

Leitlinie der Arbeitsgruppe Allergologie der ÖGDV – Provokationstestungen zur Abklärung von unerwünschten Arzneireaktionen an Haut und Schleimhäuten

Birger Kränke¹, Werner Aberer¹, Cornelia Egger^{2*}, Thomas Hawranek^{3*}, Norbert Reider^{4*}, Beatrix Volc-Platzer^{5*}, Stefan Wöhrl^{6*}, sowie der Beirat der Arbeitsgruppe Allergologie der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV)[§]

¹Medizinische Universität Graz, Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie, Graz, Österreich

²FÄ für Dermatologie, Innsbruck, Österreich

³Paracelsus Privatmedizinische Universität Salzburg, Abteilung für Dermatologie, Salzburg, Österreich

⁴Medizinische Universität Innsbruck, Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie, Innsbruck, Österreich

⁵Präsidentin der ÖGDV c/o Donauspital, Abteilung für Dermatologie, Wien, Österreich

⁶Medizinische Universität Wien, Univ.-Klinik für Dermatologie, Wien, Österreich

*Vorstände der Arbeitsgruppe Allergologie der ÖGDV

Leitlinien-Stufe: S-1, informelle Konsensbildung von mit der Thematik vertrauten Experten (Fachärzten für Dermatologie und Venerologie)

Verfahren zur Konsensbildung: Kommissionssitzungen der Fachgruppe Allergologie der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV)

Expertengruppe/Mitarbeit (alphabetisch): [§] *Beirat der Arbeitsgruppe Allergologie der ÖGDV:* Prim. Prof. Dr. Werner Aberer (Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie, 8036 Graz werner.aberer@medunigraz.at), Dr. Johann Derhaschnig (FA für Dermatologie, 9400 Wolfsberg, ordination@derhaschnig.com), OA Dr. Daevi Ferch-Haselbach (LKH Klagenfurt, Dermatologische Abteilung, 9026 Klagenfurt, daevi.ferch@kabeg.at), OA Dr. Thomas Hawranek, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Univ.-Klinik für Dermatologie, 5020 Salzburg, t.hawranek@salk.at), Doz. Dr. Wolfgang Hemmer (Floridsdorfer Allergiezentrum, 1210 Wien, hemmer@faz.at), Prof. Dr. Reinhart Jarisch (Floridsdorfer Allergiezentrum, 1210 Wien, jarisch@faz.at), OÄ Dr. Nicole Kemmler (LKH Feldkirch, Abt. Für Dermatologie, 6897 Feldkirch, Nicole.Kemmler@lkhf.at), Dr. Adelheid Kienzl (FÄ für Dermatologie, 3100 St. Pölten, a.kienzl@aon.at), OÄ Prof. Dr. Tamar Kinaciyan (Univ.-Klinik für Dermatologie, Abt. für Immundefizienz und infektiöse Hautkrankheiten, 1090 Wien, Tamar.Kinaciyan@meduniwien.ac.at), Prim. Doz. Dr. Georg Klein (Dermatologische Abt. KH der Elisabethinen, 4020 Linz, georg.klein@elisabethinen.or.at), Doz. Dr. Heinz Kofler (Allergieambulatorium, 6060 Hall in Tirol, heinz.kofler@kofler-haut.at), OA Prof. Dr. Birger Kränke (Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie, 8036 Graz, birger.kraenke@medunigraz.at), Dr. Udo Längle (FA für Dermatologie, 6850 Dornbirn, r.laengle@hautarzt.at), Prim. Dr. Wolf Pachinger (LKH Klagenfurt, Dermatologische Abteilung, 9026 Klagenfurt, wolf.pachinger@lkh-klu.at), OA Dr. Detlev Pirkhammer (Dermatologische Abteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung, 1030 Wien, ordination@gesunde-haut.at), Prof. Dr. Norbert Reider (Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie, 6020 Innsbruck, norbert.reider@i-med.ac.at), OA Doz. Dr. Paul Sator (Dermatologie KH Hietzing, 1130 Wien, paul.sator@wienkav.at), Prim. Prof. Dr. Georg Stingl (Univ.-Klinik für Dermatologie, Abt. für Immundefizienz und infektiöse Hautkrankheiten, 1090 Wien, georg.stingl@meduniwien.ac.at), OA Dr. Alexander Trost (Abteilung für Dermatologie, Wilhelminenspital, 1160 Wien, alexander.trost@wienkav.at), em. OA Dr. Manfred Wohofsky (FA für Dermatologie, 9020 Klagenfurt, wohofsky.manfred@aon.at), OA Prof. Doz. Mag. Dr. Stefan Wöhrl (Univ.-Klinik für Dermatologie, Abt. für Immundefizienz und infektiöse Hautkrankheiten, 1090 Wien, stefan.woehrl@meduniwien.ac.at), OÄ Dr. Brigitte Zahel (A.ö. Krankenhaus, Dermatologie, 4020 Linz, brigitte.zahel@akh.linz.at), OA Dr. Martin Zikeli (KH Wiener Neustadt, Dermatologische Abteilung, 2700 Wiener Neustadt, Martin.Zikeli@wienerneustadt.lknoe.at).

