

**Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Ludwig-Maximilians-Universität München
(Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Gerd Plewig)**

**Orale Provokationstestung bei anaphylaktoiden
Unverträglichkeitsreaktionen
gegen Nicht-Opioidanalgetika**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Birgit Beer
aus München**

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Przybilla

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med J. Remien

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. F. Ruëff

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 03.04.2003

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Anwendung von Analgetika in der Bevölkerung	1
1.2	Unverträglichkeitsreaktionen auf Analgetika	1
1.3	Begriffsdefinitionen und Pathomechanismen	2
1.4	Diagnostik der Analgetikaüberempfindlichkeit	4
1.5	Aufgabe und Ziel der Arbeit	5
2	Material und Methoden	6
2.1	Patienten	6
2.2	Datenerhebung	6
2.3	Anamneseerhebung zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung	6
2.4	Hauttestung und oraler Provokationstest	8
2.4.1	Pricktest	8
2.4.2	Oraler Provokationstest	8
2.5	Statistische Methoden	10
3	Ergebnisse	11
3.1	Alter und Geschlecht	11
3.2	Anamnese	12
3.2.1	Anzahl der Überempfindlichkeitsreaktionen	12
3.2.2	Zeitspanne zwischen Unverträglichkeitsreaktion und oraler Provokation	13
3.2.3	Nicht vertragene Analgetika	14
3.2.4	Angegebene Unverträglichkeitsreaktionen	16
3.2.5	Alternative Auslöser	21
3.3	Hauttest	21
3.4	Orale Provokationstestung	23
3.5	Anwendung von Analgetika nach der oralen Provokationstestung	38
3.5.1	Einnahme von Analgetika	39
3.5.2	Anwendung überprüfter Ausweichpräparate	40
3.5.3	Angewendete Wirkstoffe	41

3.5.4	Verträglichkeit der eingenommenen Medikamente.....	42
3.5.5	Nicht vertragene Medikamente und Art der Unverträglichkeitsreaktion	43
3.5.6	Bedenken vor anderen Medikamenten.....	44
4	Diskussion.....	45
4.1	Alter	45
4.2	Geschlecht.....	46
4.3	Anamnese.....	47
4.3.1	Latenzzeit zwischen Unverträglichkeitsreaktion und oralem Provokationstest ...	47
4.3.2	Auslöser von Überempfindlichkeitsreaktionen.....	48
4.3.3	Anamnestische Symptome und Schweregrade der Analgetikaunverträglichkeit.	49
4.4	Hauttestung	51
4.5	Orale Provokationstestung.....	52
4.6	Alternative Auslöser	60
4.7	Anwendung von Ausweichpräparaten nach erfolgter oraler Provokationstestung.....	61
4.7.1	Häufigkeit der Einnahme von Analgetika.....	61
4.7.2	Verwendete Wirkstoffe.....	63
4.7.3	Verträglichkeit der angewendeten Schmerzmittel.....	63
4.7.4	Art der nach Analgetikaaanwendung aufgetretenen Unverträglichkeitsreaktionen	64
4.7.5	Bedenken gegenüber anderen Wirkstoffgruppen.....	64
5	Zusammenfassung	66

1 Einleitung

1.1 Anwendung von Analgetika in der Bevölkerung

Schmerzmittel sind die am häufigsten verschriebenen und verwendeten Medikamente in der westlichen Welt (42). Große Bedeutung kommt vor allem den peripheren Analgetika zu, die im Gegensatz zu den Opioiden auch als Nicht-Opioidanalgetika oder „leichte“ Analgetika bezeichnet werden. Die Wirkstoffgruppe der „leichten“ peripheren Analgetika ist pharmakologisch mit den nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) eng verwandt und überlappt teilweise mit ihnen. Weltweit wenden täglich 30 Millionen Menschen ein Medikament aus der Gruppe der Nicht-Opioidanalgetika an (35). Viele dieser Medikamente sind ohne ärztliches Rezept in der Apotheke erhältlich („over the counter drugs“), in Frankreich etwa werden 30 Prozent der Schmerzmittel auf diese Weise erworben (52). Ihre Verbreitung ist dementsprechend groß und weist eine steigende Tendenz auf (41,48,63). In der Bundesrepublik Deutschland betrug im Jahr 1997 der Verbrauch an Analgetika pro 1000 Einwohner 2222 Packungen in West- bzw. 2091 Packungen in Ostdeutschland (45). In Großbritannien wurden im Jahr 1990 23,3 Millionen Antirheumatika verschrieben, die Kosten beliefen sich auf umgerechnet etwa 600 Millionen DM (9). In Spanien sind die NSAR mit einem Anteil von 12 Prozent am nationalen Medikamentenverbrauch beteiligt, ein Drittel davon wird in Form von Selbstmedikation angewendet (21). In den meisten Fällen werden Nicht-Opioidanalgetika aufgrund verschiedener Schmerzzustände und Entzündungen verwendet. Oft kommen sie bei Schmerzen im Bereich des Bewegungsapparates zur Anwendung, etwa bei degenerativen oder entzündlichen Gelenkerkrankungen, häufig auch bei Kopfschmerzen (9,37,67,79,110).

1.2 Unverträglichkeitsreaktionen auf Analgetika

Die Nicht-Opioidanalgetika gehören nicht nur zu den am meisten verwendeten Pharmaka, sondern führen auch mit am häufigsten zu Überempfindlichkeitsreaktionen (14,101). Nur Antibiotika sind noch häufiger für derartige Reaktionen verantwortlich (21,59,100). In 11% bis 33% sollen NSAR Auslöser für medikamenten-assoziierte Unverträglichkeitsreaktionen sein (28,103).

Die Angaben über die Prävalenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Analgetika variieren erheblich. Eine groß angelegte Studie in der Schweiz mit knapp 20 000 Patienten fand eine Häufigkeit (pseudo-) allergischer Reaktionen nach NSAR-Anwendung von 0,5% (62). Andere Autoren gehen von einer Prävalenz von 6% bzw. 9% in der Allgemeinbevölkerung aus (31,87). Bei bestimmten Vorerkrankungen besteht gegenüber der Normalbevölkerung ein weitaus höheres Risiko, eine derartige Reaktion zu erleiden. So sind bis zu 30% der Patienten mit Asthma bronchiale betroffen (87,90), Patienten mit chronischer Urtikaria oder Polyposis nasi reagieren sogar in bis zu 40% unverträglich auf Analgetika (91). Frauen sind dabei häufiger betroffen als Männer, und es findet sich eine Häufung in der dritten und vierten Lebensdekade (90). Die Symptomatik der Überempfindlichkeitsreaktionen reicht vom relativ harmlosen Hautausschlag bis hin zum anaphylaktischen Schock mit Todesfolge (1,61).

1.3 Begriffsdefinitionen und Pathomechanismen

Arzneimittelbedingte Unverträglichkeitsreaktionen sind unerwünschte, unerwartete Reaktionen bei klinisch üblicher Dosierung eines Medikaments (39). Dabei können allergische von nicht-allergischen Unverträglichkeitsreaktionen unterschieden werden.

Eine **allergische Reaktion** weist verschiedene Merkmale auf: sie ist spezifisch in Bezug auf das auslösende Allergen, wird durch humorale oder zelluläre immunologische Mechanismen vermittelt und beruht auf einer früheren immunologischen Sensibilisierung. Schon geringe Dosen des Allergens können zu einer allergischen Reaktion führen (75,81). Die Symptome der allergischen Reaktionslage sind abhängig vom zugrunde liegenden Mechanismus. NSAR können über unterschiedliche Pathomechanismen zu Unverträglichkeitsreaktionen führen. Bei **allergischen Soforttypreaktionen** werden Urtikaria, Herz-Kreislauf-Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock ausgelöst. Nachgewiesene allergische Soforttypreaktionen gegen NSAR sind selten. Demgegenüber imitieren **pseudo-allergische Reaktionen** in ihrem klinischen Erscheinungsbild eine Allergie, ohne dass ein immunologischer Mechanismus nachweisbar ist. Häufig treten die Reaktionen dosisabhängig auf, was mitunter allerdings auch bei der Allergie beobachtet wird (43,74,98). Die Symptome betreffen neben Hauterscheinungen häufig auch den Respirationstrakt. Eine Erscheinungsform ist zum Beispiel das Analgetika-induzierte Asthma. Der Mechanismus ist noch nicht endgültig geklärt. Eine Hypothese geht von der Hemmung der Cyclooxygenase durch die nicht-steroidalen

Antirheumatika und der daraus resultierenden Überproduktion von Leukotrienen und anderen Entzündungsmediatoren als Hauptursache der pseudo-allergischen Unverträglichkeitsreaktion aus (4,17,74,93,98). Wahrscheinlich gibt es jedoch verschiedene Mechanismen, über die klinisch pseudo-allergische Reaktionen ausgelöst werden können. Ohne sichere Kenntnis werden sie zusammengefasst als Idiosynkrasie-Reaktionen bezeichnet. Die **Idiosynkrasie** ist definiert als nicht-immunologische Überempfindlichkeit ohne Bezug zur pharmakologischen Toxizität (75). Es wurden auch Hinweise gefunden, die auf einen immunologischen Hintergrund deuten (111). Schlumberger (82) geht davon aus, dass eine pseudo-allergische Reaktionsbereitschaft genetisch determiniert ist. Verschiedene Studien haben Hinweise auf eine HLA-assoziierte genetische Prädisposition für die Ausbildung pseudo-allergischer Reaktionen auf Analgetika gefunden (44,57,73). Eine andere Hypothese für die Entstehung der NSAR-Unverträglichkeit hält nicht einen angeborenen, sondern einen erworbenen Mechanismus im Sinne einer „underlying disease“ für die Pathogenese der Idiosynkrasie für wahrscheinlich. Möglicherweise kommt es nur durch Interferenz mit anderen Faktoren, beispielsweise durch zeitgleich eingenommene andere Medikamente, zu Unverträglichkeiten gegen periphere Analgetika (25). Hierfür spricht beispielsweise, dass die meisten Patienten mit Idiosynkrasie gegen NSAR früher Arzneistoffe aus dieser Gruppe reaktionslos vertrugen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit anaphylaktoiden Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (Typ I) gegen Nicht-Opioidanalgetika. Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ II, III oder IV wurden nicht erfasst. Eine Übersicht über verschiedene Wirkstoffe und die übergeordneten Substanzgruppen liefert Tabelle 1.

Darüber hinaus werden auch Überempfindlichkeitsreaktionen gegen zwei Wirkstoffe aus der Reihe der Opioide untersucht. Zum einen handelt es sich um Codeinphosphat als häufig vorkommender Bestandteil von Kombinationspräparaten, zum anderen um Tramadol, das häufig als Ausweichpräparat bei NSAR-Unverträglichkeit Verwendung findet.

Tabelle 1: Nicht-Opioidanalgetika (nach Mutschler, 58)

Gruppe	Wirkstoffe
Salizylate	Azetylsalizylsäure (ASS)
Essigsäure-Derivate	Diclofenac Indometacin Acemetacin
Propionsäure-Derivate	Ibuprofen Ketoprofen Naproxen
Pyrazol-Derivate	Propyphenazon Phenylbutazon Aminophenazon Metamizol Azapropazon
Anilin-Derivate	Paracetamol Phenacetin
Oxicame	Piroxicam

1.4 Diagnostik der Analgetikaüberempfindlichkeit

Bei Verdacht auf Analgetikaüberempfindlichkeit ist unbedingt eine Identifikation des oder der Auslöser anzustreben. Einerseits könnte eine erneute Exposition den Patienten durch eine lebensbedrohliche Reaktion gefährden, andererseits sollten Therapiemöglichkeiten nicht ungerechtfertigt eingeschränkt werden (3,106). Die Möglichkeiten zur Diagnostik der Analgetikaüberempfindlichkeit stützen sich auf eine genaue Anamneseerhebung, Haut- und Provokationstestungen (3,69,109).

In-vitro-Tests wie der RAST, der beispielsweise bei der Penicillinallergie zur Anwendung kommt, haben bei der Analgetikaunverträglichkeit keine nennenswerte diagnostische Aussagekraft, da es sich meist nicht um immunologisch vermittelte Reaktionen handelt und somit spezifische Antikörper nicht zu erwarten und auch kaum jemals nachzuweisen sind (26). Auch Hauttestungen wie der Pricktest haben nur eingeschränkten diagnostischen Wert, können

aber dazu dienen, die (seltenen) Fälle einer echten Allergie zu identifizieren. Es gibt allerdings ein neues Testverfahren, das auf der Freisetzung von Leukotrienen beruht und über eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Diagnostik der NSAR-Unverträglichkeit verfügen soll (51). Allerdings konnten diese Befunde von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden.

Die Methode der Wahl stellt die Exposition des Patienten gegenüber dem Arzneistoff dar, die vornehmlich in Form der oralen Provokationstestung durchgeführt wird.

In den letzten Jahren sind auch andere Provokationsverfahren entwickelt und untersucht worden. Bedeutung kommt vor allem der nasalen und der bronchialen Provokationstestung zu. Deren Vorteil liegt vor allem in der geringeren, lokal applizierten Testdosis, wodurch systemische Reaktionen minimiert werden sollen (16,55). Diese Testverfahren können geeignet sein für solche Patienten, die auf Analgetikaanwendung mit Symptomen des Respirationstrakts reagiert hatten, wie bei Analgetika-induziertem Asthma.

1.5 Aufgabe und Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die diagnostische Aussagekraft des oralen Provokationstests bei Patienten mit Anamnese einer Analgetikaüberempfindlichkeit zu untersuchen. Dabei wurde das Augenmerk zum einen auf die Frage gelegt, bei wie vielen Patienten mit diesem Test der Auslöser der ursprünglichen Überempfindlichkeitsreaktion ermittelt werden konnte. Weiter wurde untersucht, inwieweit die im Rahmen der stationären Testung ermittelten Ausweichanalgetika auch später angewendet und dabei vertragen wurden.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

In die vorliegende Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, bei denen im Zeitraum zwischen Januar 1995 und August 1997 in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München orale Provokationstestungen mit Analgetika durchgeführt worden waren. Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Untersuchung war die Durchführung einer oralen Provokationstestung wegen anamnestisch angegebener anaphylaktoider Überempfindlichkeit auf ein oder mehrere Analgetika.

2.2 Datenerhebung

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Zur Erfassung der Daten wurden die Krankenblätter der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München verwendet.

Um Informationen über den weiteren Verlauf der Arzneimittelunverträglichkeit nach Abschluss der Testungen zu gewinnen, wurde im Dezember 1997 an alle Patienten, bei denen ein oraler Provokationstest mit Analgetika durchgeführt worden war, ein Fragebogen verschickt mit der Bitte, diesen ausgefüllt zurückzusenden. Darin wurde gefragt nach einer weiteren Anwendung, der Darreichungsform, dem Handelspräparat und der Verträglichkeit von Analgetika, die nach der oralen Provokationstestung angewandt wurden. Der Fragebogen findet sich im Anhang.

2.3 Anamneseerhebung zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung

Erfasst wurden das zeitliche Intervall zwischen der Einnahme des Medikaments und dem Eintreten der Unverträglichkeitsreaktion, die aufgetretenen Symptome und die Zeitspanne, die zwischen erlittener Unverträglichkeit und der oralen Provokationstestung lag. Die Patienten wurden auch nach anderen möglichen Ursachen für die anamnestisch angegebene Unverträglichkeitsreaktion gefragt. Von Interesse waren zum Beispiel gleichzeitig

eingenommene Medikamente oder Nahrungsmittel beziehungsweise Hinweise für das Vorliegen einer Nahrungsmittel- oder Naturlatexallergie.

Um zu erfahren, wie lange die Patienten schon an Überempfindlichkeitsreaktionen litten, wurde auch die Latenzzeit von der jeweils ersten Reaktion nach Anwendung eines Analgetikums bis zur oralen Provokationstestung erfasst.

Nach den geschilderten Symptomen wurden anaphylaktoide Reaktionen einem Schweregrad zugeordnet. Dafür wurde die Klassifizierung von Ring und Messmer (75) verwendet (Tabelle 2). Hautreaktionen werden hiernach dem Schweregrad I, Rhinitis, Konjunktivitis, Atemnot oder Übelkeit dem Schweregrad II zugeordnet. Bei Reaktionen mit Erbrechen, Durchfall und/oder Kreislaufchock wurden diese als Reaktionen des Schweregrads III beurteilt. Schweregrad IV enthält Kreislauf - und Atmungsversagen.

Falls ein Patient in der Anamnese über Reaktionen unterschiedlicher Schweregrade berichtete, wurde für die Auswertung der jeweils höchste berücksichtigt.

Tabelle 2: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktoider Reaktionen (nach Ring und Messmer, 1977)

Schweregrad	Haut	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
II	(nicht obligat)	Nausea Krämpfe	Rhinorrhoe Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie Blutdruckabfall Arrhythmie
III	(nicht obligat)	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	(nicht obligat)	(nicht obligat)	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

2.4 Hauttestung und oraler Provokationstest

2.4.1 Pricktest

Es wurde im Pricktest die Reaktion auf verschiedene Analgetika (Standardreihe und der als Auslöser verdächtige Wirkstoff) untersucht. Daneben wurde zur Erfassung einer atopischen Diathese ein Pricktest mit verbreiteten Aeroallergenen (Katzen-, Milben- und Gräserallergene; Bencard, München) durchgeführt.

Der Ablauf des Pricktests war wie folgt: Es wurde ein Tropfen der Testsubstanz auf die Haut aufgebracht. Durch den Tropfen hindurch wurde die Haut mit einer Prick-Lanzette schräg angestochen und angehoben. Nach circa 20 Minuten wurde die Reaktion abgelesen. Zur Beurteilung diente dabei die Ausdehnung von Quaddel und Erythem. Als positiv wurde der Test bei einem Quaddeldurchmesser von mindestens 2 mm beurteilt. Fraglich positive Testergebnisse wurden diagnostisch nicht berücksichtigt. Eine Positiv- und eine Negativkontrolle wurden mit Histamindihydrochlorid (0,1%) und physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt. Die ersten 3 Monate nach einer Unverträglichkeitsreaktion sind für die Durchführung eines Pricktests am günstigsten (3,106). Die Methodik des Hauttests und der Bewertung der Ergebnisse sind andernorts beschrieben (78).

2.4.2 Oraler Provokationstest

Die Patienten wurden einer oralen Provokationstestung mit Analgetika unterzogen (69). Die Tests wurden unter vollstationären Bedingungen bei liegendem intravenösem Zugang vorgenommen. Die Patienten befanden sich unter ärztlicher Aufsicht und es bestand dabei Notfallbereitschaft. Kontraindikationen wie schwere Allgemeinerkrankungen oder Schwangerschaft wurden vor Beginn der Testungen ausgeschlossen.

Es wurde pro Tag ein Analgetikum einfach blind oral verabreicht. Dabei wurde ein bestimmtes Dosierungsschema eingehalten. Die Dosis wurde in 2-stündlichen Abständen bis zu einer Maximaldosis gesteigert, die einer gebräuchlichen Einzeldosis entspricht. Üblicherweise verabreichte man so 10, 50 und 100% dieser Dosis in Gelatine kapseln. Azetylsalizylsäure wurde darüber hinaus auch noch in einer Dosis von 1000 mg getestet, was einer doppelten Einzeldosis entspricht. Falls anamnestisch eine besonders schwere Unverträglichkeitsreaktion vorgelegen hatte oder der Patient an Asthma bronchiale litt, wurde auch mit einer geringeren

Dosierung, etwa 1% der Maximaldosis, begonnen. Das Dosierungsschema für die verschiedenen Analgetika ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Zur Standardreihe, die bei allen Patienten getestet werden sollte, gehörten Azetylsalizylsäure, Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac und Tramadol. Andere Wirkstoffe wurden nur getestet, wenn sie als Auslöser der anamnestisch angegebenen Unverträglichkeitsreaktion in Frage kamen oder unter den Arzneistoffen der Standardreihe keine beziehungsweise nicht ausreichend Ausweichpräparate identifiziert werden konnten. Es wurde grundsätzlich immer die Testung mit dem verdächtigen Auslöser angestrebt, sofern nicht bereits eine eindeutige Reaktion gegen ein anderes NSAR aufgetreten war. In diesen Fällen wurde meist auf die Provokation mit dem verdächtigen Wirkstoff verzichtet.

