 (18,8)	2 (5,2)	1 (100)	0 (0)
<b>fragl.-pos.</b>	39 (27,1)	2 (14,3)	1 (6,2)	27 (71,1)	0 (0)	1 (100)
<b>2 Verum-Testungen mit selber Test-Substanz</b>	4 (2,8)	0 (0)	2 (12,5)	16 (42,1)	0 (0)	0 (0)
<b>Zweite Verum-Testung negativ</b>	4 (2,8)	0 (0)	0 (0)	13 (34,2)	0 (0)	0 (0)

## 4 Diskussion

Der systemische Provokationstest gilt trotz gewisser Einschränkungen nach wie vor als „Goldener Standard“ bei der Abklärung unerwünschter Arzneimittelwirkungen.<sup>2,9,13,14,15</sup>

Provokationstestungen ermöglichen es, UAW unabhängig von der Aufklärung der Pathomechanismen zu reproduzieren. Erkenntnisse über die klinische Relevanz der Unverträglichkeit können besser als mit anderen Testmethoden gewonnen werden.

Nach der Testung sieht sich der Kliniker gezwungen, eine Entscheidung hinsichtlich der Verträglichkeit der Testsubstanz zu treffen.

Waren die Symptome der Anamnese eindeutig und konnten sie in der Provokationstestung identisch reproduziert werden oder zeigte andererseits der Patient keinerlei Reaktionen, fällt es meist leicht, eine Unverträglichkeit zu bestätigen oder auszuschließen.

Nicht selten jedoch ergibt sich ein schwierig zu interpretierendes Bild, das eventuell bereits mit einer unklaren Anamnese beginnt und sich dann in der Arzneimitteltestung mit einem Überwiegen von subjektiver, fraglich-positiver Symptomatik fortsetzt.

Placebotestungen ermöglichen es, subjektive Symptome zu objektivieren.

Die vorliegende Studie befasst sich mit oralen und intravenösen Provokationstestungen in fünf aufeinanderfolgenden Jahren. Zunächst wurden jene Testungen berücksichtigt, die unter Placebokontrolle standen. Die Arzneimitteltestungen wurden mit Placebokontrollen hinsichtlich der Symptomatik verglichen. In weiterer Folge wurde untersucht, wie die abschließenden Beurteilungen zustande kamen (Endbeurteilungen).

Die Häufigkeit von UAW im Zuge von Arzneimittel-Provokationstestungen unterliegt in der Literatur einer großen Schwankungsbreite und bewegt sich u.a. abhängig von Testsubstanz und Einbeziehung subjektiver Symptome, zwischen 3,5% und 33% aller getesteten Patienten.<sup>14,16,17,18</sup>

Die Basis dieser Studie bildeten 1982 kontrollierte Arzneimittel-Provokationstestungen. Bei 11,6 % dieser Testungen trat im Testverlauf eine Reaktion auf (bei 4,9% mit positivem, bei 6,7% mit fraglich-positivem Testergebnis).

335 Testungen (16,9 % aller Provokationstestungen), bestehend aus 214 Verumtestungen (Arzneimittel, sowohl mit Original- als auch mit Alternativsubstanzen) und 121 Untersuchungen mit Placebo, standen im Mittelpunkt der Arbeit.

Die ENDA (European Network for Drug Allergy) bezeichnet Placebotestungen als unerlässlich bei Überwiegen von subjektiver Symptomatik.<sup>9</sup>

Dementsprechend standen auch hier häufig fraglich-positive, von subjektiven oder zweifelhaften Symptomen geprägte Arzneimitteltestungen unter Placebokontrolle, vielfach jedoch auch Fälle in denen der Testarzt aufgrund der Anamnese oder allein aufgrund seiner Erfahrung die Beteiligung der Psyche an der UAW vermutete.

Der Anteil fraglich-positiver Testresultate an den placebokontrollierten Verumtestungen betrug 25,2%, der Anteil eindeutig positiver 7,5% (das gesamte Kollektiv der Provokationstestungen beinhaltete lediglich 6,7% fraglich-positive und 4,9% positive Testungen).

Die placebokontrollierten Testungen wurden somit an einer Patientengruppe vorgenommen, bei der eine besondere Neigung zu Placeboeffekten und infolgedessen falsch positiven Ergebnissen anzunehmen war.

Die Ergebnisse der Placebokontrollen spiegelten den Trend der Verumtestungen wieder, sie neigten zu fraglich-positiver, subjektiver Symptomatik.