Eingegangen am 20. Dezember 2010, angenommen nach Revision 20. Juni 2011, online veröffentlicht am 2. September 2011

Korrespondenz: ao Univ.-Prof. Dr. Birger Kränke, Abteilung für Umweltdermatologie und Venerologie, Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 8, 8036 Graz, E-mail: birger.kraenke@medunigraz.at

Clinical practise guideline of the special interest group in allergy of the ÖGDV - Drug provocation testing in the diagnosis of cutaneous drug reactions

Summary. Nowadays, clinical and evidence based guidelines are considered one of the major efforts to improve patient care in medical practices as well as hospital settings. In the literature, clinical guidelines have been defined as “systematically developed statements to assist practitioner and patient decisions about appropriate healthcare for specific clinical circumstances”, which promote both clinically effective standards and cost-effective care [1–4]. Despite controversial discussion about the clinical impact of guidelines [5, 6], they may provide workable recommendations that may thus be important for improving the individual patient’s care [1, 4]. Adverse drug reactions (drug allergies, drug hypersensitivities) often represent a major hazard for the affected patient, and a definite diagnosis is important for further drug therapies in most cases. In this context, any diagnostic procedure must be preceded by an individual risk-benefit assessment. Drug provocation testing is regarded as the gold standard, but this kind of testing should be performed in accordance with established criteria and, in the vast majority of cases, in a hospital setting. In this paper we present a clinical guideline for drug provocation testing in Austria.

Key words: Guideline, drug allergy, adverse drug reaction, diagnosis, challenge test.

Zusammenfassung. Vor dem Hintergrund des nahezu explosionsartig zunehmenden Wissens dienen Handlungsempfehlungen wie Leitlinien und Richtlinien der Umsetzung medizinischer Erkenntnisse in den Alltag der Patientenbetreuung in Praxis und Krankenhaus. Im internationalen Schrifttum werden Leitlinien als „systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer und Patienten über die angemessene Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen“ definiert, die die medizinische Versorgung auf einem hohen Qualitätsniveau stabilisieren und Einsparpotentiale realisieren helfen [1–4]. Auch wenn in aktueller medizinischer Literatur durchaus kontrovers über den Sinn von Leitlinien diskutiert wird [5, 6], können sie im Sinne von Handlungskorridoren Entscheidungshilfen geben, von denen in begründeten Einzelfällen auch abgewichen werden kann [1, 4].

Unerwünschte Arzneireaktionen stellen für den betroffenen Patienten ein mehr oder weniger bedrohliches Krankheitsbild dar, dessen Abklärung in den meisten Fällen für die weitere medikamentöse Therapie bedeutsam ist. Im Interesse der Patientensicherheit, die als Abwesenheit unerwünschter Ereignisse sowie Maßnahmen zu deren Vermeidung definiert werden kann, sollen Arzneimittelprovokationstestungen grundsätzlich unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. Dazu fehlt bisher in Österreich eine entsprechende Leitlinie, die hiermit im Kontext des Vorgenannten präsentiert wird.

Schlüsselwörter: Leitlinie, unerwünschte Arzneimittelreaktion, Diagnostik, Provokationstestung.

Einleitung und Definitionen

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO), die EU mit Artikel 1, Nr. 11 der Richtlinie 2001/83/EG sowie das Österreichische Arzneimittelgesetz definieren inhaltlich übereinstimmend eine unerwünschte Arzneireaktion als:

„Eine Reaktion auf ein Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Wiederherstellung, Korrektur oder Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden“ [7–9].

Da diese Definition keinen Bezug auf den zugrunde liegenden Pathomechanismus nimmt, werden damit also auch alle sich am Hautorgan direkt oder indirekt manifestierenden Reaktionen, unabhängig davon ob allergisch, pharmakologisch oder toxisch bedingt, umfasst. Von besonderer Bedeutung ist, dass in der Literatur die alleinige oder Mitbeteiligung des Hautorgans als häufigste Manifestationsform unerwünschter Arzneireaktionen beschrieben wird [10–12].