Tabelle 3: Dosierungsschema der oralen Provokationstestung

Wirkstoff	Dosierung (mg)			
	50	250	500	1000
Azetylsalizylsäure	50	250	500	1000
Paracetamol	50	250	500	1000
Ibuprofen	60	300	600	
Diclofenac	5	25	50	100
Tramadol	5	25	50	
Propyphenazon	5	50	250	500
Indometacin	5	25	50	
Metamizol	50	250	500	
Codeinphosphat	3	15	30	
Piroxicam	2	10	20	
Ketoprofen	15	75	150	

Täglich wurde maximal ein Schmerzmittel getestet. Erfolgte darauf eine subjektive oder eine objektiv erfassbare Reaktion, so wurde eine Pause von mindestens 72 Stunden nach Abklingen der Symptome eingehalten, bis die orale Provokation fortgesetzt wurde. Auftretende Symptome wurden abhängig von ihrem Schweregrad symptomatisch behandelt.

Als günstigster Zeitpunkt für die Durchführung der oralen Provokationstestung wurde ein Zeitraum von 2 Wochen bis 3 Monate nach erlittener Unverträglichkeitsreaktion angestrebt (3,106). War dies nicht möglich, so wurde der orale Provokationstest auch früher beziehungsweise später vorgenommen.

2.5 Statistische Methoden

Zur Anwendung kam die Berechnung von Mittelwerten und Medianen.

Zur Prüfung auf Signifikanz von Ergebnissen wurden der t-Test für unverbundene Stichproben und der Chi-Quadrat-Test verwendet, gerechnet mit dem Statistik-Programm SPSS. Dabei wurden Ergebnisse mit einem p-Wert $\leq 0,05$ als signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

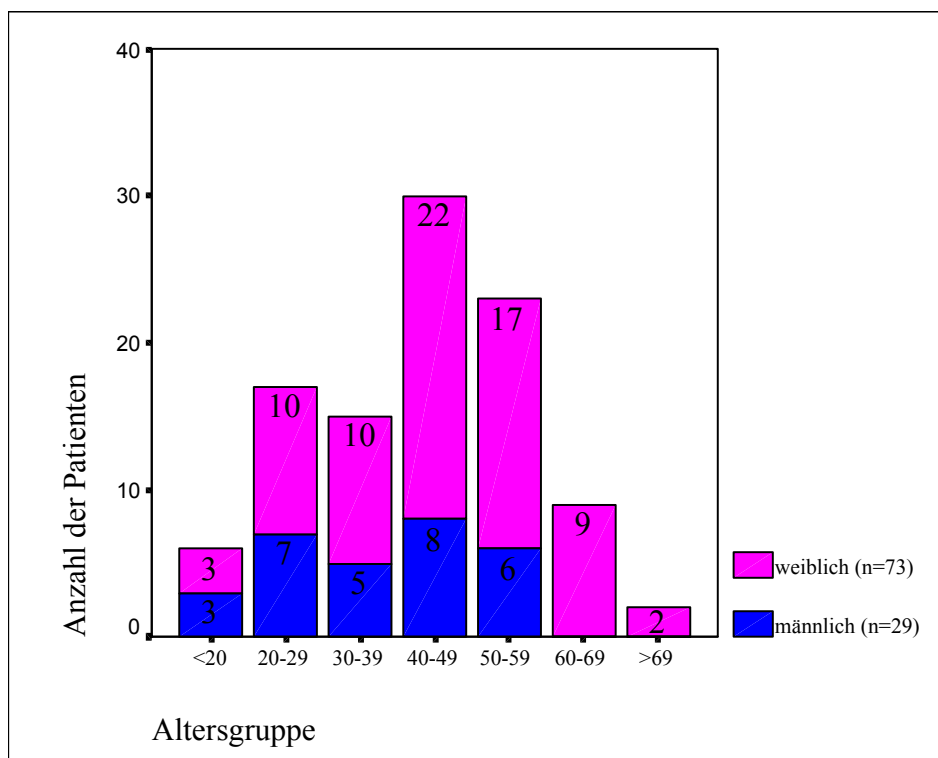
3.1 Alter und Geschlecht

In der Auswertung wurden 102 Patienten erfasst. Davon waren 29 Männer und 73 Frauen. Der jüngste Patient war 14, der älteste 78 Jahre alt. Der Mittelwert lag bei $42,2 \pm 14,3$ Jahren, der Median bei 44 Jahren. In Tabelle 4 finden sich Angaben zur Altersverteilung der Patienten. Dabei zeigt sich, dass die Mehrheit der untersuchten Patienten (53/102; 51,9%) zwischen 40 und 60 Jahre alt war.

Tabelle 4: Altersverteilung

Altersgruppe	Häufigkeit	
	n	%
≤ 19 Jahre	6	5,9
20 – 39 Jahre	32	31,4
40 – 59 Jahre	53	51,9
≥ 60 Jahre	11	10,8
Gesamt	102	100,0

Das mittlere Alter bei den Frauen lag bei 44,4 Jahren, bei den Männern mit 36,6 Jahren um etwa 8 Jahre darunter. Der Unterschied war signifikant ($p=0,012$). Abbildung 1 veranschaulicht die Alters- und Geschlechtsverteilung.

Abbildung 1: Geschlechtsverteilung in den verschiedenen Altersgruppen

3.2 Anamnese

3.2.1 Anzahl der Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei den Patienten war eine unterschiedliche Zahl an Unverträglichkeitsreaktionen gegen Analgetika aufgetreten, bevor sie sich einer allergologischen Testung unterzogen. 46/102 Patienten (45,1%) hatten sich bereits nach einer Reaktion auf Schmerzmittel zur Klärung vorgestellt, 21 Patienten (20,6%) berichteten über zwei Reaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung von Analgetika. 9 Patienten (8,8%) hatten 3, 4 Patienten (3,9%) hatten 4 und 4 Patienten (3,9%) hatten 5 oder mehr Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese. 8 Patienten hatten angegeben, „mehrmals“ eine Unverträglichkeitsreaktion erlebt zu haben, wobei eine Festlegung auf eine genaue Anzahl nicht möglich war. Bei 10 Patienten konnte die Anzahl der erlittenen Reaktionen nicht genau eruiert werden.

3.2.2 Zeitspanne zwischen Unverträglichkeitsreaktion und oraler Provokation

Der Zeitabstand zwischen letzter anamnestisch angegebener Überempfindlichkeitsreaktion und oraler Provokationstestung betrug durchschnittlich 19,7 Monate. Der kürzeste angegebene Zeitabstand betrug 6 Tage, der längste 27 Jahre. Dabei handelte es sich um einen Patienten, der nach einem Apoplex regelmäßig Azetylsalizylsäure einnehmen sollte, sich aber an eine lange zurückliegende Unverträglichkeitsreaktion erinnerte. Der Median lag bei 4 Monaten. Bei 3 Patienten war die Latenzzeit zwischen der ursprünglichen Reaktion und der Testung unbekannt. Die orale Provokationstestung wurde bei 41 Patienten im Abstand von 2 Wochen bis 3 Monate nach der (letzten) Überempfindlichkeitsreaktion durchgeführt. 5 Patienten wurden innerhalb der ersten 2 Wochen nach der letzten Reaktion getestet (Abbildung 2).

Die Anamnesedauer, also die Zeitspanne zwischen der ersten erlittenen Überempfindlichkeitsreaktion bis zum Zeitpunkt der oralen Provokationstestung, variierte bei den Patienten von wenigen Tagen bis zu 27 Jahren (Abbildung 3).

Abbildung 2: Latenzzeit zwischen letzter anamnestischer Unverträglichkeitsreaktion und oraler Provokation bei 99 Patienten

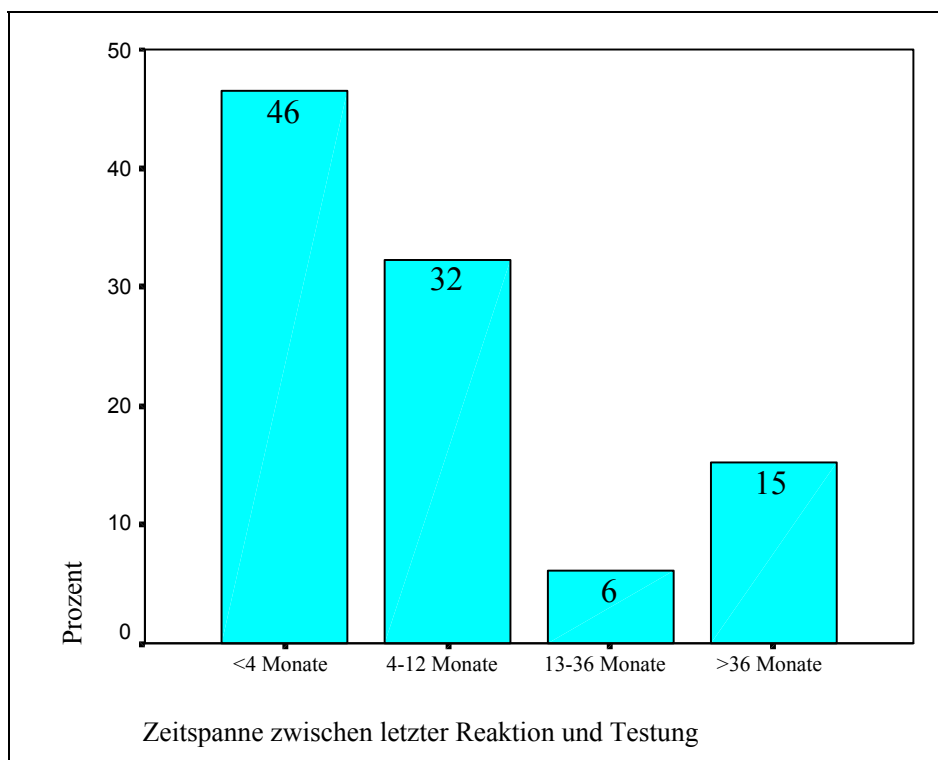
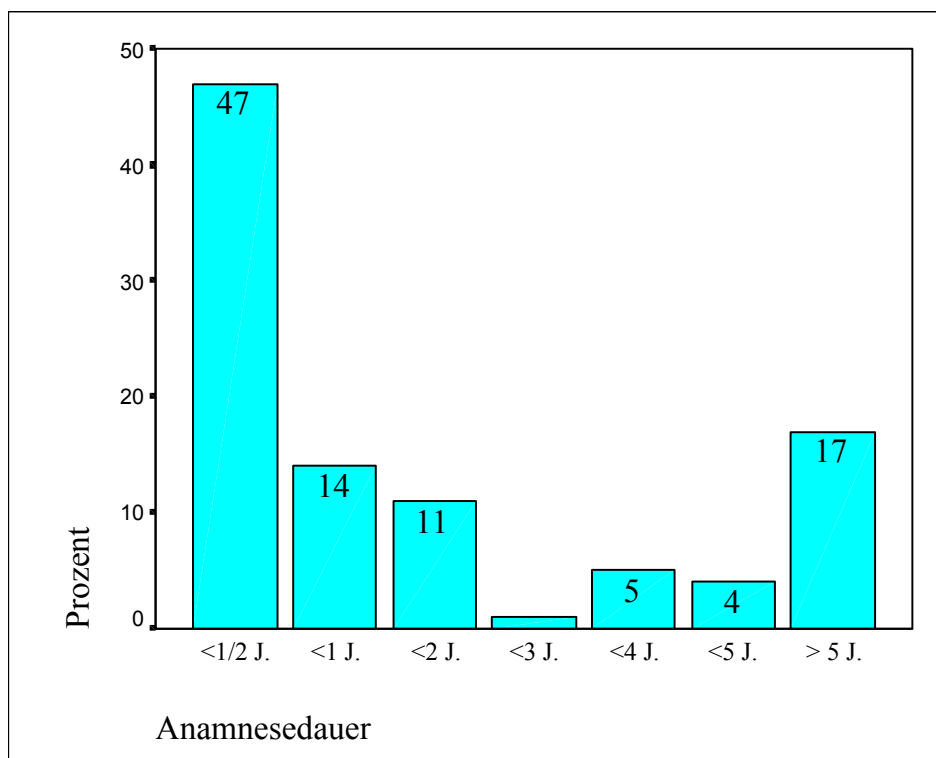


Abbildung 3: Zeitspanne zwischen erster Überempfindlichkeitsreaktion und oraler Provokation bei 99 Patienten



3.2.3 Nicht vertragene Analgetika

Die Mehrzahl der Patienten (58/102; 56,9%) hatte in der Vorgeschichte auf eine Arzneizubereitung reagiert. 29 Patienten (28,4%) gaben zwei unverträgliche Handelspräparate an, 15 Patienten (14,7%) hatten auf drei oder mehr Präparate reagiert.

Unter den von den Patienten angegebenen Handelspräparaten fand sich am häufigsten Aspirin® (Azetylsalizylsäure, 33 Patienten). Weitere häufig genannte Präparate waren Thomapyrin® (Azetylsalizylsäure und Paracetamol, 12 Patienten), Voltaren® (Diclofenac, 7 Patienten), Gelonida NA® (Azetylsalizylsäure, Paracetamol und Codeinphosphat, 6 Patienten) und Allvoran® (Diclofenac, 6 Patienten).

Die Hälfte der Patienten (51/102) hatte auf ein Präparat, das nur einen Wirkstoff enthielt, unverträglich reagiert. Bei etwa einem Viertel der Patienten (24/102; 23,5%) kamen drei oder mehr Wirkstoffe als Auslöser der Unverträglichkeitsreaktion in Betracht. Dabei war von der Mehrzahl der 51 Patienten (40/51; 78,4%), für die mehr als ein Wirkstoff als verdächtig angenommen werden musste, mehrere Schmerzmittel verwendet und nicht vertragen worden,

11 Patienten (21,6%) hatten auf ein Kombinationspräparat reagiert, weswegen primär mehrere Wirkstoffe als verdächtig galten.

Die Häufigkeit, mit der die einzelnen Wirkstoffe von den Patienten als unverträglich angegeben wurden, zeigt Tabelle 5. Am häufigsten an Unverträglichkeitsreaktionen beteiligt war Azetylsalizylsäure: 56 Patienten (54,9%) gaben an, in der Vorgeschichte vor Auftreten der Symptome ein Azetylsalizylsäure-haltiges Präparat eingenommen zu haben. Ebenfalls häufig angegeben wurden Paracetamol und Diclofenac, wobei zu berücksichtigen ist, dass Paracetamol zu einem hohen Prozentsatz als Kombinationspräparat, Diclofenac meist als Monopräparat an Überempfindlichkeitsreaktionen beteiligt war. Unter „Sonstige“ fallen Aminophenazon, Azapropazon, Naproxen, Acemetacin und Ketoprofen, welche bei jeweils einem Patienten zu den verdächtigen Auslösern gehörten.

Tabelle 5: Wirkstoffe anamnestisch nicht vertragener Handelspräparate

Wirkstoff	Patienten mit Reaktion nach Einnahme (n=102)		Zufuhr der Wirkstoffe (n=212)			
	n	%	Monopräparat		Kombinationspräparat	
			n	%	n	%
Azetylsalizylsäure	56	54,9	43/66	65,2	23/66	34,8
Paracetamol	38	37,3	14/47	29,8	33/47	70,2
Diclofenac	27	26,5	29/30	96,7	1/30	3,3
Propyphenazon	17	16,7	9/19	47,4	10/19	52,6
Codeinphosphat	11	10,8	0/13	0,0	13/13	100,0
Ibuprofen	10	9,8	11/11	100,0	0/11	0,0
Metamizol	8	7,8	9/9	100,0	0/9	0,0
Phenylbutazon	4	3,9	4/4	100,0	0/4	0,0
Piroxicam	3	2,9	3/3	100,0	0/3	0,0
Phenazon	3	2,9	1/3	33,3	2/3	66,7
Indometacin	2	2,0	2/2	100,0	0/2	0,0
Sonstige	5	4,9	5/5	100,0	0/5	0,0

3.2.4 Angegebene Unverträglichkeitsreaktionen

Art der Applikation

Die Patienten gaben Überempfindlichkeitsreaktionen auf 167 Schmerzmittel an. Von diesen genannten Präparaten waren 134 oral in Form von Tabletten oder Tropfen verwendet worden, 21 intramuskulär injiziert und 6 rektal als Suppositorium verwendet worden. 4 waren intravenös (Metamizol, Azapropazon, Diclofenac) und 2 subkutan (Propyphenazon, Diclofenac) angewendet worden.

Intervall zwischen Medikamenteneinnahme und Auftreten der Symptome

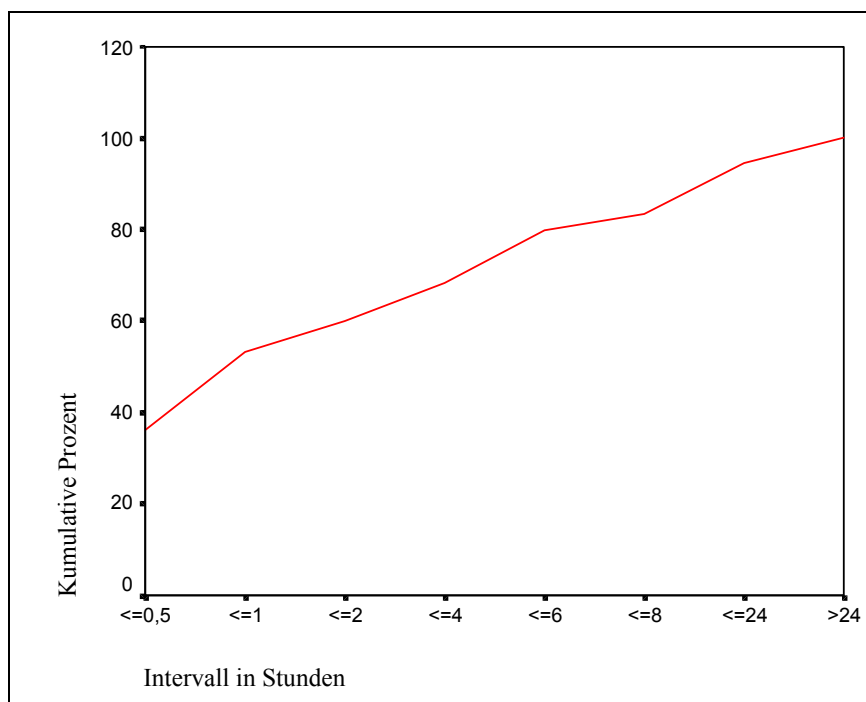
Eine Angabe der Zeitspanne zwischen Anwendung des Medikaments und Auftreten der Symptome konnte von den Patienten mehrfach nicht erfragt werden (keine Angabe bei 26/102 Patienten bzw. 34/167 Reaktionen). Bei insgesamt 133 Unverträglichkeitsreaktionen war den Patienten der Zeitpunkt der Reaktion erinnerlich.

Bei 48 der 133 Überempfindlichkeitsreaktionen (36,1%) traten die Symptome innerhalb der ersten halben Stunde, bei 71 Reaktionen (53,4%) innerhalb der ersten Stunde auf. 4 Stunden nach Analgetikaeinnahme war es bei etwa zwei Drittel (91/133; 68,4%) der Reaktionen zum Auftreten der Symptome gekommen. Die genaue Verteilung stellt Tabelle 6 dar. Eine grafische Darstellung liefert Abbildung 4.

Das zeitliche Intervall zwischen Anwendung des Analgetikums und Auftreten der Symptome war bei rektaler und intravenöser Applikation im Durchschnitt kürzer gewesen (Median 0,33 bzw. 0,29 Stunden) als nach oraler (Median 1 Stunde), intramuskulärer (3 Stunden) oder subkutaner Applikation (5 Stunden). Der Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 6: Intervall zwischen Medikamenteneinnahme und Auftreten der Symptome

Intervall	absolute Häufigkeit der Reaktionen (n=133)		kumulative Häufigkeit der Reaktionen	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
≤ 30 Minuten	48	36,1%	48	36,1%
≤ 1 Stunde	23	17,3%	71	53,4%
≤ 2 Stunden	9	6,8%	80	60,2%
≤ 4 Stunden	11	8,3%	91	68,4%
≤ 6 Stunden	15	11,3%	106	79,7%
≤ 8 Stunden	5	3,8%	111	83,5%
≤ 24 Stunden	15	11,3%	126	94,7%
> 24 Stunden	7	5,3%	133	100,0%

Abbildung 4: Latenzzeit zwischen Analgetikaaanwendung und Auftreten der Symptome

Schweregrad und Symptome

Die Symptome der angegebenen Unverträglichkeitsreaktionen und deren Häufigkeit zeigt Tabelle 7. Häufig genannte Symptome waren Angioödem, Juckreiz, Urtikaria, Exanthem und

Atemnot. Unter den sonstigen Symptomen finden sich unter anderem Schluckbeschwerden, Übelkeit und Rhinitis.