Bei insgesamt 35,5% der Placebountersuchungen zeigte sich eine Reaktion (26,4% fraglich-positiv, 9,1% positiv).

Die häufigsten subjektiven Symptome auf Placebo waren Juckreiz und Parästhesien. Juckreiz ist eine typische Erscheinung nach Placebogabe, was auch die Literatur wiederholt bestätigt.<sup>16,19</sup>

Objektivierbare Symptome traten wesentlich seltener auf, am häufigsten war Dyspnoe.

In Zusammenhang mit UAW bezieht sich der Begriff „Placeboreaktion“ stets auf unerwünschte negative Ereignisse nach Verabreichung einer inerten Substanz. Diese unspezifischen Nebenwirkungen werden auch als „Nocebo-Phänomen“ bezeichnet.

Die genauen Mechanismen von Nocebo-Reaktionen sind unklar. Häufig werden sie mit der Erwartungshaltung des Patienten, früheren Erfahrungen, dem Umfeld der Testung, der Darreichungsform des Arzneimittels oder psychologischen Charakteristika in Verbindung gebracht.<sup>16,20</sup>

Über die Häufigkeit von Placeboreaktionen bei Arzneimitteltestungen existieren in der Literatur unterschiedliche Angaben.

In kontrollierten klinischen Studien klagten spontan rund 23% der Patienten über Nebenwirkungen nach Placebogabe, nach aktiver Befragung jedoch erheblich mehr, nämlich zwischen 27% und 71%.<sup>20</sup> Eine Studie an gesunden Studenten und Krankenhauspersonal berichtet über (meist subjektive) Symptome auf Placebo bei 41% der Probanden.<sup>9</sup>

Nocebo-Effekte werden deutlich häufiger bei Frauen als bei Männern beschrieben.<sup>16,20</sup>

Aus den hier vorliegenden Ergebnissen war ein generelles Überwiegen weiblicher Patienten bei Arzneimittel-Provokationstestungen ersichtlich. Die placebokontrollierten Testungen betreffend, war die Anzahl der teilnehmenden männlichen Patienten äußerst gering, daher wurden auch in Summe mehr Noceboreaktionen bei weiblichen Patienten registriert. Der Anteil von Testungen mit Nocebo-Phänomen war bei den durchgeführten Provokationen hingegen in der männlichen Gruppe sogar höher.

- Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass fraglich-positive Arzneimitteltestungen in ihren Placebokontrollen häufiger Reaktionen aufweisen als negative oder positive Testungen.
- 61,1% der fraglich-positiven Provokationstestungen reagierten auf Placebo, hingegen nur 39,6% der negativen und 25,0% der positiven Testungen.
- Bemerkenswert ist, dass bei 55,6% der fraglich-positiven Arzneimittel-Testungen in der Placebotestung eine weitgehend identische Reproduktion der Symptomatik festzustellen war.

Damit konnte zwar nicht der endgültige Beweis für eine psychische Genese der UAW erbracht werden, jedoch stellt die Reproduktion der ursprünglichen klinischen Symptomatik ein wichtiges Entscheidungskriterium zur Evaluation einer Provokationstestung dar.<sup>3,9</sup>

Neben der psychischen Komponente kann auch eine Reihe anderer Faktoren die Ergebnisse von Provokationstestungen verfälschen.

siehe Tabelle 16

Tabelle16: **Beeinflussung von Provokationstestungen**<sup>3</sup>

<b>Falsch positive Resultate</b>	<b>Falsch negative Resultate</b>
Psychische Faktoren	Medikamentöse Suppression
Medikamentöse Aggravation (z.B. $\beta$ -Blocker)	Fehlen von Kofaktoren (z.B. Licht, Anstrengung, virale Infektion, Komedikation)
Pathologie anderer Genese	Dosisintervall zu kurz (Desensibilisierung)
Andere vorbestehende Symptome	Dosis zu gering
	Expositionsdauer zu kurz

Letztlich entscheidend für den Patienten und den behandelnden Arzt ist das Ergebnis der abschließenden Beurteilung der vorgenommenen Arzneimitteltestungen.

- Die vorliegenden Resultate zeigen, dass 70,4% aller fraglich-positiven, placebo-kontrollierten Arzneimitteltestungen letztlich als negativ bewertet und eine Unverträglichkeit ausgeschlossen wurde.