Unerwünschte kutane Reaktionen können unter den verschiedensten dermatologisch-allergologischen Bildern erfolgen (Auswahl):

- Ekzemreaktionen
- Exantheme: makulöse, makulopapulöse, papulöse, lichenoide, fixe
- Erythema exsudativum multiforme
- exfoliative Hautreaktionen: Stevens Johnson Syndrom (SJS), Toxisch Epidermale Nekrolyse (TEN)
- blasenbildende Krankheiten: Pemphigus vulgaris, bullöses Pemphigoid
- Autoimmunreaktionen: Lupus erythematodes, Dermatomyositis
- Soforttypreaktionen: Angioödeme, Urtikaria bis zum anaphylaktischen Schock

um nur eine kleine Auswahl möglicher klinischer Reaktionen zu nennen. Die Vermutung, dass es sich bei den genannten Krankheitsbildern möglicherweise um eine unerwünschte Arzneireaktion handeln könnte, sollte jeder Arzt stellen können, die Abklärung bedarf jedoch eines mit dieser Materie vertrauten Mediziners.

Unerwünschte Arzneireaktionen stellen heutzutage eine Krankheitsgruppe mit wesentlicher epidemiologischer Bedeutung dar, die nicht nur jeden einzelnen Patienten, sondern auch in signifikantem Ausmaß die Finanzierung der Gesundheitssysteme belastet. Es wird geschätzt, dass 5 % bis 9 % der Hospitalisierungskosten auf unerwünschte Arzneireaktionen zurückzuführen sind [13]. Provokationstestungen zur Abklärung stattgehabter Reaktionen helfen (möglicherweise) damit nicht nur dem individuell betroffenen Patienten, sondern auch der Finanzierung des Gesundheitssystems, da sie unnötige Kosten, die bei der Behandlung unerwünschter Reaktionen oder durch die Umstellung auf teure Alternativmedikamente entstehen, vermeiden helfen.

Testprinzipien

Grundlage medikamentöser Provokationstestungen ist es, die verdächtigen Substanzen in der Form zu applizieren, in der sie zur Unverträglichkeitsreaktion geführt haben. Die in der (dermatologischen) Allergologie sonst üblichen Testverfahren wie Epikutantest (ECT), Prick-Test oder i.c.-Test sind bei der Abklärung unerwünschter Arzneireaktionen oftmals nicht hinreichend, da geeignete Testmaterialien nicht verfügbar sind oder, wie es häufig der Fall ist, erst *Metaboliten* des inkriminierten Arzneimittels bzw. Wirkstoffs für die unerwünschte Reaktion verantwortlich sind (s.u. Abschnitt: Indikationen).

Mittels Provokationstestung wird der Patient unter kontrollierten – und möglichst auch standardisierten – Bedingungen einer erneuten Exposition (Reexposition) mit einem Arzneimittel unterzogen. Diese (re)exponierende Provokationstestung kann, je nach Kontaktmodus mit dem Arzneimittel, das zur Auslösung der abzuklärenden Reaktion geführt hat,

- epikutan (mittels ECT, Reibtest oder ROAT),
- subcutan (bestimmte Arzneimittelgruppen wie Lokalanästhetika,
- in der Mehrzahl der Fälle peroral oder auch intravenös (bei letzterem strenge Indikationsstellung)

erfolgen. Dabei erfolgt die Wahl der Testmethode und auch des zeitlichen Testablaufs (konsekutive oder simultane Testung verdächtiger Medikamente) entsprechend dem vermuteten Pathomechanismus, der Schwere der Reaktion und dem Risiko der Testmethode. Initiale Testdosen liegen grundsätzlich teils sehr deutlich unter den wirksamen Tages- oder Einzeldosen, die für die Wirksamkeit des Arzneimittels definiert sind. Rationale hierfür ist, dass eine geringe Dosis bei einem allergischen oder intoleranten Patienten auch zu deutlich geringeren (beherrschbaren) Reaktionen führt als sie initial unter therapeutischer Dosis aufgetreten sind.

Zu beachten ist, dass ein Provokationstest wohl Rückschlüsse auf die Ätiologie bzw. Kausalität, also den Auslöser einer Arzneireaktion zulässt, nicht aber auf deren Pathogenese – außer bei Durchführung eines ROAT (repeated open application test) im Rahmen der Abklärung von *Arzneieckzemen*. Weiters ist zu beachten, dass bei klinischen Hinweisen auf eine ko- bzw. multifaktorielle Auslösung der Reaktion, wie sie z.B. bei UV-induzierten Exanthenen oder der Anstrengungs-induzierten Anaphylaxie gegeben ist, eine Ko-Exposition gegenüber dem jeweiligen Ko-Stimulus erfolgen sollte.