Von 102 Patienten litten 13 an Asthma bronchiale und 12 an rezidivierenden Quincke-Ödemen oder chronischer Urtikaria. Von den Patienten mit Asthma bronchiale hatte etwa die Hälfte (7/13; 53,8%) auf Analgetikaaanwendung auch mit asthmatischen Beschwerden reagiert. Die anderen entwickelten Hauterscheinungen wie Urtikaria oder Quincke-Ödeme. Von den Patienten mit chronisch rezidivierender Urtikaria oder Quincke-Ödemen hatte die Mehrheit (10/12; 83,3%) auch wieder mit einer Urtikaria bzw. einem Quincke-Ödem reagiert.

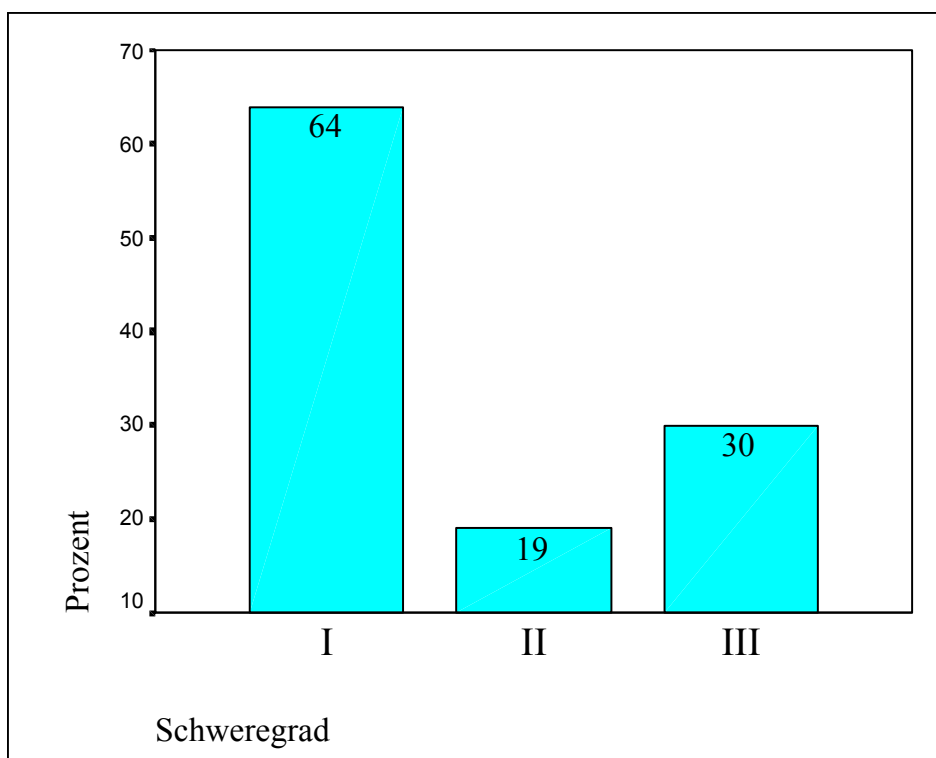
Tabelle 7: Symptome der anamnestisch angegebenen Reaktionen bei 102 Patienten

Symptome der Unverträglichkeitsreaktionen	Patienten, die das Symptom angegeben hatten	
	n	%
Angioödem	56	54,9
Juckreiz	52	51,0
Urtikaria	42	41,2
Exanthem	32	31,4
Atemnot	32	31,4
Kreislaufsymptome	23	22,5
Bewusstlosigkeit	16	15,7
Sensibilitätsstörungen	7	6,9
Hitzegefühl	6	5,9
Erbrechen	4	3,9
Rötung	4	3,9
Schüttelfrost	4	3,9
Sonstige Symptome	15	14,7

62,7% der Patienten (64/102) gaben Unverträglichkeitsreaktionen an, die dem Schweregrad I zuzuordnen waren. 18,6% der Patienten (19/102) berichteten über Reaktionen vom Schweregrad II und 29,4% der Patienten (30/102) über Reaktionen vom Schweregrad III. Waren mehrere Reaktionen erlitten worden, so waren diese meist vom gleichen Schweregrad (35 von 46 Patienten; 76,1%). Bei 11/46 Patienten (23,9%) waren die Schweregrade

unterschiedlich. Bei der Mehrzahl dieser Patienten (7/11; 63,7%) war eine Steigerung des Schweregrads im zeitlichen Verlauf sichtbar: Bei 2 Patienten kam es zu einer Steigerung von Schweregrad I zu Schweregrad II, bei 4 Patienten war eine Steigerung von Schweregrad I zu Schweregrad III zu beobachten. Bei einem Patient kam es zu einer Steigerung von Schweregrad II zu Schweregrad III. Die Häufigkeit der genannten Schweregrade zeigt Abbildung 5.

Abbildung 5: Schweregrad der anamnestisch angegebenen Reaktion bei 102 Patienten



Es wurde untersucht, ob Frauen und Männer Unterschiede in den Schweregraden der angegebenen Reaktion aufwiesen. Zur Berechnung kam, falls ein Patient Reaktionen unterschiedlicher Schweregrade angegeben hatte, der jeweils höchste Schweregrad. Dabei ergab sich, dass bei Frauen relativ weniger Reaktionen vom Schweregrad I, aber mehr Reaktionen vom Schweregrad III vorkamen als bei Männern (siehe Tabelle 8). Der Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 8: Schweregrad der anamnestischen Reaktion in Abhängigkeit vom Geschlecht

Schweregrad	Frauen		Männer	
	n	%	n	%
I	35	47,9	19	65,5
II	13	17,8	5	17,2
III	25	34,2	5	17,2
Gesamt	73	100,0	29	100,0

Um zu prüfen, ob die Schwere der Symptomatik von Überempfindlichkeitsreaktionen mit dem Alter ansteigt, wurden die angegebenen Schweregrade der Reaktionen von Patienten unter und über 40 Jahre miteinander verglichen (Alter zum Zeitpunkt der Reaktion). Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied, die Schwere der Reaktionen war bei beiden Altersgruppen ähnlich (Patienten <40 Jahre / Patienten \geq 40 Jahre: Schweregrad I 56,3% / 50,0%; Schweregrad II 18,8% / 16,7%; Schweregrad III 25,0% / 33,3%).

Es wurde auch untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen Applikationsart und Schweregrad der Unverträglichkeitsreaktion festzustellen war. Dabei wurde die orale Applikation mit den parenteralen Applikationsformen verglichen. Es ergab sich, dass unter parenteraler Anwendung relativ mehr Reaktionen vom Schweregrad II und III vorkamen (14 von 27 Reaktionen; 51,9%) als nach oraler Applikation (49 von 134 Reaktionen; 36,6%, siehe Tabelle 9). Der Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 9: Einfluss der Applikationsform auf den Schweregrad der Reaktion

Schweregrad	orale Applikation		parenterale Applikation (intramuskulär, intravenös, subkutan)	
	n	%	n	%
I	85	63,4	13	48,1
II/III	49	36,6	14	51,9
Gesamt	134	100,0	27	100,0

Dosis der angewandten Analgetika

Von insgesamt 167 angewandten Präparaten war bei 64 Präparaten (38,3%) die Dosis bekannt. In Tabelle 10 ist dargestellt, in welcher Dosierung die Medikamente zur Anwendung kamen.

Es wurde nicht unterschieden, ob der Wirkstoff als Monopräparat oder in Form eines Kombinationspräparates eingenommen wurde. Die Medikamente waren überwiegend in gebräuchlicher Einzeldosis angewendet worden.

Tabelle 10: Verwendete Einmaldosen nicht vertragener Wirkstoffe bei 76 Unverträglichkeitsreaktionen

Wirkstoff	Dosis bekannt	Dosis in mg		
		Minimum	Maximum	Median
Azetylsalizylsäure	29	250	2000	400
Paracetamol	19	150	1000	250
Diclofenac	6	50	100	87,5
Ibuprofen	4	200	500	300
Propyphenazon	6	125	250	157,5
Codeinphosphat	7	10	50	20
Phenazon	2	250	500	375
Piroxicam	1	-	-	40
Indometacin	1	-	-	50
Metamizol	1	-	-	500

3.2.5 Alternative Auslöser

35 der 102 Patienten (34,3%) gaben mögliche alternative Auslöser zu der anamnestisch vermuteten Unverträglichkeitsreaktion auf Analgetika an. 7 Patienten (6,9%) litten an bekannten Nahrungsmittelallergien. 13 Patienten (12,7%) litten an einer Naturlatexallergie. 28 Patienten (27,5%) nannten Medikamente, die sie im gleichen Zeitraum wie das Analgetikum verwendet hatten.

3.3 Hauttest

Bei 85 der 102 Patienten (83,3%) wurden Pricktests mit insgesamt 140 Analgetika durchgeführt. 17 Patienten (16,7%) wurden keiner Hauttestung unterzogen. 41 mal wurden Tests mit den anamnestisch verdächtigen Wirkstoffen durchgeführt, 99 mal mit den

anamnestisch als unverträglich angegebenen Handelspräparaten. Eine Darstellung der einzelnen im Pricktest untersuchten Substanzen zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Pricktest mit Analgetika

Testsubstanz	Zahl der Einzeltestungen (n=140)	positive Reaktionen	
		n	%
Azetylsalizylsäure	32	1	3,1
Paracetamol	15	0	0,0
Diclofenac	23	0	0,0
Ibuprofen	9	0	0,0
Propyphenazon	14	4	28,6
Metamizol	5	2	40,0
Phenylbutazon	2	0	0,0
Piroxicam	3	0	0,0
Thomapyrin® (ASS, Paracetamol)	9	1	11,1
Ambene® (Phenylbutazon)	1	1	100,0
Baralgin® (Metamizol)	2	1	50,0
Sonstige	25	0	0,0

Bei 10 von 140 Hauttests zeigten sich positive Reaktionen gegen die getesteten Substanzen. Gegen 122 Substanzen zeigten sich keine und gegen 8 fragliche Reaktionen.

8 Patienten reagierten auf mindestens eine Testsubstanz. Man beobachtete eine Reaktion auf 7 Einzeltestungen mit einem einzelnen Wirkstoff (1 Test mit Azetylsalizylsäure, 2 Tests mit Metamizol, 4 Tests mit Propyphenazon) und auf 3 Einzeltestungen, die mit einem Handelspräparat durchgeführt wurden, und zwar mit Thomapyrin® (Azetylsalizylsäure und Paracetamol), Ambene® (Phenylbutazon) und Baralgin® (Metamizol).

Es wurden 26 Einzeltestungen mit Wirkstoffen aus der Pyrazolongruppe durchgeführt (Propyphenazon, Metamizol, Phenylbutazon, Azapropazon, Aminophenazon). Es zeigten sich Reaktionen gegen 8 dieser 26 Testungen (30,8%). Niedriger war die Rate an Reaktionen etwa bei Azetylsalizylsäure (eine Reaktion auf 32 Einzeltestungen; 3,1%), Ibuprofen (keine Reaktion auf 9 Testungen) oder Diclofenac (keine Reaktion auf 23 Einzeltestungen).

Für die 10 im Hauttest beobachteten Reaktionen untersuchten wir die Zusammenhänge zum jeweiligen Ergebnis der oralen Provokationstestung.

2 der 10 Substanzen (20,0%), auf die im Pricktest reagiert worden war, führten auch in der oralen Provokationstestung zu einer eindeutigen Reaktion (Testsubstanz zweimal Propyphenazon). 4/10 Substanzen (40,0%) wurden im oralen Provokationstest vertragen (Testsubstanzen Azetylsalizylsäure, Propyphenazon, Metamizol, Thomapyrin®). 4 Substanzen, auf die im Hauttest reagiert worden war (Propyphenazon, Metamizol, Phenylbutazon, Baralgin® = Metamizol), wurden in der oralen Provokationstestung nicht getestet.

Auf 130 Pricktests mit Analgetika war nicht reagiert worden. In 52 Fällen (40,0%) wurde die Substanz auch in der anschließenden oralen Provokationstestung vertragen. In 42 Fällen (32,3%) führte das Handelspräparat oder der Wirkstoff in der oralen Provokation zu einer Unverträglichkeitsreaktion, der vorgeschaltete Hauttest erwies sich also in diesen Fällen als „falsch negativ“. Die restlichen 36 im Pricktest vertragenen Testsubstanzen (27,7%) wurden im oralen Provokationstest nicht untersucht.

Weiter wurde untersucht, ob die Patienten, bei denen der Hauttest im empfohlenen Abstand von 2 Wochen bis 3 Monate nach der letzten Unverträglichkeitsreaktion durchgeführt wurde, häufiger im Pricktest reagierten als später getestete Patienten. Von 37 Patienten, die im Zeitraum von 2 Wochen bis 3 Monate nach Reaktion dem Pricktest unterzogen wurden, zeigten 4 Patienten (10,8%), von den 48 später untersuchten Patienten zeigten ebenfalls 4 Patienten mindestens eine Reaktion auf ein getestetes Analgetikum (8,3%). Somit reagierten die früher getesteten Patienten etwas häufiger, der Unterschied war nicht signifikant.

3.4 Orale Provokationstestung

Bei 102 Patienten wurden insgesamt 457 einzelne Substanzen getestet, durchschnittlich wurden pro Patient 4,5 Substanzen getestet.

Eine detaillierte Aufstellung der Testreaktionen der 102 Patienten einschließlich vertragener und nicht vertragener Substanzen sowie anamnestisch verdächtiger Auslöser findet sich in Tabelle 12. Eine Erläuterung zu der Tabelle findet sich auf S.27.

Getestete Wirkstoffe

Am häufigsten wurden orale Provokationen mit Paracetamol (91 Patienten), Azetylsalizylsäure (75), Diclofenac (34), Ibuprofen (86) und Tramadol (78), also den Substanzen der Standardreihe, und mit Propyphenazon (45 Patienten) durchgeführt. Seltener wurden Indometacin (6 Patienten), Codeinphosphat (3), Metamizol (3) und Ketoprofen (1) getestet. Die Häufigkeit, mit der die einzelnen Wirkstoffe oral provoziert wurden, geht aus Tabelle 13 hervor.

Reaktionen im oralen Provokationstest

Bei 457 Einzeltests entwickelten 55/102 Patienten (53,9%) insgesamt 82 Unverträglichkeitsreaktionen (17,9%). 33 Patienten hatten einen getesteten Analgetikawirkstoff, 22 zwei oder mehr nicht vertragen. 47 Patienten hatten auf keines der getesteten Analgetika reagiert.

Tabelle 12: Reaktionen in der oralen Provokationstestung bei 102 Patienten

Pat.-Nr.	Azetylsalizylsäure	Paracetamol	Diclofenac	Ibuprofen	Tramadol	Propyphenazon	Sonstige Testungen
1	–	–	n.d.	–	–	n.d.	n.d.
2	+	– *	n.d.	–	–	–	n.d.
3	n.d.	–	n.d.	–	n.d.	n.d.	Metamizol n.d.
4	–	–	n.d.	–	–	–	Piroxicam –
5	+	–	n.d.	+	–	–	n.d.
6	–	–	n.d.	–	–	n.d.	n.d.
7	n.d.	n.d. *	–	+	n.d.	n.d.	n.d.
8	–	–	n.d.	–	–	+	n.d.
9	n.d.	–	n.d.	+	–	n.d.	Indometacin + Piroxicam –
10	–	–	–	–	–	n.d.	Naproxen n.d.
11	–	–	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Codeinphosphat – Dolomo® –
12	+	+ *	–	+	–	–	Indometacin + Piroxicam –
13	–	–	–	–	–	–	Piroxicam –
14	–	–	–	–	–	+	n.d.
15	–	–	n.d.	–	–	–	n.d.
16	–	–	n.d.	–	–	–	n.d.
17	+	–	n.d.	+	–	n.d.	n.d.
18	–	+	n.d.	–	–	–	n.d.

Pat.-Nr.	Azetylsalicylsäure	Paracetamol	Diclofenac	Ibuprofen	Tramadol	Propyphenazon	Sonstige Testungen
19	+	-	-	+	-	n.d.	n.d.
20	-	-	+	-	-	n.d.	Piroxicam -
21	+	-	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
22	n.d.	-	-	-	-	-	n.d.
23	-	-	n.d.	-	-	-	Piroxicam +
24	-	-*	n.d.	-	-	+	n.d.
25	-	-	n.d.	n.d.	-	-	Metamizol -
26	-	-	n.d.	-	-	-	n.d.
27	n.d.	+	n.d.	+	-	n.d.	n.d.
28	-	-	n.d.	+	-	-	n.d.
29	n.d.	-	n.d.	+	-	+	Piroxicam -
30	-	-	n.d.	-	n.d.	n.d.	n.d.
31	-	-	n.d.	-	-	-	Metamizol -
32	-	-	n.d.	-	-	n.d.	n.d.
33	+	-	n.d.	+	+	n.d.	n.d.
34	+	-	n.d.	-	-	n.d.	Metamizol +
35	n.d.	-*	-	+	-	n.d.	Piroxicam -
36	-	-	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
37	n.d.	-	n.d.	-	-	-	n.d.
38	-	n.d.	n.d.	-	n.d.	n.d.	Gelonida® +
39	-	-	n.d.	-	-	n.d.	Metamizol n.d.
40	n.d.	-	n.d.	-	-	+	n.d.
41	-	+	-	-	-	-	n.d.
42	-	-	-	-	-	n.d.	Piroxicam -
43	-	-	n.d.	-	-	-	Codeinphosphat -
44	n.d.	+*	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
45	-	-*	n.d.	-	-	+	n.d.
46	n.d.	-	-	+	-	-	n.d.
47	n.d.	n.d.	-	-	-	-	Piroxicam -
48	n.d.	n.d.	+	-	-	-	n.d.
49	-	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
50	+	-	n.d.	-	-	n.d.	n.d.
51	n.d.	-	-	-	n.d.	n.d.	n.d.
52	-	-	+	-	-	+	n.d.
53	-	-	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
54	+	-*	n.d.	-	-	n.d.	n.d.
55	-	-	+	+	-	-	n.d.
56	+	-	n.d.	-	-	n.d.	n.d.
57	-	-	n.d.	-	-	+	n.d.
58	+	-	-	n.d.	-	n.d.	n.d.
59	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	n.d.	Ketoprofen -
60	n.d.	+	n.d.	+	-	+	n.d.
61	-	-	n.d.	-	-	-	Thomapyrin® -
62	-	+	+	-	-	n.d.	n.d.
63	+	-	n.d.	-	+	-	n.d.

Pat.-Nr.	Azetylsalizylsäure	Paracetamol	Diclofenac	Ibuprofen	Tramadol	Propyphenazon	Sonstige Testungen
64	–	–	n.d.	–	–	n.d.	n.d.
65	–	–	+	–	–	n.d.	Piroxicam –
66	–	– *	n.d.	–	–	+	n.d.
67	–	–	n.d.	n.d.	–	–	n.d.
68	–	–	n.d.	–	–	n.d.	Piroxicam –
69	–	– *	+	n.d.	–	+	Indometacin – Piroxicam –
70	n.d.	–	–	+	–	n.d.	n.d.
71	+	– *	n.d.	+	–	–	n.d.
72	–	–	n.d.	–	–	n.d.	n.d.
73	n.d.	–	n.d.	–	n.d.	n.d.	n.d.
74	–	– *	n.d.	+	–	–	Codeinphosphat –
75	–	n.d.	–	n.d.	–	n.d.	Piroxicam –
76	–	–	n.d.	–	–	–	n.d.
77	–	–	+	–	–	n.d.	n.d.
78	–	– *	–	–	–	+	n.d.
79	–	–	n.d.	–	n.d.	n.d.	Piroxicam n.d.
80	n.d.	n.d.	–	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
81	–	n.d.	n.d.	–	–	–	n.d.
82	n.d.	–	n.d.	+	n.d.	n.d.	n.d.
83	–	–	+	–	–	n.d.	Indometacin – Piroxicam –
84	n.d.	–	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Piroxicam –
85	–	–	n.d.	–	–	–	n.d.
86	–	–	n.d.	–	–	–	Phenylbutazon n.d.
87	+	–	–	–	–	n.d.	Indometacin + Piroxicam –
88	–	–	n.d.	–	–	n.d.	n.d.
89	–	–	n.d.	–	–	n.d.	Thomapyrin® –
90	n.d.	–	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Metamizol n.d.
91	n.d.	n.d.	–	–	n.d.	n.d.	Piroxicam –
92	n.d.	–	n.d.	+	–	n.d.	Piroxicam –
93	–	n.d.	–	–	–	n.d.	Indometacin –
94	n.d.	+ *	n.d.	+	+	n.d.	n.d.
95	–	–	–	–	–	n.d.	Piroxicam–
96	n.d.	–	n.d.	+	n.d.	n.d.	n.d.
97	+	–	n.d.	+	–	n.d.	n.d.
98	+	– *	n.d.	–	n.d.	–	n.d.
99	n.d.	–	–	n.d.	n.d.	n.d.	Piroxicam –
100	–	–	+	+	n.d.	n.d.	Piroxicam –
101	–	– *	–	+	–	+	Thomapyrin® +
102	–	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Erläuterungen zu Tabelle 12:

+	Reaktion auf orale Provokation
-	keine Reaktion auf orale Provokation
n.d.	nicht durchgeführt
Grau unterlegt	Substanz verdächtiger Auslöser für anamnestiche Unverträglichkeitsreaktion
*	verdächtiger Auslöser als Bestandteil von Kombinationspräparat

Die Häufigkeit anaphylaktoider Reaktionen auf die verschiedenen getesteten Wirkstoffe zeigt Tabelle 13. Unter „Sonstige“ fallen getestete Handels- und Kombinationspräparate wie Thomapyrin® und Gelonida NA® .