Lediglich bei 29,6% stand eine mögliche Arzneimittelunverträglichkeit weiterhin im Raum.

Zwei Kriterien waren hauptverantwortlich für die negative Endbeurteilung einer ursprünglich fraglich-positiven Testung:

- 1.) Eine Reaktion auf Placebo (insbesondere bei Reproduktion der Symptomatik).  
76,3% der fraglich-positiven Testungen mit negativer Endbeurteilung hatten in der Kontrolltestung auf Placebo reagiert.
  
- 2.) Ein negatives Testresultat bei Wiederholung einer fraglich-positiven Testung.  
(Bei 42,1% der fraglich-positiven Testungen mit schließlich negativer Endbeurteilung war die Arzneimitteltestung wiederholt worden, 81,3% davon waren in der 2. Testung negativ)

Die Beurteilung einer Arzneimittelunverträglichkeit ist ein vielschichtiger Vorgang. Neben Provokationstestungen müssen auch In-vitro-Tests, Hauttests und vor allem aber die Anamnese berücksichtigt werden.<sup>11</sup>

Zu einem gewissen Teil unterliegt die Entscheidung über Verträglichkeit oder Unverträglichkeit immer der persönlichen Einschätzung des Befunders. Fraglich-positive Testergebnisse verunsichern sowohl Arzt als auch Patienten und erlauben somit keine eindeutige Aussage über die Verträglichkeit eines Arzneimittels.

Diese Studie zeigt, dass bei Provokationstestungen ein erheblicher Teil fraglich-positiver Testergebnisse auf Placeboeffekten beruht.

Nach den vorliegenden Daten konnte in mehr als der Hälfte der fraglich-positiven Testungen die ursprüngliche meist subjektive Symptomatik in einer Placebotestung reproduziert werden.

Der überwiegende Teil anfangs fraglich-positiver Arzneimitteltestungen wurde in der abschließenden Beurteilung negativ gewertet. In vielen Fällen war diese Entscheidung dadurch möglich, dass Reaktionen nach Placebogabe aufgetreten waren.

Placebotestungen bieten demnach eine wertvolle Entscheidungshilfe bei der Beurteilung von fraglich-positiven Arzneimittel-Provokationstestungen.

Nichtsdestoweniger kann eine fragliche Reaktion jederzeit Ausdruck einer spezifischen Substanzunverträglichkeit sein oder auf anderen, nicht psychischen Störfaktoren gründen. Neben kritischer Prüfung aller Begleitumstände muss im Zweifelsfall auch eine Wiederholung der gesamten Arzneimitteltestung in Betracht gezogen werden.

## 5 Literaturverzeichnis

---

- <sup>1</sup> Rubec RA, Boneberger S, Ruzicka T. *Unerwünschte Arzneireaktionen an der Haut*. Dtsch Med Wochenschr 2007;132:2685-2694.
- <sup>2</sup> Wöhrl S. *Arzneimittelunverträglichkeit*. Österreichische Ärztezeitung 2007;23/24:36-47.
- <sup>3</sup> Bircher A J. *Arzneimittelallergie und Haut*. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag 1996.
- <sup>4</sup> Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al. *Dermatologie und Venerologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2005.
- <sup>5</sup> Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients*. JAMA 1998;279:1200-1205.
- <sup>6</sup> Sachs B, Merk HF. *Arzneimittelallergien Klinik, Pathophysiologie und Therapie kutaner Manifestationsformen*. Hautarzt 2005;56:8–15.
- <sup>7</sup> Fritsch P. *Dermatologie und Venerologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2004.
- <sup>8</sup> Demoly P, Pichler W, Pirmohamed M, et al. *Important questions in allergy: 1 drug allergy/hypersensitivity*. Allergy 2008;63:616-619.
- <sup>9</sup> Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations*. Allergy 2003;58:854-863.
- <sup>10</sup>  
<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Reportingsafetyproblems/Medicines/Reporting/suspectedadversedrugreactions/Healthcareprofessionalreporting/Whattoreport/Seriousorsevere/index.htm>
- <sup>11</sup> Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, et al. *Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel*. JDDG 2008;6:240-243.
- <sup>12</sup> Kränke B, Aberer W. *Skin testing for IgE-mediated drug allergy*. Immunol Allergy Clin N Am 2009;29:503-516.
- <sup>13</sup> Aberer W, Kränke B. *Provocation tests in drug hypersensitivity*. Immunol Allergy Clin N Am 2009;29:567-584.
- <sup>14</sup> Hein UR, Chantraine-Hess S, Worm M, et al. *Evaluation of systemic provocation tests in patients with suspected allergic and pseudoallergic drug reactions*. Acta Derm Venereol 1999;79:139-142.
- <sup>15</sup> Choquet-Kastylevsky G, Vial T, Descotes J. *Drug allergy diagnosis in humans: possibilities and pitfalls*. Toxicology 2001;158:1-10.