Diese Testprinzipien gelten unabhängig von der jeweiligen Indikation, nämlich den Auslöser einer unerwünschten Reaktion zu identifizieren oder ein verträgliches Alternativmedikament zu finden (s.a. Abschnitt: Indikationen)

Voraussetzungen für die Provokationstestung

Grundvoraussetzung ist das Vorhandensein einer unerwünschten Reaktion an Haut und/oder Schleimhäuten, die mit einer gewissen Grundwahrscheinlichkeit auf ein

oder mehrere Arzneimittel zurückzuführen ist und deren Abklärung allein aus der Anamnese, der klinischen Präsentation, dem verdächtigen Arzneimittel selbst („pathognomonische Reaktion“) und/oder den in-vitro- bzw. anderen in-vivo-Verfahren nicht schlüssig abklärbar ist ([14, 15] s. Abb. 1). In diesem Zusammenhang ist bedeutsam, dass allein durch anamnestische Exploration – besonders bei länger zurückliegenden Exanthenen – oft nicht sicher zwischen Typ-I und Typ IV bedingten Reaktionen differenziert werden kann.

Darüber hinaus muss vor jeder Provokationstestung eine individuelle Risiko-Nutzen-Analyse vorgenommen werden, wobei ebenfalls vorausgesetzt werden muss, dass das zu testende Arzneimittel eine Bedeutung in der weiteren Therapie des Patienten hat [16].

Indikationen

Im Wesentlichen lassen sich fünf medizinische Sachverhalte als Indikation darstellen (17, s.a. Abb.1):

- **Ausschluss** einer Arzneimittel-Überempfindlichkeit durch einen Provokationstest, der ein unauffälliges Ergebnis zeigt; dies besonders bei Patienten, die wegen eigentlich unspezifischer Symptome als „Arzneimittel-allergisch“ beurteilt werden und denen damit notwendige Therapeutika vorenthalten werden; ein klassisches Beispiel ist eine subjektive oder vagale Symptomatik auf die Gabe von Lokalanästhetika.
- **Sicherung** einer exakten Diagnose für den Fall, dass sich zwar anamnestisch und im klinischen Bild der dringende Verdacht auf eine Arzneireaktion ergibt, sich aber negative oder widersprüchliche Ergebnisse in Labor- oder Hauttests zeigen; beispielhaft sei hier ein makulopapulöses Exanthem unter Aminopenizillinen oder Cephalosporinen mit negativen Hauttestbefund angeführt.
- **Sicherung** der Diagnose, wenn geeignete in-vitro- oder in-vivo-Testmethoden für das inkriminierte Arzneimittel gar nicht verfügbar oder ausreichend valide sind; es ist dabei von wesentlicher Bedeutung, dass es für die weitestaus überwiegende Mehrzahl an Arzneimitteln keine ausreichend validierten in-vitro-Verfahren (z.B. IgE-Testkits) gibt; als Beispiel sei die Abklärung von Intoleranzreaktionen auf Acetylsalicylsäure und andere nichtsteroidale Antiphlogistika genannt.
- **Ausschluss** einer Soforttypallergie bzw. Typ-I-Sensibilisierung auf das inkriminierte Arzneimittel; als Beispiel sei ein Patient genannt, der anamnestisch ein „Exanthem“ auf Penizillin erlitten hatte und keine Reaktion im Hauttest und keine IgE-Antikörper nachweisbar hat.
- **Nachweis** einer sicheren therapeutischen Alternative bei einem Patienten mit nachgewiesener Arzneimittelallergie; dies kann beispielsweise notwendig bei Patienten sein, die nachgewiesen auf Phenoxymethylpenizillin allergisch sind und nun im Rahmen einer multimodalen Antibiose Cephalosporine der dritten Generation oder Monobactame erhalten müssen (z.B. Patienten mit Knochenmarkstransplantation). Als weiteres Beispiel sei der Nachweis der Verträglichkeit eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums aus der Gruppe der Oxiceame bei stattge-