Die getesteten Substanzen führten unterschiedlich häufig zu anaphylaktoiden Überempfindlichkeitsreaktionen. So wurde eine orale Provokation mit Piroxicam und Paracetamol von der überwiegenden Mehrzahl der Patienten gut toleriert (von 95,5% bzw. 91,2% der Patienten vertragen). Im Vergleich dazu traten auf andere getestete Wirkstoffe häufiger Reaktionen auf (50,0% Reaktionen auf Indometacin; 29,4% auf Diclofenac; 28,9% auf Propyphenazon).

In Tabelle 14 wurden die Ergebnisse dahingehend unterschieden, ob ein Wirkstoff als verdächtiger Auslöser oder als in Betracht kommendes Ausweichpräparat getestet worden war. Bei oraler Provokation, die der Identifizierung der verdächtigen Auslöser dienen sollte, wurde häufiger mit einer Unverträglichkeit auf den jeweiligen Wirkstoff reagiert, als wenn die Testung zur Identifizierung eines möglichen Ausweichpräparats erfolgte. Besonders deutlich war dieser Unterschied bei Testung mit Azetylsalizylsäure: Es kam zu 14/39 Testreaktionen (35,9%), wenn die Testung zur Identifizierung des verdächtigen Auslösers erfolgte, gegenüber 3/36 Testreaktionen (8,3%) bei Testung von Azetylsalizylsäure als mögliches Ausweichpräparat. Ähnlich verhielt es sich bei der Testung mit Propyphenazon (60,0% Testreaktionen gegenüber 13,3%) und bei Testung mit Diclofenac (47,4% Testreaktionen gegenüber 6,7%). Paracetamol wurde bei Testung als Ausweichpräparat (4/55; 7% Reaktionen) und bei Testung als verdächtiger Auslöser (4/36; 11% Reaktionen) ähnlich gut vertragen. Auf eine orale Provokation mit Ibuprofen wurde bei Testung als verdächtiger Auslöser ebenso wie bei Testung als Ausweichpräparat verhältnismäßig häufig reagiert (40,0% bzw. 26,3% Unverträglichkeitsreaktionen im Test).

In Tabelle 15 sind die mittlere auslösende Dosis und der Schweregrad der Unverträglichkeitsreaktionen in der oralen Provokationstestung dargestellt. Die meisten Reaktionen waren dem

Schweregrad I zuzuordnen, Reaktionen vom Schweregrad III traten hier bei 2/82 Reaktionen (2,4%) auf.

Tabelle 13: Verträglichkeit der getesteten Wirkstoffe

Getesteter Wirkstoff	Getestete Patienten	
	Gesamt	Unverträglichkeitsreaktion n %
Paracetamol	91	8 8,8
Ibuprofen	86	24 27,9
Azetylsalizylsäure	75	17 22,7
Propyphenazon	45	13 28,9
Diclofenac	34	10 29,4
Piroxicam	22	1 4,5
Indometacin	6	3 50,0
Codeinphosphat	3	0 0,0
Metamizol	3	1 33,3
Ketoprofen	1	0 0,0
Handelspräparate	13	2 15,4
Tramadol	78	3 3,8

Tabelle 14: Verträglichkeit der getesteten Wirkstoffe bei Testung als Ausweichpräparat bzw. als anamnestisch verdächtiger Auslöser

Getesteter Wirkstoff (Gesamtzahl der Tests)	Als Ausweichpräparat getestet			Als verdächtiger Auslöser getestet		
	Patienten	Reaktion		Patienten	Reaktion	
		n	%		n	%
Paracetamol (91)	55	4	7,3	36	4	11,1
Ibuprofen (86)	76	20	26,3	10	4	40,0
Azetylsalizylsäure (75)	36	3	8,3	39	14	35,9
Propyphenazon (45)	30	4	13,3	15	9	60,0
Diclofenac (34)	15	1	6,7	19	9	47,4
Piroxicam (22)	20	0	0,0	2	1	50,0
Indometacin (6)	5	2	40,0	1	1	100,0
Codeinphosphat (3)	-	-	-	3	0	0,0
Metamizol (3)	-	-	-	3	1	33,3
Ketoprofen (1)	-	-	-	1	0	0,0
Handelspräparate (13)	-	-	-	13	2	15,4
Tramadol (78)	78	3	3,8	-	-	-

Tabelle 15: Schweregrad und auslösende Dosis der Unverträglichkeitsreaktionen in der oralen Provokationstestung

Getesteter Wirkstoff	Auslösende Dosis in mg (Median)	Schweregrad der Reaktion		
		I	II	III
Paracetamol	500	5/8 (62,5%)	3/8 (37,5%)	-
Ibuprofen	600 (60-600)	18/24 (75,0%)	6/24 (25,0%)	-
Azetylsalizylsäure	500 (250-1000)	12/17 (70,6%)	5/17 (29,4%)	-
Propyphenazon	250 (5-500)	10/13 (76,9%)	2/13 (15,4%)	1/13 (7,7%)
Diclofenac	50 (0,5-100)	7/10 (70,0%)	3/10 (30,0%)	-
Piroxicam	10	1/1 (100,0%)	-	-
Indometacin	50	1/3 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1/3 (33,3%)
Metamizol	500	1/1 (100,0%)	-	-
Tramadol	5 (5-50)	3/3 (100,0%)	-	-

Zur Übersicht sind in Tabelle 16 und Tabelle 17 die Ergebnisse der oralen Provokationstestung der 55 Patienten mit mindestens einer Testreaktion dargestellt. Wirkstoffe, die als Auslöser der anamnestisch angegebenen Unverträglichkeitsreaktion in Frage kamen, sind grau unterlegt. Die Patienten wurden nach Vorgeschichte und Reaktionsbereitschaft im oralen Provokationstest in Gruppen eingeteilt.

Eine Gruppe von 5 Patienten reagierte in der oralen Provokationstestung auf 3 oder mehr getestete Substanzen. Bei 3 der 5 Patienten war eine orale Provokation mit einem Placebo durchgeführt und vertragen worden. Alle 5 Patienten hatten auf Testung mit Ibuprofen reagiert, auch kam es in dieser Gruppe gehäuft zu Überempfindlichkeitsreaktionen auf Tramadol und Paracetamol (2 bzw. 3 Patienten). Für alle 5 Patienten waren mindestens 2 Analgetikawirkstoffe als verdächtige Auslöser in Frage gekommen.

Eine Gruppe von 8 Patienten hatte in der oralen Provokation ausschließlich auf Propyphenazon reagiert und sämtliche anderen Testungen vertragen. Bei diesen Patienten war (unter anderem) Propyphenazon verdächtiger Auslöser für anamnestische Unverträglichkeitsreaktion gewesen.

10 Patienten hatten in der oralen Provokationstestung auf Diclofenac reagiert. Bei der Mehrzahl der Patienten (9/10; 90,0%) zählte Diclofenac zu den verdächtigen Auslösern.

Eine Gruppe von 27 Patienten reagierte im Test auf Azetylsalizylsäure beziehungsweise auf Ibuprofen. 5 Patienten hatten auf beide Substanzen reagiert und alle anderen Provokationen vertragen. Bei 9 Patienten, bei denen Azetylsalizylsäure als Auslöser verdächtig war und eine eindeutige Reaktion auf Ibuprofen auftrat, wurde auf eine Provokation mit Azetylsalizylsäure verzichtet. Ibuprofen war in der Mehrzahl der Fälle nicht verdächtiger Auslöser anamnestischer Unverträglichkeitsreaktionen, wenn es zu einer Testreaktion führte (verdächtiger Auslöser in 2/17 Tests; 11,8%) im Gegensatz zu Azetylsalizylsäure, welche in 12 von 15 Fällen als verdächtiger Auslöser getestet worden war (12/15; 80,0%).

3 Patienten reagierten ausschließlich auf die Provokation mit Paracetamol. Nur bei einem dieser Patienten gehörte Paracetamol als Bestandteil eines Kombinationspräparates zu den verdächtigen Auslösern, bei den beiden anderen war Paracetamol zur Identifizierung geeigneter Ausweichpräparate getestet worden. 2 Patienten (Pat. 23 und 38) ließen sich in keine der oben aufgeführten Gruppen einordnen (Reaktion auf Gelonida NA® bzw. Piroxicam).

Tabelle 16: Ergebnis der oralen Provokationstestung

Pat. (Alter, Geschl.)	Azetyl- salizyl- säure	Para- cetamol	Diclo- fenac	Ibu- profen	Trama- dol	Propy- phena- zon	Sonstige Testungen
Reaktion auf 3 oder mehr Substanzen							
12 (w,44)	+	+ *	–	+	–	–	Indometacin + Piroxicam – Placebo –
33 (w,40)	+	–	n.d.	+	+	n.d.	Placebo –
60 (w,66)	n.d.	+	n.d.	+	–	+	Acemetacin n.d. Placebo n.d.
94 (w,21)	n.d.	+ *	n.d.	+	+	n.d.	Placebo n.d.
101 (w,36)	–	– *	–	+	–	+	Thomapyrin® (ASS und Paracetamol) + Placebo –
Reaktion auf Propyphenazon, alle anderen Testungen vertragen							
8 (w,34)	–	–	n.d.	–	–	+	n.d.
14 (m,21)	–	–	–	–	–	+	n.d.
24 (w,28)	–	– *	n.d.	–	–	+	n.d.
40 (w,42)	n.d.	–	n.d.	–	–	+	n.d.
45 (m,33)	–	– *	n.d.	–	–	+	n.d.
57 (w,65)	–	–	n.d.	–	–	+	n.d.
66 (m,34)	–	– *	n.d.	–	–	+	n.d.
78 (w,22)	–	– *	–	–	–	+	n.d.
Reaktion auf Diclofenac							
20 (m,24)	–	–	+	–	–	n.d.	Piroxicam –
48 (w,45)	n.d.	n.d.	+	–	–	–	n.d.
65 (w,51)	–	–	+	–	–	n.d.	Piroxicam – Placebo –
77 (w,64)	–	–	+	–	–	n.d.	n.d.
83 (w,52)	–	–	+	–	–	n.d.	Indometacin – Piroxicam –
52 (w,25)	–	–	+	–	–	+	Placebo –
62 (w,50)	–	+	+	–	–	n.d.	Placebo –
69 (w,60)	–	– *	+	n.d.	–	+	Indometacin – Piroxicam –
55 (w,78)	–	–	+	+	–	–	n.d.
100 (w,57)	–	–	+	+	n.d.	n.d.	Piroxicam –

Erläuterungen zu Tabelle 16 und Tabelle 17:

+	Reaktion auf orale Provokation
–	keine Reaktion auf orale Provokation
n.d.	nicht durchgeführt
Grau unterlegt	Substanz verdächtiger Auslöser für anamnestiche Unverträglichkeitsreaktion
*	verdächtiger Auslöser als Bestandteil von Kombinationspräparat

Tabelle 17: Ergebnis der oralen Provokationstestung

Pat. (Alter, Geschl.)	Azetyl- salizyl- säure	Para- cetamol	Diclo- fenac	Ibu- profen	Trama- dol	Propy- phena- zon	Sonstige Testungen
Reaktion auf Azetylsalizylsäure und/oder Ibuprofen							
2 (w,43)	+	– *	n.d.	–	–	–	n.d.
21 (w,17)	+	–	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
34 (w,30)	+	–	n.d.	–	–	n.d.	Metamizol +
50 (m,28)	+	–	n.d.	–	–	n.d.	n.d.
54 (w,21)	+	– *	n.d.	–	–	n.d.	n.d.
56 (m,22)	+	–	n.d.	–	–	n.d.	Placebo –
58 (w,67)	+	–	–	n.d.	–	n.d.	Placebo –
63 (w,47)	+	–	n.d.	–	+	–	n.d.
87 (w,35)	+	–	–	–	–	n.d.	Indometacin + Placebo –
98 (m,51)	+	– *	n.d.	–	n.d.	–	n.d.
5 (m,22)	+	–	n.d.	+	–	–	n.d.
17 (m,52)	+	–	n.d.	+	–	n.d.	n.d.
19 (m,19)	+	–	–	+	–	n.d.	n.d.
71 (w,38)	+	– *	n.d.	+	–	–	n.d.
97 (m,50)	+	–	n.d.	+	–	n.d.	Placebo –
7 (w,33)	n.d.	n.d. *	–	+	n.d.	n.d.	Placebo –
9 (m,36)	n.d.	–	n.d.	+	–	n.d.	Indometacin + Piroxicam –
27 (w,26)	n.d.	+	n.d.	+	–	n.d.	Placebo –
28 (w,47)	–	–	n.d.	+	–	–	Placebo –
29 (m,15)	n.d.	–	n.d.	+	–	+	Piroxicam – Indometacin n.d. Metamizol n.d.
35 (w,52)	n.d.	– *	–	+	–	n.d.	Piroxicam – Placebo –
46 (w,31)	n.d.	–	–	+	–	–	n.d.
70 (m,33)	n.d.	–	–	+	–	n.d.	n.d.
74 (m,26)	–	– *	n.d.	+	–	–	Codein –
82 (w,25)	n.d.	–	n.d.	+	n.d.	n.d.	n.d.
92 (m,14)	n.d.	–	n.d.	+	–	n.d.	Piroxicam–
96 (w,44)	n.d.	–	n.d.	+	n.d.	n.d.	Metamizol n.d. Placebo –
Reaktion auf Paracetamol							
18 (w,43)	–	+	n.d.	–	–	–	n.d.
41 (w,57)	–	+	–	–	–	–	Placebo –
44 (m,45)	n.d.	+ *	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Andere							
23 (w,54)	–	–	n.d.	–	–	–	Piroxicam + Phenylbutazon n.d. Azapropazon n.d.
38 (w,55)	–	n.d.	n.d.	–	n.d.	n.d.	Gelonida NA® +

Testreaktion auf verdächtigen Auslöser und anamnestisch angegebene Unverträglichkeit

Es wurde untersucht, ob Analgetika, die in der Anamnese zu Unverträglichkeitsreaktionen geführt hatten, auch in der oralen Provokationstestung nicht vertragen wurden, d.h. inwieweit die anamnestisch angegebene Unverträglichkeit unter Testbedingungen reproduzierbar war. Für diese Fragestellung können nur solche Patienten berücksichtigt werden, die mit dem verdächtigen Auslöser getestet wurden (84 Patienten).

Bei 41 der 84 Patienten (48,8 %) konnte für mindestens einen verdächtigen Auslöser im oralen Provokationstest eine Unverträglichkeit reproduziert werden. 43 Patienten reagierten nicht auf eine Provokation mit dem verdächtigen Auslöser der anamnestischen Überempfindlichkeitsreaktion.

Wie sich die Reproduzierbarkeit anamnestischer Unverträglichkeitsreaktionen für die einzelnen Wirkstoffe darstellt, zeigt Tabelle 14. So konnte eine Ibuprofen-Unverträglichkeit in 4 von 10 Fällen (40,0%), eine Unverträglichkeit auf Azetylsalizylsäure in 14 von 39 Fällen (35,9%) und eine Unverträglichkeit auf Diclofenac in 9 von 19 Fällen (47,4%) reproduziert werden. Mit am höchsten war die Rate reproduzierbarer Reaktionen bei Propyphenazon. In 9 von 15 Fällen (60,0%) konnte eine Unverträglichkeit unter Testbedingungen reproduziert werden.

Symptome der anamnestischen Unverträglichkeitsreaktion und Ergebnis der oralen Provokationstestung

54 der 102 Patienten hatten auf Analgetikaaanwendung in der Vorgeschichte ausschließlich mit Hautsymptomen reagiert (Urtikaria, Exantheme, Juckreiz, Angioödem, entsprechend Schweregrad I). Die Hälfte dieser Patienten (27/54; 50,0%) zeigte mindestens eine Reaktion in der oralen Provokationstestung, die andere Hälfte zeigte keine Reaktion im Test. Wenn es zu Testreaktionen kam, waren diese meist vom Schweregrad I (23/27 Patienten; 85,2%), nur selten kam es zu schwereren Reaktionen (Schweregrad II oder III: 4/27 Patienten; 14,8%). Bei 48 der 54 Patienten (88,9%) war in die Testreihe auch der anamnestisch angegebene Auslöser aufgenommen worden, bei den anderen 6 Patienten (11,1%) wurde der verdächtige Auslöser nicht getestet.

18 Patienten litten in der Vorgeschichte an Überempfindlichkeitsreaktionen vom Schweregrad II. In dieser Gruppe zeigten 10 Patienten mindestens eine Reaktion im oralen Provokationstest (55,6%). 8 Patienten (44,4%) hatten auf keine orale Provokation reagiert. Bei

der Hälfte dieser Patienten kam es zu Testreaktionen vom Schweregrad I (5/10; 50,0%), bei der anderen Hälfte (auch) zu Reaktionen vom Schweregrad II. In dieser Patientengruppe waren 12 Patienten mit ihrem verdächtigen Auslöser provoziert worden (66,7%), bei 6 Patienten hatte man auf die Testung mit dem anamnestisch verdächtigen Auslöser verzichtet (33,3%).

30 Patienten hatten anamnestisch auf Analgetikaanwendung mit Unverträglichkeitsreaktionen vom Schweregrad III, etwa mit Kreislaufchock oder Bewusstlosigkeit, reagiert. 18 von ihnen zeigten in der oralen Provokation mindestens eine Reaktion (60,0%). Dabei waren die Unverträglichkeitsreaktionen oft leicht (Schweregrad I 10/18 Patienten; 55,6%), doch kam es auch im Test zu schwereren Reaktionen (Schweregrad II oder III bei 8/18 Patienten; 44,4%). 12 Patienten vertrugen alle provozierten Substanzen (40,0%). Bei 24 der 30 Patienten wurde auch mit dem verdächtigen Auslöser provoziert (80,0%), bei 6 Patienten (20,0%) verzichtete man auf die orale Provokation mit dem anamnestisch verdächtigen Auslöser.

Somit zeigte sich, dass mit zunehmendem Schweregrad der Symptomatik ein höherer Anteil der Patienten auf die orale Provokationstestung reagierte (siehe Tabelle 18). Der Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 18: Ergebnisse der oralen Provokationstestung in Abhängigkeit vom Schweregrad der anamnestischen Reaktion

Reaktion im Test	Schweregrad der anamnestisch aufgetretenen Überempfindlichkeit					
	Schweregrad I		Schweregrad II		Schweregrad III	
	n	%	n	%	n	%
ein- oder mehrmalige Reaktion	27	50,0	10	55,6	18	60,0
Keine Reaktion	27	50,0	8	44,4	12	40,0
Gesamt	54	100,0	18	100,0	30	100,0

Anamnestisch angegebene Applikationsform und Ergebnis des oralen Provokationstests

22 Patienten berichteten über anaphylaktoide Unverträglichkeitsreaktionen nach parenteraler Applikation eines Analgetikums. Diese Patienten hatten im Vergleich zu den anderen Patienten in der oralen Provokation etwas häufiger reagiert. 13 der 22 Patienten (59,1%) zeigten im Test mindestens eine Reaktion im Vergleich zu 38/74 Patienten (51,4%), die in der Anamnese auf orale Schmerzmittelanwendung reagiert hatten. Der Unterschied war nicht signifikant. Bei

6 Patienten (27,3%) ließ sich im Test auf den Wirkstoff, der in der Vorgeschichte nach parenteraler Applikation zu einer Reaktion geführt hatte, eine Reaktion auslösen. Zwei von den 22 Patienten hatten im Hauttest auf den betreffenden Wirkstoff reagiert, man verzichtete in diesen Fällen auf die orale Provokation und beschränkte sich auf die Testung mit Ausweichpräparaten.