---

<sup>16</sup> Passalacqua G, Milanese M, Mincarini M, et al. *Single-Dose Oral Tolerance Test with Alternative Compounds for the Management of Adverse Reactions to Drugs*. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;29:242-247.

<sup>17</sup> Hermes B, Hein UR, Henz BM. *Assesment of psychological aspects during systemic provocation tests in patients with pseudoallergic drug reactions*. *JEADV* 2006;20:800-803.

<sup>18</sup> Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. *Drug Provocation Tests in patients with a history suggesting an Immediate Drug Hypersensitivity Reaction*. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-1006.

<sup>19</sup> Liccardi G, Senna G, Russo M, et al. *Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions*. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004;14:104-107.

<sup>20</sup> Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, et al. *Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon*. *JAMA* 2002;287:622-627.

## 6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für UAW .....	9
Tabelle 2: Klassifikation der Reaktionstypen.....	10
Tabelle 3: Immunologische Reaktionen .....	12
Tabelle 4: Auslöser von kutanen UAW.....	13
Tabelle 5: UAW Klinisches Bild.....	15
Tabelle 6: Schweregrade anaphylaktoider Reaktionen .....	16
Tabelle 7: Kontraindikationen für Haut-Pricktest und Intradermaltest.....	20
Tabelle 8: Hauttests .....	21
Tabelle 9: Patientenkollektiv .....	33
Tabelle 10: Provokationstestungen insgesamt.....	35
Tabelle 11: Placebokontrollierte Verumtestungen .....	37
Tabelle 12: Placebotestungen .....	38
Tabelle 13: Symptomatik der Placebotestungen .....	40
Tabelle 14: Vergleich der Verum-Testergebnisse mit den Placebokontrollen.....	41
Tabelle 15: Übereinstimmung der Verum-Testergebnisse mit den Endbeurteilungen .....	43
Tabelle 16: Beeinflussung von Provokationstestungen.....	47

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Erythema exsudativum multiforme majus .....	20
Abbildung 2: Epikutantest auf Clindamycin .....	21

## 8 Curriculum Vitae

**Herwig Swoboda**  
**Ungerdorf 69**  
**8200 Gleisdorf**  
**Österreich**  
**herwig.swoboda@gmx.at**

Geboren in Graz - 18.09.1982

Volksschule in Labuch - 1989 bis 1993

Bundesgymnasium-Gleisdorf - 1993 bis 2001

Wehrdienst, einjährig-freiwillig  
Hermann Kaserne-Leibnitz/Jägerschule-Klagenfurt  
(keine weiteren Milizverpflichtungen) - 2001/2002

### **Medizinische Ausbildung:**

Diplomstudium Humanmedizin an der  
Medizinischen Universität Graz - Wintersemester 2002 bis Sommersemester 2009

### **Famulaturen:**

Pflichtfamulatur Chirurgie am  
Landeskrankenhaus Weiz (4 Wochen) - 2005

Pflichtfamulatur Innerer Medizin am  
Landeskrankenhaus Weiz (4 Wochen) - 2006

Pflichtfamulatur Innerer Medizin am  
Krankenhaus der Elisabethinen Graz (3 Wochen) - 2007

Pflichtfamulatur in Dermatologie am  
Universitätsklinikum Würzburg (5 Wochen) - 2007

Freiwillige Famulatur in Dermatologie am  
Universitätsklinikum Erlangen (4 Wochen) - 2008

**Praktisches Jahr:**

Angiologie-  
Universitätsklinikum Graz (10 Wochen) - 2008

Urologie-  
Universitätsklinikum Graz (10 Wochen) - 2008

Allgemeinmedizin-  
Lehrpraxis Dr. Anderwald-Graz (5 Wochen) - 2008/2009

**Ausland:**

Erasmus Auslandsstudium in Lund-Schweden - Sommersemester 2009

International course of gynaecology and obstetrics,  
Lund University Hospital, Schweden (12 Wochen) - 2009