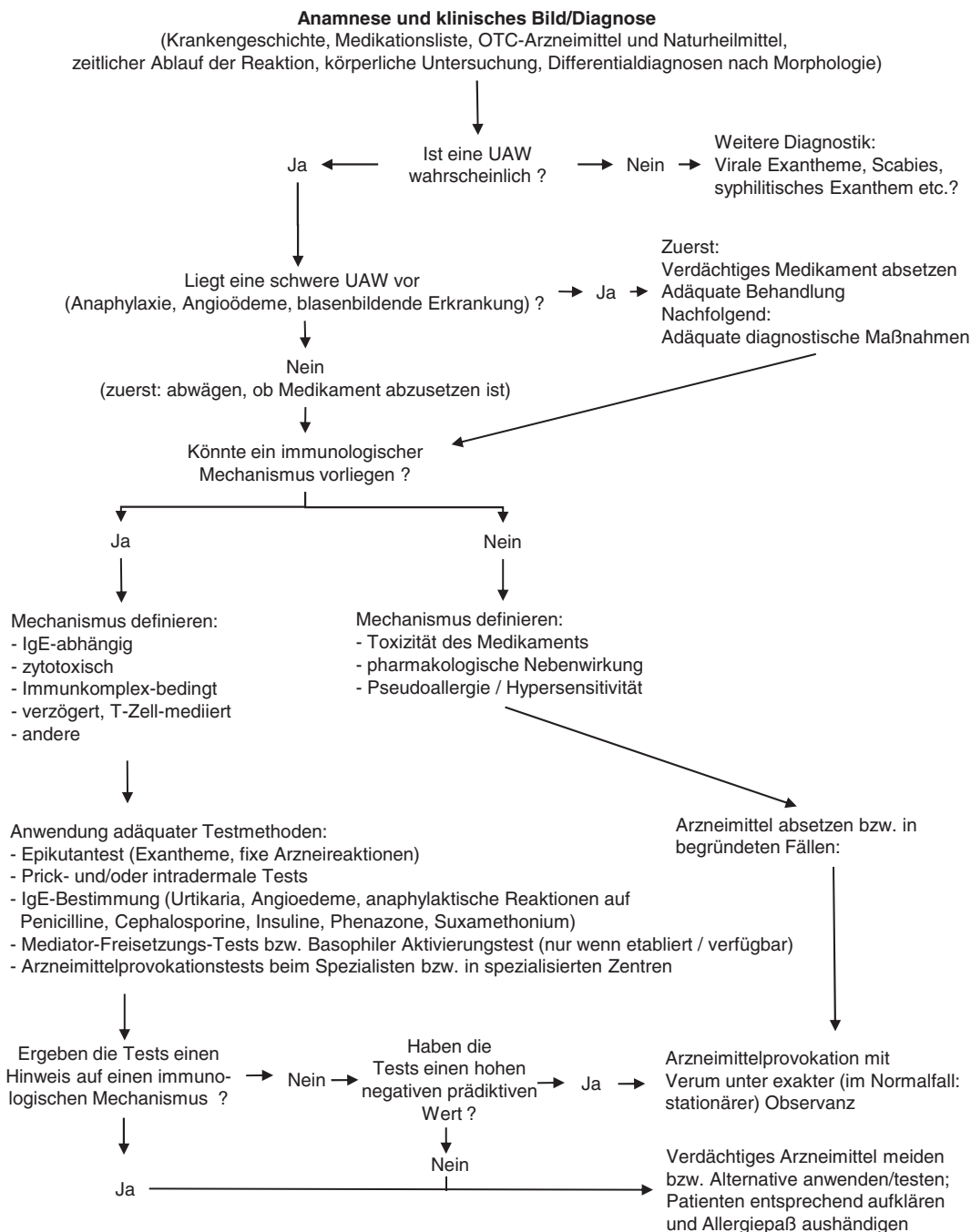


Abb. 1. Flussdiagramm der Abklärung einer unerwünschten Arzneireaktion (modifiziert nach [15])

habter Intoleranzreaktion auf ein ASS-Präparat bei einem rheumatischen Patienten angeführt.

Kontraindikationen

Da Provokationstestungen für den Patienten durchaus belastend und organisatorisch aufwendig sein können, sind einige Kontraindikationen zu beachten:

- **Schwere Haut- und Schleimhautreaktionen** stellen zumindest eine relative, wenn nicht absolute (z.B. stattgehabte toxisch epidermale Nekrolyse) Kontraindikation für eine Provokationstestung dar (s. Tabelle 1).