Muster von Unverträglichkeitsreaktionen gegen unterschiedliche Auslöser

22 der 102 Patienten (21,6%) hatten in der oralen Provokationstestung auf zwei oder mehrere Substanzen reagiert. Assoziierte Unverträglichkeitsreaktionen (AUR) traten in unterschiedlicher Häufigkeit zwischen acht der getesteten Wirkstoffe auf (Azetylsalizylsäure, Propyphenazon, Indometacin, Ibuprofen, Diclofenac, Paracetamol, Metamizol und Tramadol).

In Tabelle 19 werden die assoziierten Unverträglichkeitsreaktionen für die einzelnen Wirkstoffe dargestellt. Für jeden der acht Wirkstoffe ist angegeben, wie häufig mit anderen getesteten Wirkstoffen assoziierte Unverträglichkeitsreaktionen auftraten. Berücksichtigt werden nur Fälle, in denen beide Wirkstoffe zur Testung kamen.

So trat bei Reaktion gegen Paracetamol eine gleichzeitige Reaktion gegen Azetylsalizylsäure seltener auf als eine gleichzeitige Reaktion gegen Ibuprofen (1/4; 25% versus 4/7; 57%). Bei einer Reaktion auf Diclofenac kam es am häufigsten auch zu AUR gegen Propyphenazon und umgekehrt (40 bzw. 50%). Häufig waren AUR mit Azetylsalizylsäure und Indometacin, ebenso AUR mit Ibuprofen und Indometacin. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Tabelle 19: Assoziierte Unverträglichkeitsreaktionen im oralen Provokationstest

	Azetylsa- lizylsäure	Para- cetamol	Ibu- profen	Diclo- fenac	Propy- phenazon	Indo- metacin	Meta- mizol	Trama- dol
Azetylsa- lizylsäure		1 / 17 (5,19%)	7 / 15 (46,7%)	0 / 4 (0,0%)	0 / 6 (0,0%)	2 / 2 (100,0%)	1 / 1 (100,0%)	2 / 15 (13,3%)
Para- cetamol	1 / 4 (25,0%)		4 / 7 (57,1%)	1 / 3 (33,3%)	1 / 4 (25,0%)			1 / 7 (14,3%)
Ibu- profen	7 / 12 (58,3%)	4 / 23 (17,4%)		2 / 9 (22,2%)	3 / 10 (30,0%)	2 / 2 (100,0%)		2 / 20 (10,0%)
Diclo- fenac	0 / 9 (0,0%)	1 / 9 (11,1%)	2 / 9 (22,2%)		2 / 4 (50,0%)	0 / 2 (0,0%)		0 / 9 (0,0%)
Propy- phenazon	0 / 10 (0,0%)	1 / 13 (7,8%)	3 / 12 (25,0%)	2 / 5 (40,0%)		0 / 1 (0,0%)		0 / 13 (0,0%)
Indo- metacin	2 / 2 (100,0%)	1 / 3 (33,3%)	2 / 3 (66,7%)	0 / 2 (0,0%)	0 / 1 (0,0%)			0 / 3 (0,0%)
Meta- mizol	1 / 1 (100,0%)	0 / 1 (0,0%)	0 / 1 (0,0%)					
Trama- dol	2 / 2 (100,0%)	1 / 3 (33,3%)	2 / 3 (66,7%)		0 / 1 (0,0%)			

Alter und Reaktionen im oralen Provokationstest

Die 55 Patienten, die in der oralen Provokationstestung mindestens eine Reaktion auf einen Analgetikawirkstoff gezeigt hatten waren im Durchschnitt $39,5 \pm 15,3$ Jahre alt. Diejenigen Patienten, die in der Testung auf keine getestete Substanz reagiert hatten, waren im Durchschnitt $45,3 \pm 12,5$ Jahre alt. Der Unterschied war signifikant ($p=0,035$).

Geschlecht und Reaktionen im oralen Provokationstest

Von den 55 Patienten, die in der oralen Provokation mindestens eine Reaktion zeigten, waren 17 Männer und 38 Frauen. Es reagierten somit 58,6% der Männer und 52,1% der Frauen im Provokationstest. Die Frauen wurden mit insgesamt 338 Substanzen getestet, auf 62 Substanzen (18,3%) trat eine Reaktion auf. Bei den Männern war auf 23 von 119 getesteten

Substanzen reagiert worden (19,3%). Somit ergab sich kein wesentlicher Unterschied zwischen Männern und Frauen in Bezug auf die Häufigkeit, mit der Testreaktionen auftraten.

Testreaktion bei oraler Provokation in Abhängigkeit von der Latenzzeit zur anamnestischen Unverträglichkeitsreaktion

Es wurde untersucht, ob jene Patienten, deren orale Provokationstestung innerhalb der ersten drei Monate nach erlittener Analgetikaunverträglichkeit stattfand, im Test häufiger ansprachen als diejenigen, bei denen die Testung zu einem späteren Zeitpunkt vorgenommen wurde.

Dabei ergab sich, dass 27 der 46 Patienten (58,7%), die innerhalb der ersten drei Monate getestet wurden, mindestens eine Testreaktion zeigten. Dagegen zeigten 26 der 53 später getesteten Patienten (49,1%) mindestens eine Reaktion in der oralen Provokationstestung. Der Unterschied war nicht signifikant. Es ließ sich kein Trend erkennen, wonach Patienten mit längerer Zeitspanne zwischen Unverträglichkeitsreaktion und Testung seltener im Test reagierten als solche, bei denen die Zeitspanne kürzer war.

Testreaktion bei Patienten mit Anwendung anderer Medikamente während der anamnestisch angegebenen Unverträglichkeitsreaktion

28 Patienten hatten Medikamente genannt, die sie im gleichen Zeitraum wie das Analgetikum verwendet hatten, nach dem es zu einer Überempfindlichkeitsreaktion gekommen war. Diese 28 Patienten reagierten in der oralen Provokationstestung signifikant seltener auf die getesteten Analgetika (9/28 Patienten; 32,1%) als jene Patienten, bei denen vor der Unverträglichkeitsreaktion ausschließlich die Einnahme eines Analgetikums erfolgt war (46/74; 62,2%; $p=0,01$). Eine Darstellung liefert Tabelle 20.

Tabelle 20: Einnahme anderer Medikamente und Ergebnis der oralen Provokation

Patienten	mindestens eine Testreaktion	
	n	%
Patienten <u>mit</u> zeitgleicher Anwendung anderer Medikamente (n= 28)	9	32,1
Patienten <u>ohne</u> zeitgleiche Anwendung anderer Medikamente (n= 74)	46	62,2

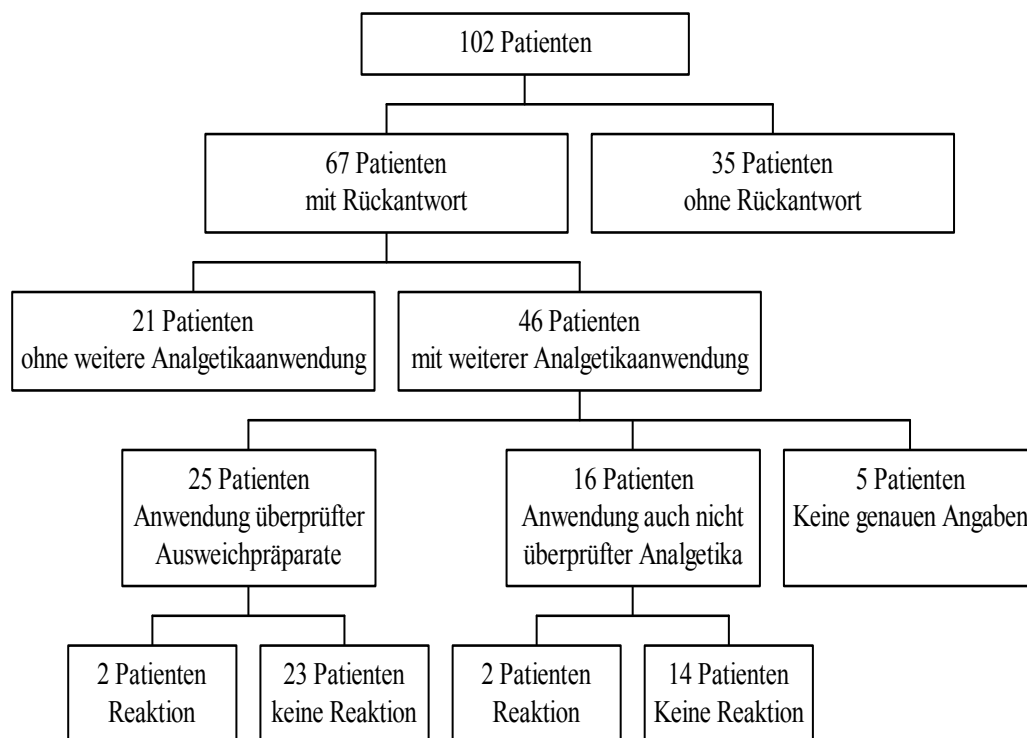
3.5 Anwendung von Analgetika nach der oralen Provokationstestung

67 der 102 Patienten (65,7%) beantworteten den Fragebogen zur Anwendung und Verträglichkeit von Analgetika nach der oralen Provokationstestung, 5 Patienten waren unbekannt verzogen. 30 Patienten hatten den Fragebogen nicht beantwortet.

Die Patienten, die den Fragebogen beantworteten, hatten etwa zur Hälfte im oralen Provokationstest reagiert (mindestens eine Testreaktion bei 33/67 Patienten; 49,3%). Dagegen hatten die Patienten ohne Rückantwort im Test häufiger angesprochen (18/30; 60,0% mit mindestens einer Reaktion in der oralen Provokationstestung).

In der folgenden Auswertung wurden die 67 Patienten berücksichtigt, bei denen Angaben zum weiteren Verlauf vorlagen. Einen Überblick über das Ergebnis der Patientenbefragung liefert Abbildung 6.

Abbildung 6: Ergebnisse der Patientenbefragung



3.5.1 Einnahme von Analgetika

46 der 67 Patienten (68,7%) hatten nach Abschluss der Analgetikatestungen wieder Analgetika angewendet, 21 Patienten nicht (31,3%).

Die 21 Patienten, die nach der oralen Analgetikaausweichtestung keine Schmerzmittel mehr angewendet hatten, nannten dafür unterschiedliche Gründe. Von 9 Patienten wurde angegeben, dass sie unsicher wären, ob sie das Medikament vertragen würden. 5 Patienten hatten seit der Ausweichtestung keine therapiebedürftigen Schmerzzustände mehr entwickelt. 5 Patienten gaben an, seit der oralen Provokation keine Schmerzmittel benötigt zu haben, zusätzlich nannten sie auch Angst vor der Anwendung. Weitere zwei Patienten nannten keine Gründe dafür, warum sie seit erfolgter Testung keine als verträglich identifizierte Analgetika verwendet hatten.

Es wurde untersucht, ob die Patienten, die nach der Ausweichtestung keine Schmerzmittel anwendeten, sich in der Anamnese oder im Ergebnis der oralen Provokationstestung von den anderen Patienten unterschieden.

14 von 21 Patienten ohne weitere Einnahme von Analgetika hatten als Begründung Angst vor neuerlichen Unverträglichkeitsreaktionen angegeben. Diese 14 Patienten hatten vor der Ausweichtestung etwas häufiger unter schwereren Überempfindlichkeitsreaktionen (Schweregrad II und III) gelitten als diejenigen Patienten, die Schmerzmittel weiterhin eingenommen hatten. 8 dieser Patienten (57,1%) wiesen in der Vorgeschichte schwerere Reaktionen auf. 6/14 Patienten (42,9%) hatten anamnestisch mit Hauterscheinungen auf die Anwendung von Analgetika reagiert. Der Unterschied war nicht signifikant. Eine Übersicht dieser Ergebnisse findet sich in Tabelle 21. Nicht berücksichtigt sind in dieser Aufstellung die 7 Patienten ohne weitere Einnahme von Analgetika, die fehlenden Bedarf an Schmerzmitteln oder keine Begründung genannt hatten.

Tabelle 21: Schweregrad der anamnestischen Unverträglichkeitsreaktion in Bezug auf spätere Analgetikaaanwendung

Schweregrad der anamnestisch angegebenen Reaktion	Einnahme von vertragenen Analgetika		Verzicht auf die Anwendung vertragener Analgetika	
	n	%	n	%
Schweregrad I	25	54,3	6	42,9
Schweregrad II/III	21	45,7	8	57,1
Gesamt	46	100,0	14	100,0

Die Patienten, die aus Furcht vor weiteren Unverträglichkeitsreaktionen keine Analgetika mehr anwendeten, hatten bei der Ausweichtestung zu einem höheren Anteil mindestens eine Reaktion gezeigt (10/14; 71,4%) als die Patienten, die weiterhin Schmerzmittel anwendeten (22/46; 47,8%). Der Unterschied war nicht signifikant.

3.5.2 Anwendung überprüfter Ausweichpräparate

Von den 46 Patienten, die nach den oralen Provokationstests weiter Schmerzmittel eingenommen hatten, verwendeten 25 Patienten (54,3%) ausschließlich in der Testung vertragene Ausweichpräparate. 15 Patienten (32,6%) wandten auch Medikamente mit Wirkstoffen an, deren Verträglichkeit nicht im oralen Provokationstest überprüft worden war. Eine Patientin verwendete offensichtlich auch ein Präparat mit einem Wirkstoff, auf den sie in der oralen Provokationstestung mit Hautrötung und Juckreiz reagiert hatte. Diese Patientin hatte allerdings in der oralen Provokation keinen getesteten Wirkstoff gut toleriert, weshalb man ihr kein Ausweichpräparat hatte empfehlen können. Sie vertrug die Einnahme bei späterer Anwendung ohne Unverträglichkeitsreaktion.

5 Patienten hatten zwar nach den Ausweichtests Analgetika angewendet, konnten aber keine weiteren Angaben zur Art der angewendeten Substanzen und eventuellen Unverträglichkeitsreaktionen machen.

3.5.3 Angewendete Wirkstoffe

Welche Wirkstoffe im Einzelnen von den 46 Patienten angewendet wurden, zeigt Tabelle 22. Bei der Aufstellung wurde nicht berücksichtigt, ob der Wirkstoff als Mono- oder als Kombinationspräparat zur Anwendung kam.

Demgegenüber sind in Tabelle 23 ausschließlich die Anwendungen überprüfter Ausweichpräparate und deren Verträglichkeit aufgeführt. Die am häufigsten angewendeten empfohlenen Ausweichpräparate waren Azetylsalizylsäure, Paracetamol und Ibuprofen.

Tabelle 22: Nach Abschluss der Diagnostik eingenommene Wirkstoffe und Verträglichkeit

Inhaltsstoff	Anzahl der Patienten (n=46)	Nicht vertragen	
		n	%
Paracetamol	20	0	0,0
Azetylsalizylsäure	16	0	0,0
Ibuprofen	13	0	0,0
Diclofenac	6	1	16,7
Tramadol	6	2	33,3
Metamizol	3	2	66,7
Piroxicam	3	0	0,0
Codeinphosphat	2	0	0,0
Propyphenazon	1	0	0,0
Meloxicam	1	0	0,0
Naproxen	1	0	0,0

Tabelle 23: Verträglichkeit identifizierter Ausweichpräparate bei späterer Anwendung

Inhaltsstoff	Anzahl der Patienten	Nicht vertragen	
		n	%
Paracetamol	14	0	0,0
Azetylsalizylsäure	11	0	0,0
Ibuprofen	9	0	0,0
Piroxicam	3	0	0,0
Diclofenac	1	1	100,0
Tramadol	3	1	33,3

3.5.4 Verträglichkeit der eingenommenen Medikamente

Um die Zuverlässigkeit der im oralen Provokationstest überprüften Ausweichpräparate zu ermitteln, wurde die Verträglichkeit der Präparate, die als empfohlenes Ausweichpräparat angewendet wurden, der Verträglichkeit anderer eingenommener Analgetika gegenübergestellt. Von den 46 Patienten wurden 63 verwendete Analgetika angegeben. Davon waren 45 (71,4%) empfohlene Ausweichpräparate und 18 (28,6%) andere Analgetika gewesen.

Von den 45 empfohlenen Ausweichpräparaten waren 42 vertragen worden (93,3%), auf 3 Anwendungen (6,7%) war mit einer neuerlichen anaphylaktoiden Unverträglichkeit reagiert worden. Von den 18 nicht überprüften Medikamenten waren 16 vertragen worden (88,9%) und auf 2/18 (11,1%) war mit einer anaphylaktoiden Unverträglichkeit reagiert worden. Somit wurden die empfohlenen Ausweichpräparate besser vertragen, was in Tabelle 24 dargestellt ist. Der Unterschied war aber nicht signifikant.

Tabelle 24: Verträglichkeit empfohlener Ausweichpräparate und nicht überprüfter Analgetika

Verträglichkeit der Anwendung	Überprüfte Ausweichpräparate		Sonstige Präparate	
	n	%	n	%
Reaktion	3	6,7	2	11,1
Ohne Reaktion vertragen	42	93,3	16	88,9
Gesamt	45	100	18	100,0

Insgesamt hatten 4 der 46 Patienten mit weiterer Analgetikaaanwendung über eine erneute anaphylaktoide Unverträglichkeitsreaktion auf Schmerzmittelanwendung berichtet (8,7%). 2/25 Patienten (8,0%), die ausschließlich im Allergiepass empfohlene Ausweichpräparate verwendet hatten und 2/16 Patienten (12,5%), die auch andere Präparate angewendet hatten.

3.5.5 Nicht vertragene Medikamente und Art der Unverträglichkeitsreaktion

Auf 5 Arzneianwendungen war mit einer neuerlichen Überempfindlichkeit reagiert worden. Auslösende Wirkstoffe waren Metamizol, Diclofenac und Tramadol. Dabei kam es zu typischen Symptomen anaphylaktoider Unverträglichkeitsreaktionen (Juckreiz, Exanthem, Angioödem, Atemnot). Davon betroffen waren 4 Patienten. Einer der Patienten (Nr. 42) hatte andere Präparate angewendet und vertragen (Piroxicam, Meloxicam, Ibuprofen), die anderen 3 Patienten hatten keine anderen Analgetika angewendet.

In Tabelle 25 sind Auslöser und Symptome bei Patienten mit anaphylaktoiden Reaktionen nach Analgetikaeinnahme aufgeführt. 4/46 Patienten mit Analgetikaaanwendung nach der oralen Provokation (8,7%) erlebten nach Abschluss der Analgetikaausweichtestung eine erneute Überempfindlichkeitsreaktion, davon 2 Patienten, die ausschließlich empfohlene Ausweichpräparate angewendet hatten. Bei 2 Patienten (Nr. 42 und 91) waren die auslösenden Wirkstoffe in der oralen Provokationstestung vertragen worden. Beide Patienten hatten auf diese Analgetika im Rahmen der oralen Provokationstestung keine Testreaktion gezeigt. Ein Patient (Nr. 97) hatte ein Medikament eingenommen und nicht vertragen, welches nicht oral provoziert worden war. Eine Patientin hatte 2 Medikamente nicht vertragen. Ein Präparat enthielt Tramadol, welches in der oralen Provokation eine hinsichtlich der anaphylaktoiden Symptome unspezifische Reaktion hervorgerufen hatte, das andere einen nicht getesteten Wirkstoff.