- die Testdurchführung muss unter den entsprechenden Rahmenbedingungen stattfinden, deren **oberste Maxime die Sicherheit des Patienten** darstellt. Nach der Schwere der Reaktionen, die als Test-„nebenwirkungen“ zu erwarten sind, muss sich die Ausstattung personell, räumlich und auch hinsichtlich der zur Verfügung stehenden medizinischen Geräte richten. Im Idealfall ist eine Intensivereinheit verfügbar.
- der **Patient** muss sich in einem **testfähigen** Zustand befinden, d.h. schwere Infektionen, ein unkontrolliertes Asthma, eine schwere kardiale Insuffizienz, eine deutlich eingeschränkte Leber- und/oder Nierenfunktion

Tabelle 1. Unerwünschte Arzneireaktionen, die je nach Schweregrad als Kontraindikationen für eine Provokationstestung betrachtet werden müssen

Autoimmunkrankheiten:
Bullöses Pemphigoid
Pemphigus vulgaris
Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
Schwere exfoliative Hautreaktionen:
Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Bullöses Erythema exsudativum multiforme (EEM)
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)
Drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS)
Exfoliative Dermatitis
Stevens-Johnson Syndrom (SJS)
Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN, früher als Lyell-Syndrom bezeichnet)
Schwere vaskulitische Syndrome:
Purpura-Schoenlein-Hennoch
Spezielle Organmanifestationen:
Hepatitis
Knochenmarkschädigung (Agranulozytose etc.)
Myositis
Nephritis
Pankreatitis

oder Schwangerschaft stellen üblicherweise Gegenanzeigen dar. Sollte die Risiko-Nutzen-Analyse allerdings ergeben, dass der Zustand des Patienten ohne das zu testende Arzneimittel einen sicher fatalen Ausgang nimmt, wäre in spezialisierten Zentren eine entsprechende Testung durchaus als Option zu werten.

- das Testen von „**Lifestyle-Präparaten**“ (d.h. Arzneimittel, die primär nicht der Behandlung einer Erkrankung, sondern der Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit oder des allgemeinen Wohlbefindens dienen) oder heute obsoleten oder leicht zu ersetzenden Präparaten sollte nicht erfolgen.

Testprozedere und -beurteilung

Generelle Überlegungen

Da die Provokationstestung als potentiell gefährdend für den Patienten einzustufen ist, kann sie nur nach entsprechender Aufklärung, schriftlichem Einverständnis und unter Testdokumentation in mit der Abklärung dieser Reaktionen vertrauten Einrichtungen erfolgen. Dem Grundprinzip des „nihil nocere“ der Deklaration von Helsinki folgend ist die **Sicherheit des Patienten** oberstes Gebot, worauf auch die Empfehlungen in der Literatur abzielen, Provokationstestungen grundsätzlich unter stationären Bedingungen ablaufen zu lassen [10, 14–19]. In diesem Zusammenhang sind besondere individuelle Risikofaktoren der Testpatienten **vor** Testung unbedingt zu beachten (Tabelle 2). Personelle wie apparative Ausstattung müssen eine adäquate Behandlung im Notfall sicherstellen. In begründeten Einzelfällen kann, wenn es die Erfahrung des Testarztes, die Ausstattung des Testzentrums wie auch die erwartete Schwere einer Testreaktion zulassen, von diesem Grundprinzip abgewichen werden.

Tabelle 2. Individuelle Risikofaktoren bei Testpatienten, die vor Provokationstestungen beachtet und bezüglich einer möglichen Risikoerhöhung bei Testung gewürdigt werden müssen

Asthma bronchiale
Polyposis nasi
Sinubronchiales Syndrom
Chronische (idiopathische) Urtikaria
Mastozytose (kutan, systemisch)
Acetyliererstatus
HIV-Infektion

Als generelle Regel sollte gelten, Provokationstests **in einem Zeitfenster von 4 Wochen bis 6 Monate nach Manifestation der abzuklärenden Arzneireaktion durchzuführen**. In dringlich abzuklärenden Fällen sollen – im Konsens mit internationalen Empfehlungen – zumindest 5 Halbwertszeiten (Elimination des zu testenden Arzneimittels) abgewartet werden [14, 17]. Weitere Voraussetzungen sind ein komplettes Abheilen der abzuklärenden Reaktion und eine Normalisierung möglicherweise im Rahmen der Reaktion veränderter Laborparameter.

Auf eine Dauer- oder Bedarfsmedikation, die einen Einfluss auf das Testergebnis haben könnte (H1-Blocker, Kortikosteroide systemisch oder topisch, andere Immunsuppressiva) ist zu achten, diese sind bei Bedarf frühzeitig zu pausieren (s. Tabelle 3). Üblicherweise gelten für systemische Testungen folgende Vorgehensweisen:

Tabelle 3. Empfohlene Pausierung von Ko-Medikationen vor der Provokationstestung^s

Arzneimittel	Soforttyp-Reaktionen	Andere Reaktionstypen	Therapie-freies Intervall*
Antihistaminika (H1)	+	–	3 bis 7 Tage
Antidepressiva	+	–	5 Tage
β-2-Agonisten			
- kurzwirksam	+	–	12 bis 24 Stunden
- langwirksam	+	–	1 bis 2 Tage
β-Blocker			
- per os	+	±	1 bis 2 Tage
- Augentropfen	±	–	1 bis 2 Tage
Kortikosteroide			
- kurzfristig, low-dose (<50 mg)	±	–	3 bis 5 Tage
- kurzfristig, high-dose (>50 mg)	±	+	1 Woche
- langfristig	±	+	3 Wochen
Ipratropiumbromid	+	–	6 bis 8 Stunden
Leukotrienantagonisten	+	–	>1 Woche
Langwirksames Theophyllin	+	–	1 bis 2 Tage

^sAusnahmen von dieser generellen Empfehlung sind zulässig, sie müssen aber begründet und dokumentiert werden sowie in die Schlussbewertung einfließen.

- Gaben in steigender Dosis: 1 % - [3 %] - 10 % - [30 %] - 50-100 % der üblichen Einzeldosis der Testmedikation bzw. Testsubstanz;
- Gabe der üblichen Einzel- oder Tagesdosis, falls bei Dosissteigerung keine unerwünschte Reaktion aufgetreten ist; die Tagesdosis evtl. an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen, falls ein Spättypexanthem abzuklären ist;
- bei Vermutung einer psychovegetativen Reaktion möglichst Plazebotestung, bei Reaktion auf ein Plazebo reverser Plazebo-Provokationstest [14];
- bei Abklärung einer ekzematösen Reaktion auf medizinische Externa ein Gebrauchstest; sollte die zur Testung führende Ekzemreaktion schwerer, d.h. z.B. mit Blasenbildung, verlaufen sein, sind adäquate Verdünnungsreihen (zuerst 1-10 %, falls diese unauffällig; 100 %) durchzuführen;

Dokumentation und spezielle Testprotokolle

Der Status des Patienten und wesentliche, für die Provokationstestung relevante anamnestische Details sind vor Testbeginn schriftlich (in leserlicher Form) zu dokumentieren. Dies umfasst auch die Begleit- und Dauermedikation zum Zeitpunkt des Testes (auf Interaktionen achten) sowie Hinweise auf Infekte. Im Verlauf der Testung sollten folgende Punkte dokumentiert werden:

Verabreichter Wirkstoff bzw. verabreichtes Medikament (wesentliche weitere Inhaltsstoffe?), Einzeldosis mit Datum und Uhrzeit, jeweilige Reaktion, erreichte Gesamtdosis. Je nach Schwere der abzuklärenden Reaktion ist auch ein Monitoring zu empfehlen. Bei psychovegetativ vermuteter Genese ist grundsätzlich eine Plazebo-kontrollierte Testung zu empfehlen.

Werden zeitgleich mehrere Patienten provoziert, ist für einen verwechslungsfreien Testablauf inklusive der dazugehörigen Dokumentation (evtl. Einsatz eines Farbsystems) zu sorgen.

Bezüglich weiterer Details sei auf internationale Positionspapiere verwiesen [14, 16].

Interpretation der Ergebnisse

Eine Provokationstestung liefert dann ein positives Ergebnis, wenn die abzuklärende Reaktion unter Testbedingungen erneut auftritt oder sich vergleichbare und vor allem objektivierbare Reaktionen einstellen. War die zur Testung führende initiale Reaktion bereits nur subjektiv, kann eine Beurteilung im Test nur unter Berücksichtigung einer (oder besser: mehrerer) Plazebotestung erfolgen. Ein negatives Testergebnis ist definiert durch das Fehlen einer der ursprünglichen Reaktion vergleichbaren Symptomatik während der Testung inklusive einer adäquaten, dem Reaktionstyp angepassten Nachbeobachtungsphase.

In jedem Fall ist an die Möglichkeit falsch-positiver oder falsch-negativer Reaktionen zu denken. Falsch-positive Reaktionen können darauf beruhen, dass psychovegetative Reaktionen wesentliche Testparameter (Herzschlag, Atemfrequenz, Peak-flow etc) beeinflussen oder präexistente Erkrankungen wie beispielsweise eine Urtikaria durch den Test mit Antiphlogistika verstärkt werden.

Falsch-negativ kann der Test verlaufen, wenn wesentliche Co-Faktoren der Initialreaktion fehlen (wie initial verwendete Begleitmedikamente, Infekte, körperliche Anstrengung, UV-Exposition etc.), das Intervall zwischen Erstreaktion und Testung zu kurz oder lang war (Refraktärperiode), die falsche Dosis getestet wurde oder im Rahmen der Steigerung der Testdosis eine kurzfristige „Desensibilisierung“ (z.B. bei Testung von Acetylsalicylsäure) eingetreten ist.