Tabelle 25: Anaphylaktoide Unverträglichkeitsreaktionen auf erneute Analgetikaawendung

Pat.	Handelspräp. (Wirkstoff)	Darreichungs- form	Intervall	Symptome	Reaktion im oralen Provokationstest
12	Tramal® (Tramadol)	Tropfen	2 h	Angioödem, Nausea, Benommenheit	unspez. Reaktion auf Tramadol
12	Novalgin® (Metamizol)	Tablette	6 h	Juckreiz, Exanthem	Metamizol nicht getestet
42	Tramal® (Tramadol)	Tablette	2 h	Flush, Erbrechen, Atemnot, Schwäche	Tramadol vertragen
91	Diclofenac	Injektion	6 h	Juckreiz, Exanthem, Schwäche	Diclofenac vertragen
97	Novalgin® (Metamizol)	nicht bekannt	nicht bekannt	Angioödem, „Narkosezwischenfall“	Metamizol nicht getestet

3.5.6 Bedenken vor anderen Medikamenten

32 der 67 Patienten (47,8%) gaben an, dass bei ihnen keine Bedenken gegen die Einnahme von Präparaten anderer Substanzklassen bestünden. 31 Patienten (46,3%) hatten diesbezüglich Bedenken geäußert, 7 dieser 31 Patienten (22,6%) hatten auch über Unverträglichkeiten auf andere Substanzen berichtet. 4 Patienten machten zu diesem Punkt keine Angaben.

Die Patienten, die Bedenken vor der Einnahme anderer Medikamente angegeben hatten, nannten unter anderem Angst vor weiteren Unverträglichkeitsreaktionen und Unübersichtlichkeit der Inhaltsstoffe als Gründe.

4 Diskussion

4.1 Alter

Das durchschnittliche Alter der von uns erfassten Patienten mit Analgetikaunverträglichkeit lag bei 42,2 Jahren. Der jüngste Patient war 14, der älteste 78 Jahre alt. 32 von 102 Patienten waren zwischen 20 und 40 (31,4%), 53 zwischen 40 und 60 Jahre alt (51,9%). Somit zeigte sich bei den Patienten mit Analgetikaunverträglichkeit eine deutliche Bevorzugung des mittleren Lebensalters.

Diese Beobachtung stimmt mit den meisten Untersuchungen zum Thema Analgetikaunverträglichkeit überein (6,20,87,108). Es wird ein gehäuftes Auftreten in der dritten und vierten Lebensdekade beobachtet (90). Bei Kindern und Jugendlichen treten Überempfindlichkeitsreaktionen auf Analgetika nur selten auf, was teilweise durch den niedrigeren Verbrauch in dieser Altersgruppe erklärbar ist. Auch im höheren Lebensalter werden Überempfindlichkeitsreaktionen weniger häufig beobachtet.

Die Patienten unserer Studie, die im oralen Provokationstest mindestens eine Reaktion auf einen Analgetikawirkstoff gezeigt hatten, waren mit durchschnittlich 39,5 Jahren etwa 6 Jahre jünger als die Patienten ohne Testreaktion. Eine ähnliche Beobachtung machte auch Brasch (11). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass im höheren Lebensalter bestimmte Symptome als Analgetikaunverträglichkeit fehlinterpretiert werden, und orale Provokationstestungen mit Analgetika dann negativ ausfallen. So nehmen ältere Menschen häufig eine ganze Reihe verschiedener Medikamente ein, wodurch auch die genaue Zuordnung einer Unverträglichkeitsreaktion zum Auslöser erschwert wird. In unserer Untersuchung ließ sich allerdings kein Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und Anzahl zeitgleich verwendeter anderer Medikamente feststellen. Hinzu kommt, dass ältere Menschen oft an verschiedenen Krankheiten leiden, wodurch die Erhebung der Anamnese bei Analgetikaunverträglichkeit ebenfalls erschwert wird (35). Für ältere Menschen ist ein häufigeres Vorkommen von Arzneimittelnebenwirkungen bekannt. Allerdings stellt wohl nicht das Alter an sich, sondern die steigende Zahl der Medikamenteneinnahmen bei Patienten im höheren Lebensalter den wichtigsten Risikofaktor dar (32,33,41,59,98).

Im mittleren Lebensalter ist die Anwendung von Schmerzmitteln in der Bevölkerung am höchsten, und aufgrund der erhöhten Exposition ließe sich das gehäufte Vorkommen von Unverträglichkeitsreaktionen in dieser Altersgruppe erklären (52).

Somit scheint das Lebensalter nicht per se einen Risikofaktor für das Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen auf Analgetika darzustellen, sondern wirkt sich wohl eher durch unterschiedlichen Verbrauch von Schmerzmitteln in den verschiedenen Altersgruppen auf die Prävalenz von Unverträglichkeitsreaktionen aus.

4.2 Geschlecht

In unserer Untersuchung waren unter den Patienten mit Analgetikaunverträglichkeit 73/102 (71,6%) Frauen.

Auch in anderen Studien sind unter den Patienten mit Analgetikaunverträglichkeit Frauen zu einem größeren Prozentsatz vertreten als Männer (2,6,59,103,105).

Für diese Beobachtung gibt es mehrere denkbare Erklärungen. Zum einen haben Frauen insgesamt einen höheren Schmerzmittelkonsum und könnten somit auch öfter von Unverträglichkeitsreaktionen betroffen sein. So sind junge Frauen zwischen 20 und 40 Jahren die Bevölkerungsgruppe mit dem größten Schmerzmittelkonsum (52,67). In einer Kohortenstudie über die Einnahme von Ibuprofen, Naproxen und Diclofenac in Großbritannien waren 60% der Patienten, denen eines der Medikamente verschrieben worden war, Frauen (67).

Dass von Frauen mehr Analgetika eingenommen werden, könnte teilweise dadurch erklärt werden, dass bei Frauen häufiger Erkrankungen bestehen, die eine wiederholte bzw. fortgesetzte Schmerzbehandlung erfordern. So sind zum Beispiel überwiegend Frauen von Migräne oder rheumatoider Arthritis betroffen (14,24,46,50). In unserer Studie litten 7 Patienten an Erkrankungen, die eine regelmäßige Schmerztherapie erfordern, 6 dieser 7 Patienten (85,7%) waren Frauen.

Denkbar wäre aber auch, dass Frauen eine niedrigere Schmerztoleranz als Männer haben und daher eher zur Tablette greifen als Männer.

Grundsätzlich wird bei Frauen eine höhere Rate an Arzneimittelnebenwirkungen gegen Arzneistoffe verschiedener Gruppen beobachtet als bei Männern (33).

Durchaus in Betracht kommt bei unserer Untersuchung aber auch, dass Frauen und Männer eigentlich etwa gleich häufig von Unverträglichkeitsreaktionen auf Analgetikaaanwendung betroffen sind, Frauen mit diesen Problemen sich aber deswegen eher allergologisch untersuchen lassen. Somit würde die Häufigkeit untersuchter Frauen nicht das wahre Geschlechterverhältnis betroffener Patienten widerspiegeln, sondern nur das Geschlechterverhältnis der Patienten anzeigen, die zu einer stationären Diagnostik erschienen waren.

4.3 Anamnese

4.3.1 Latenzzeit zwischen Unverträglichkeitsreaktion und oralem Provokationstest

Bei den meisten Patienten der vorliegenden Untersuchung wurde die orale Provokationstestung innerhalb eines Jahres nach der letzten erlittenen Überempfindlichkeitsreaktion durchgeführt. Der längste angegebene Zeitraum zwischen anamnestischer Reaktion und Testung betrug 27 Jahre.

Der Zeitspanne zwischen einer erlittenen Unverträglichkeit und der oralen Provokationstestung wird ein nicht unbedeutender Einfluss auf die Aussagekraft der Testungen zugeschrieben. Es wird empfohlen, die orale Expositionstestung innerhalb der ersten 3 Monate nach einer Unverträglichkeitsreaktion durchzuführen (3,106). Knapp die Hälfte unserer Patienten wurde in diesem Zeitraum getestet. Bei ihnen kam es im Durchschnitt etwas häufiger zu mindestens einer Testreaktion (27/46; 58,7%) als bei denjenigen Patienten, die erst nach einem längeren Zeitraum zum oralen Provokationstest kamen (26/53; 49,1%). Der Unterschied war nicht signifikant.

Auch für die Aussagekraft der Hauttestungen ist es wichtig, dass die letzte Reaktion bei Exposition mindestens 2 Wochen, aber nicht länger als 3 Monate zurückliegt (3,106). In unserer Untersuchung zeigten jene Patienten, deren Pricktest mit Analgetika im genannten Zeitraum durchgeführt wurde, etwas häufiger eine Testreaktion als diejenigen, bei denen der Hauttest früher oder später durchgeführt worden war (4/37; 10,8% gegenüber 4/48; 8,3%). Der Unterschied war nicht signifikant.

Unsere Ergebnisse belegen die klinische Bedeutung einer bald nach einer ursprünglichen Reaktion durchgeführten Diagnostik. Es erscheint also erstrebenswert, dass Patienten, die an Überempfindlichkeitsreaktionen auf Schmerzmittel leiden, rasch den Weg in allergologische Diagnostik und Behandlung finden.

4.3.2 Auslöser von Überempfindlichkeitsreaktionen

Der am häufigsten an Überempfindlichkeitsreaktionen beteiligte Wirkstoff war mit 54,9% der Patienten Azetylsalizylsäure, gefolgt von Paracetamol (37,3%, davon über zwei Drittel als Bestandteil von Kombinationspräparaten) und Diclofenac (26,5%).

Auch in anderen Untersuchungen war Azetylsalizylsäure der Wirkstoff, der am häufigsten nicht vertragen wurde (71,105). Auch Pyrazolone wie Metamizol und Propyphenazon führen häufig zu Unverträglichkeitsreaktionen (37,59,72,103). Dabei ist zu beachten, dass die Anwendung und Verschreibung der verschiedenen Wirkstoffe in den einzelnen Ländern zum Teil sehr variiert (30,36,52).

Bei mehr als einem Drittel der Patienten gehörte Paracetamol zu den Wirkstoffen, die als Auslöser der Unverträglichkeitsreaktion in Frage kamen. Dabei war es meist in Form fixer Kombinationspräparate angewendet worden, wodurch der auslösende Wirkstoff nicht eindeutig festzustellen war. In diesen Fällen wurde in der oralen Provokationstestung meist auf einen anderen Bestandteil des Kombinationspräparats reagiert. Nur wenige Patienten zeigten tatsächlich eine Reaktion auf Paracetamol. In anderen Studien gehörte Paracetamol bei 10% bis 16% der Patienten anamnestisch zu den verdächtigen Wirkstoffen, und auch hier war in den anschließenden Testungen nur bei wenigen Patienten eine tatsächliche Paracetamol-unverträglichkeit diagnostiziert worden (37,105).

Azetylsalizylsäure ist das am häufigsten eingenommene Schmerzmittel in Deutschland. Der Jahresverbrauch lag in den achtziger Jahren bei 30 Gramm pro Person (112). Dies könnte die Häufigkeit erklären, mit der Azetylsalizylsäure an Unverträglichkeitsreaktionen beteiligt ist.

4.3.3 Anamnestische Symptome und Schweregrade der Analgetikaunverträglichkeit

Die am häufigsten genannten Symptome bei der anamnestisch angegebenen Unverträglichkeitsreaktion waren Angioödem und Juckreiz. Jeweils 55% bzw. 51% der Patienten gaben diese Symptome an.

Auch in anderen Studien wird deutlich, dass anaphylaktoide Symptome bei Analgetikaunverträglichkeit bevorzugt die Haut betreffen (28,44,62,71,86).

So reagierten auch die Patienten in einer Untersuchung von Ventura auf Schmerzmittel überwiegend mit Hautmanifestationen (103). Darüber hinaus wurden dort in Bezug auf die Symptomatik auch Unterschiede zwischen den verschiedenen Wirkstoffen gefunden. So wurde in dieser Untersuchung bei Unverträglichkeit gegen Azetylsalizylsäure vor allem über Urtikaria, Angioödeme und respiratorische Symptome berichtet, während sich eine Pyrazolonintoleranz vor allem in Erythemen äußerte. In unserer Studie ließ sich keine Verbindung der Symptomatik zu bestimmten Wirkstoffen beobachten.

Viele Patienten mit Asthma bronchiale reagieren auf NSAR mit respiratorischen Symptomen, dem sogenannten Analgetika-induzierten Asthma, das auch zusammen mit Erscheinungen der Haut auftreten kann (37). In unserer Untersuchung hatten 32 Patienten auf eine frühere Analgetikaanwendung mit asthmatischen Beschwerden reagiert, die bis auf eine Ausnahme stets zusammen mit anderen Erscheinungen (meist Hautsymptomen wie Pruritus oder Angioödem) aufgetreten waren.

In Tabelle 26 werden unsere Ergebnisse bezüglich der Schweregrade anamnestischer Unverträglichkeitsreaktionen mit denen zweier anderer Studien verglichen. In unserer Studie waren die meisten anamnestisch berichteten Unverträglichkeitsreaktionen leichte, auf die Haut begrenzte Reaktionen gewesen. Dennoch fällt ein vergleichsweise hoher Anteil schwerer Reaktionen in unserer Untersuchung auf. Davon betroffen waren überwiegend Frauen. Auftretende Symptome waren Erbrechen, Bewusstlosigkeit und schwere Kreislaufstörungen.

Tabelle 26: Vergleich der Schweregrade anamnestischer Unverträglichkeitsreaktionen auf NSAR in verschiedenen Untersuchungen

Anamnestisch angegebene Reaktion	unsere Studie (n=102)		Vieluf (105) (n=119)		Schwarz (84) (n=78)	
	n	%	n	%	n	%
Schweregrad I	54 / 102	52,9	60 / 119	50,4	33 / 78	42,3
Schweregrad II	18 / 102	17,6	48 / 119	40,3	32 / 78	41,0
Schweregrad III / IV	30 / 102	29,4	11 / 119	9,2	13 / 78	16,7

Nach Vieluf und Ring (106) soll die Intensität der klinischen Symptomatik bei Arznei-unverträglichkeit mit dem Lebensalter und bei bestehenden Grunderkrankungen zunehmen.

In unserer Studie konnte ein Zusammenhang von der Schwere der anaphylaktoiden Reaktion mit vorbestehenden Erkrankungen nicht bestätigt werden. 41 Patienten in unserer Untersuchung litten an chronischen Erkrankungen wie Hypertonus, Malignomen, Hepatitis oder Asthma bronchiale. Es ließ sich aber bei diesen Patienten keine Tendenz zu einer schwereren Symptomatik erkennen.

Auch eine Korrelation von Schweregrad der Symptomatik und Alter bei Reaktion ließ sich in unserer Untersuchung nicht nachweisen. Beim Vergleich der Schweregrade der Unverträglichkeitsreaktionen von Patienten unter und über 40 Jahren ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Es fiel nur ein verglichen mit den jüngeren Patienten etwas erhöhter Anteil schwerer Reaktionen bei den Patienten auf, die zum Zeitpunkt der Unverträglichkeitsreaktion 40 Jahre und älter waren (Schweregrad III 33,3% gegenüber 25,0%).

In unserer Studie litten von 102 Patienten 13 an Asthma bronchiale und 12 an rezidivierenden Quincke-Ödemen oder chronischer Urtikaria. Von den Patienten mit Asthma bronchiale hatte nur etwa die Hälfte (7/13; 53,8%) auf Analgetikaanwendung auch mit asthmatischen Beschwerden reagiert. Die anderen entwickelten Hauterscheinungen wie Urtikaria oder Quincke-Ödeme. Von den Patienten mit chronisch rezidivierender Urtikaria oder Quincke-Ödemen hatte jedoch die Mehrheit (10/12; 83,3%) auch wieder mit einer Urtikaria bzw. einem Quincke-Ödem reagiert.

4.4 Hauttestung

In der vorliegenden Untersuchung wurden bei 85 Patienten 140 Pricktests mit Analgetikawirkstoffen durchgeführt. Gegen 10 Testsubstanzen (7,1%) zeigte sich eine eindeutige Reaktion. Somit hatten Patienten in unserer Untersuchung im Vergleich zu früheren Untersuchungen relativ häufig auf den Pricktest reagiert.

In einer Untersuchung von Gall (27) hatte es bei 30 Patienten mit anamnestischer Analgetikaunverträglichkeit im Pricktest keine einzige Reaktion gegeben. In einer Untersuchung von Przybilla (68) über den Wert von Hauttestungen in der Diagnostik der Analgetikaunverträglichkeit war auf 40 von 4932 Hauttests reagiert worden (0,8%). Außerdem stellte sich dort heraus, dass ein Patient umso eher im Hauttest eine Reaktion zeigte, je schwerer die anamnestisch angegebene Unverträglichkeitsreaktion war. So hatten Patienten mit Hauterscheinungen in 7% der Fälle, diejenigen mit anaphylaktischem Schock in 25% der Fälle im Hauttest eine Reaktion gezeigt. Ein solcher Zusammenhang war in unserer Studie nicht erkennbar.

Insgesamt muss die Aussagekraft der Hauttestungen, die etwa bei der Penicillinallergie hoch bewertet wird, bei der Analgetikaintoleranz als eher gering erachtet werden (18). Dies verwundert deshalb nicht, da Hauttestungen in erster Linie bei Allergien vom Soforttyp weiterführend sind. Bei der Analgetikaunverträglichkeit handelt es sich aber meist um sogenannte Idiosynkrasie-Reaktionen („Pseudo-Allergie“), bei denen spezifische IgE-Antikörper nicht nachweisbar sind. Hauttestreaktionen, welche aus einer vermutlich IgE-vermittelten Mastzelldegranulation bestehen, sind daher gewöhnlich nicht auslösbar (66,102). Ihre Durchführung zur Diagnostik bei Analgetikaintoleranz ist dennoch unverzichtbar, um gegebenenfalls Hinweise auf eine seltene „echte“ Allergie gewinnen zu können. Bei sehr schwer verlaufenden Reaktionen könnte man den Pricktest auch als einen sehr niedrig dosierten Provokationstest ansehen (75).

In unserer Studie zeigte sich auf 10 Hauttests mit Analgetikawirkstoffen eine eindeutige Reaktion. In 8 Fällen handelte es sich bei der Testsubstanz um einen Wirkstoff aus der Pyrazolongruppe (Metamizol, Propyphenazon, Phenylbutazon).

Man nimmt an, dass Pyrazolone häufiger echte Soforttyp-Allergien auslösen, welche dann auch im Pricktest diagnostiziert werden können (43). Bei Pyrazolonunverträglichkeit sollen bis zu 30% der Patienten eine Hauttestreaktion gegen Wirkstoffe der Pyrazolonreihe

aufweisen (83). Auch in unserer Studie konnte für diese Wirkstoffgruppe eine deutlich höhere Rate an Testreaktionen festgestellt werden. Es wurden 26 Pricktests mit Wirkstoffen der Pyrazolonreihe durchgeführt. In 8 Fällen wurde auf eine Testung mit Pyrazolonen reagiert (30,8%), also wesentlich häufiger als etwa bei Testung mit Azetylsalizylsäure (eine Reaktion bei 32 Testungen) oder Diclofenac (keine Reaktion bei 23 Testungen). Auch in einer Untersuchung von Przybilla (68) waren 22 von 26 Reaktionen im Hauttest durch Pyrazolone ausgelöst worden.

Ein anderer Hauttest, der Intrakutantest, erzielte in einigen Untersuchungen bessere Ergebnisse als der Pricktest. So wurde in einer Studie von Kowalski (44) bei 23 Patienten mit anamnestischer Pyrazolonunverträglichkeit jeweils ein Prick- und ein Intrakutantest mit Pyrazolonen durchgeführt. Alle Pricktests verliefen unauffällig, hingegen zeigte knapp die Hälfte der Patienten eine Reaktion im Intrakutantest.

Auch Szczeklik (96) führte bei Patienten mit Analgetikaunverträglichkeit Intrakutantests durch. Dabei wurde beobachtet, dass Patienten mit anamnestischer Pyrazolonunverträglichkeit im Intrakutantest immer (14/14 Patienten), Patienten mit Aspirin-induziertem Asthma hingegen meist nicht reagierten (eine Reaktion bei 18 Patienten).

In unserer Untersuchung hatte sich gezeigt, dass Patienten, bei denen der Pricktest relativ rasch nach einer erlittenen Unverträglichkeitsreaktion durchgeführt wurde, häufiger eine spezifische Reaktion entwickelten als jene, die später getestet wurden. Als günstigster Zeitpunkt für Haut-, aber auch für orale Provokationstestungen gilt ein Abstand von 2 Wochen bis 3 Monate nach einer Reaktion auf Analgetika (3,106).

4.5 Orale Provokationstestung

In der vorliegenden Studie wurden alle 102 Patienten einer oralen Expositionstestung unterzogen. Es fanden insgesamt 457 Testungen statt, pro Patient wurden also durchschnittlich 4,5 Substanzen getestet. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten zeigte im Test mindestens eine Reaktion (55 Patienten, 53,9%). Insgesamt 82 mal kam es zu einer Testreaktion (17,9%).