Grenzen der Provokationstestungen

Die medikamentöse Provokationstestung kann zwar als Goldstandard im Rahmen der Abklärung unerwünschter Arzneireaktionen definiert werden, trotzdem gilt es eine Reihe von Einschränkungen zu beachten.

Viele Patienten wenden zumindest zeitweise eine Mehrzahl von Medikamenten an, die möglicherweise interagieren [20]; dies kann nicht immer unter Testbedingungen reproduziert werden. In ähnlicher Weise treten bestimmte Arzneireaktionen hauptsächlich bei Einnahme eines speziellen Medikamentes im Rahmen von Infekten auf, auch diese Konstellation ist in der Testdurchführung nicht kontrolliert wiederholbar. Als Beispiel seien die makulösen oder makulopapulösen Arzneiexantheme unter Aminopenizillinen bei EBV-Infekt oder auch die Urtikaria unter Acetylsalicylsäure bei grippalem Infekt genannt. Es besteht somit, wie bei allen medizinischen Testverfahren, die Möglichkeit falsch-positiver wie auch falsch-negativer Befunde. Und abschließend sei darauf hingewiesen, dass eine Reaktion im Provokationstest nicht für alle Zeiten für den individuellen Patienten Gültigkeit haben muss, genauso wie eine unauffällige Testung keinesfalls eine immerwährende Verträglichkeit der getesteten Substanz(en) feststellen kann [21, 22].

Erstellungsdatum: 2010

Überprüfung geplant: 2014

Danksagung

Der Text wurde der AGES PharmMed/Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen zur Stellungnahme vorgelegt. Das Bundesamt hat aufgrund der fehlenden Rechtsgrundlage keine Stellungnahme abgegeben. Wir danken jedoch für inhaltliche und fachliche Anmerkungen.

Interessenkonflikt

In Bezug auf Ziel und Inhalt der Leitlinie bestehen keine Interessenskonflikte.

Literatur

1. Köberlein J, Brehler R. Leitlinien in der Allergologie. Instrumente für Qualität und Wirtschaftlichkeit. Notfall & Hausarztmedizin 2009;35:70-7.
2. Ollenschläger G, Kirchner H, Sänger S, et al. Qualität und Akzeptanz medizinischer Leitlinien in Deutschland - Bestandsaufnahme Mai 2004. In: Hart D. (Hrsg.). Klinische Leitlinien und Recht. Baden-Baden. Nomos Verlagsgesellschaft 2005,17-40.

3. Field M, Lohr KN. Clinical practise guidelines – directions for a new program. Washington: National Academy Press, 1990.
4. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung. Dt. Ärzteblatt 1997;94:A2154–5.
5. Exadaktylos AK, Aeschbacher G, Zimmermann H. Klinische Leitlinien – wie gewonnen so zerronnen? Dtsch Med Wochenschr 2010;135:874.
6. Gibbons RJ, Antman EM, Smith SC. Has guideline development gone astray? No. BMJ 2010;340:c343.
7. WHO Uppsala Monitoring Centre: The importance of pharmacovigilance. Safety Monitoring of medical products. Geneva: WHO 2002.
8. Richtlinie 2001/83/EG ergänzt durch die Richtlinie 2004/27/EG des Europäischen Parlaments und des Rates.
9. Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), StF: BGBl. Nr. 185/1983.
10. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clin Exp Allergy 2009;39:43–61.
11. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. Pharmacol Rev 2000;53:357–79.
12. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as a cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. Br Med J 2004;329:15–9.
13. Moore N, Lecoindre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br J Clin Pharmacol 1998;45:301–8.
14. Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, et al. Leitlinie Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. JDDG 2008;3:240–3.
15. Aberer W, Kränke B. Clinical manifestations and mechanisms of skin reactions after systemic drug administration. Drug Discov Today: Disease Mechanisms 2008;5:e237–47.
16. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Position paper. Allergy 2003;58:854–63.
17. Aberer W, Kränke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. Immunol Allergy Clin N Am 2009;29:567–84.
18. Wöhrl S, Vigl K, Stingl G. Patients with drug reactions – is it worth testing. Allergy 2006;61:928–34.
19. 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;140:1001–6.
20. Girard M. Conclusiveness of rechallenge in the interpretation of adverse drug reactions. Br J Clin Pharmacol 1987;23:73–9.
21. Yocum MW, Heller AM, Abels RI. Efficacy of intravenous pre-testing and antihistamine prophylaxis in radiocontrast media-sensitive patients. J Allergy Clin Immunol 1978;62:309–13.
22. Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, et al. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. Wien Klin Wochenschr 2008;120:733–41.