In den meisten anderen Untersuchungen über Ergebnisse oraler Provokationstestungen mit NSAR wird ein ähnlicher Anteil von Reaktionen gefunden (22,71,77,84). Nur in einer Studie von Vieluf (105) ergab sich ein deutlich höherer Anteil an Testreaktionen (31%).

Die getesteten Wirkstoffe wurden unterschiedlich gut toleriert. Paracetamol wurde meist gut vertragen, gleich ob es als mögliches Ausweichpräparat oder als in Betracht kommender verdächtiger Auslöser getestet worden war (4/55; 7,3% bzw. 4/36; 11,1% Reaktionen auf orale Provokation). Tramadol, welches ausschließlich als mögliches Ausweichpräparat getestet worden war, wurde ebenfalls meist gut toleriert (3/78; 3,8% anaphylaktoide Reaktionen im Test). Auch Piroxicam, welches meist als mögliches Ausweichpräparat getestet wurde, führte selten zu Unverträglichkeitsreaktionen (1/22; 4,5% Reaktionen).

Bei den anderen Wirkstoffen zeigten sich mehr oder weniger deutliche Unterschiede in Bezug auf die Verträglichkeit einer Substanz, je nachdem ob die Testung zur Identifizierung des Auslösers der anamnestischen Unverträglichkeitsreaktion oder als in Frage kommendes Ausweichpräparat erfolgt war. So wurde Azetylsalizylsäure bei Testung als Ausweichpräparat meist gut vertragen (8,3%; 3/36 Reaktionen), während es bei anamnestischer Unverträglichkeit auf Azetylsalizylsäure auch unter Testbedingungen häufig nicht vertragen wurde (35,9%; 14/39 Reaktionen). Ein deutlicher Unterschied zeigte sich auch bei Propyphenazon (13,3%; 4/30 Reaktionen bei Testung als Ausweichpräparat gegenüber 60,0%; 9/15 Reaktionen bei Testung als verdächtiger Auslöser) und Diclofenac (6,7%; 1/15 gegenüber 47,4%; 9/19).

Auffallend war, dass Ibuprofen häufig zu Unverträglichkeitsreaktionen im Test führte, sowohl, wenn die orale Provokation als mögliches Ausweichpräparat (20/76; 26,3% Reaktionen) wie auch wenn sie zur Identifizierung des verdächtigen Auslösers erfolgt war (4/10; 40,0% Reaktionen).

In Tabelle 27 werden die Ergebnisse der oralen Provokationstestung der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen. Daraus geht die Anzahl der Testungen sowie der prozentuale Anteil an Unverträglichkeitsreaktionen gegen die getesteten Wirkstoffe hervor.

Alle genannten Studien hatten einen ähnlichen Untersuchungsaufbau: Patienten mit anamnestisch angegebener Analgetikaunverträglichkeit wurden einer oralen Provokationstestung mit verschiedenen Wirkstoffen unterzogen. Allerdings unterschied sich die Auswahl der Patienten nach weiteren Kriterien. So wurden in die Studie von Rosenhall (77) ausschließlich Patienten mit Asthma oder Rhinitis allergica einbezogen. Die Untersuchung von Wiedow (108) befasste sich mit Unverträglichkeit auf nicht-steroidale Antirheumatika, wobei Azetylsalizylsäure ausgenommen war.

Tabelle 27: Reaktionen gegen Analgetika bei oraler Provokationstestung: Vergleich verschiedener Studien

Studie (n)	ASS	Paracetamol	Ibuprofen	Diclofenac	Tramadol	Propyphenazon	Piroxicam	Metamizol	Indometacin	Ketoprofen
1 (77) (504)	9,1% 50/550	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	35,0% 7/20	n.d.
2 (22) (158)	24,5% 34/139	6,1% 8/131	n.d.	n.d.	n.d.	37,7% 49/130	n.d.	24,0% 31/129	n.d.	n.d.
3 (105) (128)	n.d.	16,4% 18/110	n.d.	n.d.	38,0% 19/50	39,4% 39/99	n.d.	36,6% 37/101	n.d.	n.d.
4 (84) (78)	18,0% 11/61	7,6% 5/66	9,0% 7/78	22,4% 11/49	n.d.	44,4% 16/36	n.d.	24,0% 6/25	30,8% 4/13	n.d.
5 (108) (98)	n.d.	1,0% 1/98	6,1% 6/98	12,2% 12/98	n.d.	26,0% 25/96	n.d.	5,2% 5/97	2,0% 2/98	n.d.
6 (71) (98)	41,7% 15/36	6,7% 6/89	n.d.	35,2% 19/54	n.d.	n.d.	26,6% 17/64	59,3% 16/27	n.d.	34,5% 10/29
7 (103) (727)	n.d.	10,7% 6/56	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
8 (102)	22,7% 17/75	8,8% 8/91	27,9% 24/86	29,4% 10/34	3,8% 3/78	28,9% 13/45	4,5% 1/22	33,3% 1/3	50,0% 3/6	0,0% 0/1

Erläuterung zu Tabelle 27:

n.d.: nicht durchgeführt

- 1) Rosenhall (77) 1982
- 2) Denzel (22) 1992
- 3) Vieluf (105) 1995
- 4) Schwarz (84) 1995
- 5) Wiedow (108) 1996
- 6) Quiralte (71) 1996
- 7) Ventura (103) 1999
- 8) vorliegende Untersuchung 2002

Paracetamol wurde in den meisten Studien gut toleriert. Die Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen lag zwischen einem und 16,4 Prozent.

Bei allen Untersuchungen wurde ein durchgängig hoher Anteil an Unverträglichkeiten gegen Propyphenazon gefunden. Die Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen variierte zwischen

26,0% und 44,4%. Bei uns wurde Propyphenazon allerdings meist nur bei klinischem Verdacht getestet.

Überraschend war in unserer Studie ein vergleichsweise hoher Anteil an Reaktionen auf Ibuprofen. 24/86 Patienten (27,9%) hatten in der oralen Provokation auf Testung mit Ibuprofen reagiert. Demgegenüber hatten erheblich weniger, nämlich nur 10/102 Patienten (9,8%) über eine frühere Unverträglichkeitsreaktion nach Anwendung von Ibuprofen berichtet. Die Untersuchung von Schwarz (84) etwa wies Ibuprofen als ähnlich gut verträgliches Analgetikum wie Paracetamol aus. Allerdings geht aus der Studie nicht hervor, wie viele Patienten auch in der Vorgeschichte auf Ibuprofen unverträglich reagiert hatten.

Klinische Kreuzreaktionen und Ausweichpräparate

Die Durchführung einer oralen Provokationstestung sollte nicht nur der Identifizierung der nicht vertragenen Wirkstoffe dienen, sondern auch eine Auswahl gefahrlos verwendbarer Alternativpräparate liefern (3). Liegt eine echte Soforttypallergie vor, wie sie zum Beispiel gehäuft bei Pyrazolonen beobachtet wird, ist die Wahl eines Ausweichpräparates relativ einfach, da diese Patienten meist strukturverschiedene Wirkstoffe vertragen (5). Doch auch bei diesen Patienten ist eine Bestätigung der Verträglichkeit durch die orale Provokationstestung nötig. Schwieriger ist es bei der pseudo-allergischen NSAR-Unverträglichkeit, bei der manchmal Überempfindlichkeiten auf mehrere Wirkstoffe vorliegen (19,81).

Es wurde in der vorliegenden Arbeit eine Darstellung bestehender Zusammenhänge in den Ergebnissen der oralen Provokationstestung angestrebt. Wir erhofften uns, dass solche Reaktionsmuster sich als hilfreich bei der Auswahl individuell geeigneter Alternativpräparate erweisen könnten. Dabei kam der Beobachtung klinischer Kreuzreaktionen im oralen Provokationstest besondere Bedeutung zu. Da es sich nur selten um echte allergische Kreuzreaktionen handelt, werden diese meist als „assozierte Unverträglichkeitsreaktionen“ (AUR) bezeichnet.

Verschiedene Untersuchungen weisen **Paracetamol** als das Ausweichpräparat erster Wahl aus, da es selten Unverträglichkeitsreaktionen hervorruft und bei Intoleranz auf andere Analgetika meist gut vertragen wird (70,94,108). Zwischen 5% und 34% (in unserer Untersuchung: 8,8%) der Patienten mit Überempfindlichkeit auf NSAR sollen auch auf Paracetamol reagieren (47,88,103). Dabei wird eine gewisse Dosisabhängigkeit beobachtet, weswegen Paracetamol

nur in einer Dosierung bis zu 1000 mg eingenommen werden sollte (76,88,89). Es wird aber auch über Fälle berichtet, in denen auf geringere Dosen Paracetamol, nämlich 300-500mg, reagiert wurde (85,92,102). Bei uns hatten alle 8 Patienten, die in der oralen Provokation eine Reaktion auf Paracetamol aufwiesen, auf eine kumulative Dosis von 800mg reagiert (50-250-500mg). Nur selten liegt eine spezifische Unverträglichkeit ausschließlich gegen Paracetamol vor (53,104).

Es wurde beobachtet, dass Patienten um so eher auch eine Intoleranz auf Paracetamol zeigen, wenn sie schon auf geringe Dosen eines NSAR mit einer Unverträglichkeitsreaktion reagierten (88). Unverträglichkeitsreaktionen auf Paracetamol sollen meist milder verlaufen als solche auf andere Analgetika, wie zum Beispiel auf Azetylsalizylsäure (7).

In der oralen Provokationstestung wurde Paracetamol überwiegend gut vertragen. Es war auch nur in geringem Maße an assoziierten Unverträglichkeiten mit anderen Wirkstoffen beteiligt. Nur 6% der Patienten mit einer Intoleranz auf Azetylsalizylsäure reagierten auch auf Paracetamol. Bei Propyphenazonunverträglichkeit waren es 8% der Patienten, die auch auf Paracetamol reagierten. Relativ häufig traten AUR mit Ibuprofen und Paracetamol auf.

Unsere Untersuchung würde somit Paracetamol als ein überwiegend gut verträgliches Ausweichpräparat bei Analgetikaintoleranz bestätigen. Es sollte aber selbstverständlich nicht ohne vorherige orale Provokation empfohlen werden (105).

Es fiel auf, dass im Falle einer Unverträglichkeit auf Ibuprofen sehr häufig auch eine Unverträglichkeit auf Azetylsalizylsäure bestand (58%). Ebenso wurde im Fall einer Azetylsalizylsäureintoleranz Ibuprofen oft nicht vertragen (47%).

Im Vergleich mit anderen Studien und auch einer früheren Untersuchung aus unserem Haus ergab unsere Untersuchung eine relativ hohe Anzahl an Unverträglichkeitsreaktionen auf Ibuprofen. Bei der häufig vorkommenden Azetylsalizylsäureunverträglichkeit scheint daher Vorsicht bei der Anwendung von Ibuprofen angebracht, auch für den Fall, dass es unter Testbedingungen toleriert wurde.

Das gleiche gilt für den Wirkstoff Indometacin, welcher bei uns in der oralen Provokation ebenfalls häufig zusammen mit Azetylsalizylsäure nicht toleriert worden war. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass Indometacin häufig erst dann in die orale Provokation

eingeschlossen wurde, wenn schon auf andere Wirkstoffe reagiert worden war und es um die Identifizierung möglicher Ausweichpräparate ging.

Bei Propyphenazonunverträglichkeit scheint die Auswahl eines geeigneten Ausweichpräparates verhältnismäßig einfach zu sein. Meist waren alle anderen Substanzen vertragen worden. Am häufigsten kam es im oralen Provokationstest zu assoziierten Unverträglichkeitsreaktionen von Propyphenazon und Diclofenac, so dass es sich hier kaum um geeignete Ausweichpräparate handeln dürfte. In 2/5 Fällen (40%) mit Testreaktion gegen Propyphenazon wurde auch Diclofenac nicht vertragen.

Für **Piroxicam** wird ebenfalls eine gute Verträglichkeit angenommen (13), vor allem wenn von einer selektiven Unverträglichkeit auf ein NSAR auszugehen ist. Auch in unserer Testung gab es im oralen Provokationstest nur selten Reaktionen auf Piroxicam (4,5%).

Analgetika aus der Morphinreihe, wie **Codeinphosphat** und **Tramadol** werden vor allem bei stärkeren Schmerzen als gut verträgliche Alternativpräparate empfohlen (26,76,107). Auch in unserer Untersuchung wurden diese Wirkstoffe im Allgemeinen gut vertragen. Allerdings wird Tramadol als starkes Analgetikum aufgrund seiner zentralen Wirkung von vielen Patienten nicht gut toleriert und dürfte als Ausweichpräparat nur eingeschränkt zur Anwendung kommen.

Für Patienten mit Aspirin-induziertem Asthma empfiehlt Szczeklik als Ausweichpräparat neben Paracetamol auch **Azapropazon** (95), welches in unserer Untersuchung nicht getestet wurde. Auch Gutgesell (29) beurteilt Azapropazon als risikoarmes Ausweichpräparat bei Analgetikaintoleranz.

Andere Wirkstoffe, die als Alternativpräparate bei NSAR-Überempfindlichkeit empfohlen werden, bei uns aber nicht zur Testung kamen, zum Teil, weil sie in Deutschland nicht vertrieben werden, sind Nimesulid, Cholin-Magnesium-Trisalicylat (CMT), Salicylamid, Dextropropoxyphen und Benzydamin (2,6,8,34,60,64,97). Nimesulid ist im Unterschied zu den NSAR, die von uns getestet wurden, ein selektiver COX-2-Inhibitor, ebenso wie Rofecoxib und Celecoxib. Ob dieser Wirkungsmechanismus eine bessere Verträglichkeit bedingt, ist noch nicht abschließend geklärt (12).

Eine andere Möglichkeit, Patienten mit NSAR-Überempfindlichkeit analgetisch versorgen zu können, besteht darin, stärker potente NSAR zusammen mit einem Antihistaminikum zu verabreichen (99). Dieses Vorgehen ist allerdings auch im oralen Provokationstest zu überprüfen. Mit Antileukotrienen hingegen lassen sich anaphylaktische Reaktionen auf nicht-

steroidale Analgetika nicht verhindern (23,54). Bei Analgetika-induziertem Asthma werden gute Erfolge mit einer anschließend an die orale Provokation durchgeführten Toleranzinduktion beobachtet. Gut scheint sich dies auf die Rhinosinusitis und die Asthmasymptomatik auszuwirken. Bei Urtikaria oder anaphylaktoiden Reaktionen auf Analgetikaaanwendung ist diese Strategie jedoch anscheinend nicht erfolgreich (74,93).

Insgesamt wird ersichtlich, dass sich nicht ohne weiteres allgemeingültigen Richtlinien zu generell verträglichen Ausweichpräparaten bei Unverträglichkeit gegen einen bestimmten Wirkstoff aufstellen lassen. Man scheint zum jetzigen Zeitpunkt auf die aufwändige orale Provokationstestung nicht verzichten zu können, und die Suche nach individuell geeigneten Ausweichpräparaten gestaltet sich in vielen Fällen als schwierig.

Identifizierung der Auslöser früherer Unverträglichkeitsreaktionen

Bei 41 der 84 Patienten (48,8%), die mit dem verdächtigen Auslöser getestet wurden, gelang es, durch eine Reaktion bei der oralen Provokationstestung den verantwortlichen Wirkstoff zu identifizieren. 43 der 84 Patienten (51,2%) wurden mit den verdächtigen Auslösern bzw. dem entsprechenden Originalpräparat getestet und zeigten keine Reaktion darauf.

Auch in anderen Untersuchungen zeigt sich, dass die orale Provokationstestung bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten keine Aufklärung der anamnestisch erlittenen Unverträglichkeitsreaktionen liefert. Bei Vieluf und Przybilla (105) stimmten bei 44% der Patienten die anamnestisch nicht vertragenen Wirkstoffe mit dem Ergebnis der oralen Provokation überein. In einer Studie von Carmona (13) war die Aufklärungsrate der oralen Expositionstestung geringer: 65% der Patienten vertrugen trotz plausibler Unverträglichkeitsanamnese alle getesteten Wirkstoffe. Bei Kindern rechnet man mit einer noch geringeren Aufklärungsrate (49).

Für die Beobachtung, dass nicht alle Patienten mit in der Vorgeschichte beschriebenen Unverträglichkeitsreaktionen im oralen Provokationstest reagieren, gibt es mehrere mögliche Erklärungsansätze.

So konnte in einigen Fällen der Auslöser für die anamnestische Unverträglichkeitsreaktion nicht eindeutig benannt werden. 28 der 102 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Unverträglichkeitsreaktion außer Schmerzmittel noch andere Medikamente eingenommen. Diese Patienten

reagierten dann auch signifikant seltener in der oralen Provokationstestung als diejenigen, deren Intoleranzreaktion eindeutig der Einnahme eines bestimmten Analgetikums folgte.

Es könnten auch andere Substanzen die Unverträglichkeitsreaktion ausgelöst haben, so zum Beispiel Zusatzstoffe der Handelspräparate wie Coffein oder Ascorbinsäure. Diese Fehlerquelle versucht man auszuschalten, indem bei Verträglichkeit der einzelnen Inhaltsstoffe auch regelmäßig das verdächtige Handelspräparat in die Testreihe aufgenommen wird.

Eine weitere Ursache für den hohen Anteil an Patienten ohne Reaktion im Test könnte in (eventuell noch nicht bekannten) Nahrungsmittelallergien liegen, die als Medikamenten-unverträglichkeit fehlinterpretiert werden. Bei 7 Patienten unserer Untersuchung war eine Nahrungsmittelallergie bekannt. Des weiteren muss man auch an die Möglichkeit einer durch NSAR „getriggerten“ Nahrungsmittelallergie denken. Bei wiederholtem Auftreten anaphylaktoider Unverträglichkeitsreaktionen empfiehlt sich auch eine weiterführende Diagnostik in dieser Richtung.

Man geht davon aus, dass die Bereitschaft, auf ein Medikament überempfindlich zu reagieren, unter bestimmten Bedingungen erhöht ist. Wahrscheinlich wurden nicht wenige der nicht-steroidalen Antirheumatika aufgrund von Virusinfekten eingenommen, und somit lag bei den Patienten eine andere Reaktionslage vor als unter Testbedingungen (3,106). Patterson (66) beschreibt die Problematik, dass Unverträglichkeitsreaktionen oft Infektionskrankheiten imitieren und umgekehrt Infektionskrankheiten auch als Unverträglichkeitsreaktion auf Medikamente fehlinterpretiert werden können.

Man könnte auch annehmen, dass bei manchen Patienten zwischen Unverträglichkeitsreaktion und Testung eine zu lange Zeitspanne lag und die Unverträglichkeitsreaktion deswegen nicht mehr reproduziert werden konnte. Es ist nicht gesichert, ob und inwieweit die Reagibilität im Zeitverlauf tatsächlich abnimmt. Als günstigster Zeitpunkt für die Durchführung von oralen Provokationstests gilt der Abstand von 2 Wochen bis 3 Monate nach einer durchgemachten Unverträglichkeitsreaktion (3,100). So hatte in unserer Untersuchung von den Patienten, deren Unverträglichkeitsreaktion nicht mehr als 3 Monate zurücklag, ein höherer Prozentsatz im oralen Provokationstest mindestens eine Reaktion gezeigt als von denjenigen, bei denen mehr Zeit verstrichen war.

Unsicherheit besteht darüber, inwieweit die orale Provokationstestung mit ansteigenden Dosen bereits zu einer aktuellen Toleranzentstehung führt. Um diese Möglichkeit einer passageren

Verträglichkeit durch eine etwaige Toleranzinduktion auszuschließen, könnte einige Tage nach vertragener oraler Provokation eine Einzeldosis auf einmal verabreicht werden (56).

Möglicherweise muss auch der Psyche ein nicht unerheblicher Einfluss zugeschrieben werden, so dass Unverträglichkeitsreaktionen nicht ohne weiteres unter stationären Bedingungen reproduziert werden können. Bei Verdacht auf eine psychosomatische Beteiligung sollte daher eventuell auch ein Spezialist auf diesem Fachgebiet hinzugezogen werden (65).

Ein negativer Expositionstest schließt in jedem Fall eine Überempfindlichkeit nicht mit Sicherheit aus, und es sollte dem Patienten Vorsicht im Umgang mit Schmerzmitteln angeraten werden (3). Problematisch gestaltet sich besonders die Beratung jener Patienten, die in der oralen Provokationstestung trotz eindeutiger Anamnese alle exponierten Wirkstoffe vertragen. Bei diesen Patienten besteht der besondere Verdacht auf eine „Triggerfunktion“ der NSAR, und es ist durchaus wieder mit einer Unverträglichkeitsreaktion auf Analgetikaaanwendung unter bestimmten Umständen, zum Beispiel einem Infekt, zu rechnen.

4.6 Alternative Auslöser

Etwa ein Drittel der Patienten hatte bei der Frage nach alternativen Auslösern von weiteren möglichen Auslösern bei einer anamnestisch angegebenen Unverträglichkeitsreaktion berichtet. So litten einige Patienten an bekannten Nahrungsmittelallergien, andere hatten zeitgleich andere Medikamente eingenommen.

Die Patienten, die neben Analgetika auch andere Medikamente vor Eintreten der Unverträglichkeitsreaktion angewendet hatten, reagierten in der oralen Provokationstestung signifikant seltener auf den vermuteten Auslöser als diejenigen, bei denen die Unverträglichkeitsreaktion eindeutig der Einnahme eines NSAR gefolgt war. Bei einem Teil dieser Patienten (8/28) hatte es sich bei den anderen verwendeten Medikamenten um Antibiotika, Mukolytika etc. gehandelt, woraus man eventuell auf einen zugrundeliegenden Infekt und demnach auf eine andere Reaktionslage als zum Testzeitpunkt schließen kann.

In einer Untersuchung von Kalyoncu (37) zeigte sich, dass Patienten, die an Asthma bronchiale und Analgetikaintoleranz litten, signifikant häufiger Nahrungsmittelallergien aufwiesen als Patienten, die nur Asthma hatten und nicht auf Analgetika reagierten. Ebenso trat bei den Patienten mit Reaktionen auf Analgetika häufiger Unverträglichkeit auf Antibiotika auf.

Der Umstand, dass diejenigen Patienten, die andere Medikamente als alternative Auslöser nannten, seltener auf die orale Provokation mit Analgetikawirkstoffen reagierten, zeigt, dass die Diagnostik durch andere zeitgleich angewendete Medikamente möglicherweise erschwert wird. Gerade ältere Patienten nehmen oft eine Vielzahl verschiedener Medikamente ein. Daneben können auch Begleiterkrankungen dazu beitragen, dass Medikamenten-unverträglichkeiten nicht zur Aufklärung kommen, da sie nicht als solche erkannt werden (98).

4.7 Anwendung von Ausweichpräparaten nach erfolgter oraler Provokationstestung

Es lagen von 67 Patienten verwertbare Angaben zu Anwendung und Verträglichkeit von Schmerzmitteln nach der oralen Provokationstestung vor. Von großem Interesse bei der Auswertung der Fragebögen war, welchen Einfluss das Ergebnis der durchgeführten Testungen auf das Verhalten der Patienten ausübte.

4.7.1 Häufigkeit der Einnahme von Analgetika

Die Mehrzahl der Patienten (46/67; 68,7%) hatte bei Bedarf wieder Schmerzmittel angewendet. Nur ein Drittel der Patienten hatte nach Abschluss der Ausweichtestung auf eine Anwendung von Analgetika verzichtet. Die meisten dieser Patienten gaben Angst vor neuerlichen Unverträglichkeitsreaktionen als wesentlichen oder mitentscheidenden Grund an. Anscheinend stellte der nach der Testung ausgestellte Allergiepass für diese Patienten keine ausreichende Sicherheit für den Umgang mit Schmerzmitteln dar.

Ventura (103), der die Verträglichkeit von Nimesulid ein Jahr nach Testung untersuchen wollte, machte die Beobachtung, dass fast die Hälfte der Patienten das empfohlene Ausweichpräparat nicht eingenommen hatten. Als häufigster Grund wurde in seiner Untersuchung ein fehlender Bedarf an Schmerzmitteln ermittelt. Weniger als 10% der Patienten hatten Angst vor erneuten Unverträglichkeitsreaktionen als Begründung genannt. Ein kleiner Teil der Patienten hatte angegeben, dass nach der Testung mit Nimesulid eine verzögert einsetzende Unverträglichkeitsreaktion eingetreten war. Dies wurde von keinem unserer Patienten berichtet.

Auch in einer Untersuchung von Quarantino (70), in der die Anwendung als verträglich identifizierter Ausweichpräparate überprüft worden war, hatten nur knapp zwei Drittel der Patienten diese auch angewendet. Natürlich muss beim Vergleich verschiedener Studien die unterschiedliche Zeitspanne zwischen oraler Provokationstestung und späterer Erhebung berücksichtigt werden, die etwa bei der Studie von Quarantino bei 3 Jahren lag.

Die Beobachtung, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patienten trotz Identifizierung verträglicher Arzneistoffe die Anwendung von Schmerzmitteln vermeidet, ist überraschend. Man dürfte davon ausgehen, dass bei den meisten Patienten, die sich der mehrtägigen oralen Provokationstestung unterzogen, der Bedarf an Schmerzmedikation besteht. Allerdings war wohl bei einigen Patienten der Zeitraum zwischen oraler Provokationstestung und Erhalt des Fragebogens, der im Dezember 1997 verschickt wurde, zu kurz gewesen.

Es wäre auch vorstellbar, dass Patienten mit Vorgeschichte schwerer Unverträglichkeitsreaktionen besonders zurückhaltend sind, später wieder Analgetika anzuwenden, auch wenn die Verträglichkeit überprüft wurde. Trifft diese Hypothese zu, so würde der Schweregrad der ursprünglichen Reaktion mit darüber entscheiden, ob der Patient später wieder Analgetika einnimmt. Ein solcher Zusammenhang war als Trend in unserer Erhebung feststellbar, jedoch nicht signifikant. Die Patienten, die nach erfolgter Testung keine Analgetika mehr anwendeten, hatten in der Vorgeschichte relativ häufig bedrohlichere Unverträglichkeitsreaktionen erlebt.

Auch der Ausgang der oralen Provokationstestung scheint Einfluss darauf zu nehmen, ob der Patient wieder Analgetika anwendet: Die Patienten, die aus Furcht vor weiteren Unverträglichkeitsreaktionen keine Schmerzmittel mehr anwendeten, hatten in der oralen Provokationstestung zumeist mindestens einmal reagiert, während die Patienten, die wieder Schmerzmittel anwendeten, in mehr als der Hälfte der Fälle keine Reaktion im Test aufwiesen. Da nach derzeitiger Auffassung die Aussagekraft der oralen Provokationstestung bei fehlender Reaktion auch auf den verdächtigen Auslöser unsicher ist und kaum bedenkenlos Ausweichpräparate empfohlen werden können, hätten gerade diese Patienten Veranlassung, einer erneuten Anwendung von Schmerzmitteln mit Unsicherheit gegenüberstehen. Doch scheint dies in der klinischen Wirklichkeit nach unseren Ergebnissen nicht der Fall zu sein.

Da unser Patientenkollektiv einen relativ hohen Anteil von Patienten hatte, deren Muttersprache nicht Deutsch war (16/102; 15,7%), muss man in die Überlegungen auch

einbeziehen, dass möglicherweise einige Patienten sprachliche Probleme bei der Beantwortung des Fragebogens hatten.

4.7.2 Verwendete Wirkstoffe

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (25/46), die weiter Analgetika verwendeten, nahmen ausschließlich solche Wirkstoffe ein, die in der oralen Provokation vertragen und im Allergiepass als Ausweichpräparate empfohlen wurden. Ein großer Teil der Patienten (16/46; 34,7%) hatte auch Präparate mit Wirkstoffen eingenommen, die in der oralen Provokationstestung nicht getestet oder nicht vertragen worden waren.

Dies erscheint verwunderlich, da der aufwändige orale Provokationstest zum Zweck der Identifizierung individuell geeigneter Ausweichpräparate durchgeführt worden war. Möglicherweise hatten einige Patienten den eigentlichen Sinn der Diagnostik nicht verstanden.

4.7.3 Verträglichkeit der angewendeten Schmerzmittel

Zum überwiegenden Teil waren die von den Patienten verwendeten Schmerzmittel gut toleriert worden. Zur Überprüfung der Verträglichkeit empfohlener Ausweichpräparate wurde diese der Verträglichkeit anderer von den Patienten ausprobiertes Schmerzmittel gegenübergestellt. Dabei wurde beobachtet, dass in der oralen Provokationstestung identifizierte Ausweichpräparate bei späterer Einnahme etwas besser vertragen wurden. Von 45 angewendeten überprüften Ausweichpräparaten waren 42 Einnahmen vertragen worden (93,3%), von 18 nicht überprüften Medikamenten waren 16 vertragen worden (88,9%). Der Unterschied war nicht signifikant.

10 Patienten (22%) beschrieben eine erneute Unverträglichkeitsreaktion auf Analgetikaanwendung, doch kann man nur bei 4 dieser Patienten der angegebenen Symptomatik nach davon ausgehen, dass es sich tatsächlich um erneute anaphylaktoide Unverträglichkeitsreaktionen handelte. Somit hätten nur 8,7% der Patienten, die nach Abschluss der oralen Provokationstestung Schmerzmittel verwendet hatten, eine erneute Überempfindlichkeitsreaktion erlitten.

In einer retrospektiven Studie von Ventura (103) zur Verträglichkeit des Ausweichpräparates Nimesulid hatten ein Jahr nach Abschluss der Testungen 10,6% der Patienten darauf eine Unverträglichkeitsreaktion erlitten.

In einer Untersuchung von Quarantino (70) wurde die Verträglichkeit von Paracetamol nach durchgeführter oraler Provokation erhoben. Dabei hatten 94,6% der Patienten, die Paracetamol als Ausweichpräparat verwendet hatten, dieses gut vertragen.

4.7.4 Art der nach Analgetikaausweichtestung aufgetretenen Unverträglichkeitsreaktionen

Von 10 Patienten wurden 11 Überempfindlichkeitsreaktionen nach Einnahme von Schmerzmitteln beschrieben. In 5 Fällen hatte die Anwendung von Schmerzmitteln zu Magenschmerzen bzw. Benommenheit geführt. Für nicht-steroidale Antirheumatika sind gastrointestinale Nebenwirkungen bekannt und häufig, auch Benommenheit wurde nicht als anaphylaktoide Reaktion interpretiert. Somit bewerteten wir 5 Reaktionen als anaphylaktoide Überempfindlichkeitsreaktion.

4 Patienten entwickelten nach Beendigung der Analgetikaausweichtestung eine erneute Überempfindlichkeitsreaktion gegen Analgetika. Bei 2 Patienten waren die auslösenden Wirkstoffe in der oralen Provokationstestung vertragen worden. Diese hatten damals auch auf keine andere provozierte Substanz reagiert. Ein Patient hatte ein Medikament eingenommen und nicht vertragen, welches nicht oral provoziert worden war. Eine Patientin hatte 2 Medikamenteneinnahmen nicht vertragen. Das eine Präparat enthielt Tramadol, welches in der oralen Provokation eine unsichere Reaktion hervorgerufen hatte, das andere einen nicht getesteten Wirkstoff.

Somit hatten nur 2 Patienten eine Unverträglichkeitsreaktion auf ein empfohlenes Ausweichpräparat entwickelt.

4.7.5 Bedenken gegenüber anderen Wirkstoffgruppen

Knapp die Hälfte der Patienten, deren Fragebogen wir zur Auswertung zurückerhielten, gab an, dass bei ihnen außer bei Schmerzmitteln auch bei der Anwendung anderer Medikamente Bedenken bestünden. Die Patienten, die Bedenken vor der Einnahme anderer Medikamente

angegeben hatten, nannten unter anderem Angst vor weiteren Unverträglichkeitsreaktionen und Unübersichtlichkeit der Inhaltsstoffe als Gründe.

Anscheinend kommt es also bei vielen Patienten mit Analgetikaunverträglichkeit im Lauf der Zeit zu einer angstbesetzten Haltung auch gegenüber anderen Arzneistoffen. Vielleicht ist es wichtig, gegenüber betroffenen Patienten zu betonen, dass eine Überempfindlichkeit auf Schmerzmittel keinen Risikofaktor für eine Unverträglichkeit auf Arzneistoffe anderer Substanzgruppen darstellt, und die Unverträglichkeit spezifisch für die Wirkstoffgruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika ist. Es ist zu einem vorsichtigen Umgang mit Schmerzmitteln zu raten. Sicher ist es sinnvoll, dem Patienten nach Abschluss der Diagnostik nicht nur den Allergiepass auszustellen, sondern auch eine Empfehlung geeigneter Schmerzmittel auszusprechen.

5 Zusammenfassung

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) gehören zu den weltweit am häufigsten verwendeten Medikamenten. Darüber hinaus zählen sie auch zu den Arzneimitteln, die am häufigsten Überempfindlichkeitsreaktionen verursachen. Die Symptomatik ist vielfältig und kann sich auf die Haut beschränken, häufig werden asthmatische Beschwerden, selten ein anaphylaktoider Schock, der tödlich enden kann, beobachtet. Da der Pathomechanismus der Analgetika-unverträglichkeit oft nicht immunologisch ist, sind Labortests und Hauttests nicht weiterführend. Zur Identifizierung der nicht vertragenen wie auch eventuell verträglicher Analgetika ist daher die orale Provokationstestung die Methode der Wahl.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die diagnostische Aussagekraft des oralen Provokationstests bei Patienten mit anamnestischer Analgetikaüberempfindlichkeit zu untersuchen. Es wurde angestrebt, Muster von Unverträglichkeiten und etwaige Risikofaktoren zu ermitteln, zum anderen sollte überprüft werden, inwieweit sich die Verträglichkeit getesteter Analgetika hinsichtlich späterer Anwendung als verlässlich erweist.

Es wurden 102 Patienten untersucht, bei denen anamnestisch anaphylaktoide Unverträglichkeitsreaktionen gegen Analgetika bestanden. Nach ausführlicher Anamneseerhebung wurden bei ihnen zunächst ein Pricktest und dann ein oraler Provokationstest mit Analgetika durchgeführt. Das Ziel des Vorgehens war, den für die frühere Unverträglichkeitsreaktion verantwortlichen Auslöser zu identifizieren und dem Patienten geeignete Ausweichpräparate anbieten zu können.

Die einzelnen Wirkstoffe beziehungsweise Handelspräparate wurden in ansteigender Dosierung unter stationären Bedingungen in Notfallbereitschaft oral provoziert. Die Tests wurden einfach blind vorgenommen, das heißt der Patient wusste nicht, welche Substanz jeweils getestet wurde. Täglich wurde maximal ein Analgetikum getestet. Auftretende Unverträglichkeitsreaktionen wurden ihrer Symptomatik entsprechend behandelt. Zur Standardreihe der getesteten Wirkstoffe gehörten Azetylsalizylsäure, Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac und Tramadol. Andere Wirkstoffe wurden meist getestet, wenn sie als verdächtiger Auslöser der anamnestischen Unverträglichkeitsreaktion in Frage kamen.

55/102 Patienten (53,9%) zeigten in der oralen Provokation mindestens eine Reaktion gegen ein oder mehrere getestete Analgetika. Insgesamt kam es bei 82 von 457 Testungen (17,9%) zu einer Unverträglichkeitsreaktion. Häufig waren Reaktionen auf Diclofenac (10/34 Testungen; 29,4%), Indometacin (3/6; 50,0%), Propyphenazon (13/45; 28,9%), Ibuprofen (24/86; 27,9%) und Azetylsalizylsäure (17/75; 22,7%) zu beobachten. Überwiegend gut vertragen wurden im Test Paracetamol (8/91; 8,8%), Piroxicam (1/22; 4,5%) und Tramadol, welches als Ausweichpräparat getestet worden war (3/78; 3,8%). Weitere getestete Analgetika waren Codeinphosphat (0/3 Testungen; 0,0%), Metamizol (1/3; 33,3%), Ketoprofen (0/1; 0,0%) und verschiedene Handelspräparate (2/13; 15,4%).

Es zeigte sich, dass eine Unverträglichkeitsreaktion gegen Ibuprofen häufig mit einer gleichzeitigen Reaktion gegen Azetylsalizylsäure assoziiert war (7/12; 58,3%). Ebenso verhielt es sich mit Diclofenac und Propyphenazon (2/4; 50,0% gleichzeitige Unverträglichkeitsreaktionen).

Patienten, bei denen die orale Provokationstestung innerhalb der ersten drei Monate nach der erlittenen Unverträglichkeitsreaktion durchgeführt wurde, zeigten im oralen Provokationstest häufiger eine Reaktion gegen eines der getesteten Analgetika (mindestens eine Testreaktion bei 58,7%) als Patienten, die nach diesem Zeitraum getestet wurden (49,1% der Patienten). Außerdem war zu erkennen, dass Patienten mit schwerer Symptomatik der anamnestisch angegebenen Unverträglichkeitsreaktion häufiger in der oralen Provokation reagierten als Patienten mit mildereren Reaktionen.

Bei 41 von 84 Patienten (48,8%), die mit ihrem verdächtigen Auslöser getestet worden waren, konnte eine anamnestisch angegebene Unverträglichkeitsreaktion in der oralen Provokation reproduziert werden. 43/84 Patienten (51,2%) hatten im Rahmen der oralen Provokation nicht auf den verdächtigen Auslöser reagiert. 7 Patienten wurden aufgrund einer Reaktion gegen einen anderen Wirkstoff nicht mit ihrem verdächtigen Auslöser getestet. Bei weiteren 11 der 102 Patienten konnte nicht beurteilt werden, ob die Reaktionslage reproduzierbar war, weil bei ihnen der verdächtige Auslöser nicht getestet wurde, sie aber auch auf keine andere getestete Substanz reagiert hatten.

4 bis 35 Monate nach Abschluss der Diagnostik wurden die Patienten angeschrieben, um Informationen über die weitere Einnahme und Verträglichkeit von Analgetika zu erhalten. Von 67/102 Patienten wurde eine auswertbare Rückantwort erhalten. Die meisten Patienten hatten wieder Analgetika angewendet (46/67; 68,7%). Knapp ein Drittel der Patienten hatte keine

Schmerzmittel mehr angewendet, meist weil Angst vor weiteren Überempfindlichkeitsreaktionen bestand.

Nur von 25/46 Patienten (54,3%) wurden ausschließlich empfohlene Ausweichpräparate verwendet. Etwa ein Drittel der Patienten (16/46; 34,7%) hatte auch Medikamente mit nicht getesteten Wirkstoffen eingenommen. Die Medikamenteneinnahmen waren überwiegend gut vertragen worden. Es wurden insgesamt 63 Schmerzmittelanwendungen angegeben, davon waren 45 Präparate (71,4%) im Test ermittelte geeignete Ausweichpräparate und 18 (28,6%) sonstige Analgetika gewesen. Die Anwendungen empfohlener Ausweichpräparate waren etwas besser vertragen worden als die Anwendungen anderer Medikamente (93,3% ohne Unverträglichkeitsreaktion gegenüber 88,9%). Nur 4/46 Patienten (8,7%) hatten eine erneute anaphylaktoide Unverträglichkeitsreaktion entwickelt, teils auf nicht oral provozierte Wirkstoffe (2 Einnahmen), teils auf empfohlene Alternativpräparate (3 Einnahmen).

Zusammenfassend kann die orale Provokationstestung als valide Methode zur Diagnostik der Analgetikaüberempfindlichkeit beurteilt werden. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten verträgt die ermittelten Ausweichpräparate auch im Rahmen einer therapeutischen Anwendung. Auffallend ist die mangelnde Compliance, da offensichtlich viele Patienten auch nicht überprüfte Wirkstoffe anwenden. Eine offensichtlich fehlerhaftes Verständnis der Patienten für die Diagnostik ist auch erkennbar, wenn die im Rahmen der Tests erwünschte Reaktion gegen den Auslöser dazu führt, dass auch vertragene Ausweichpräparate von den Patienten nicht angewendet werden. Es besteht Bedarf für eine verbesserte Aufklärung der Patienten mit Analgetikaunverträglichkeit, eventuell auch der behandelnden Ärzte.

Literaturverzeichnis

- (1) **Alkhawajah AM, Eifawal M, Mahmoud SF (1993)**
Fatal anaphylactic reaction to diclofenac
Forensic Sci Int 1993; 60: 107-110
- (2) **Andri L, Senna G, Betteli C, Givanni S, Scaricabarozzi I, Mezzelani P, Andri G (1994)**
Tolerability of Nimesulid in aspirin-sensitive patients
Ann Allergy 1994; 72: 29-31
- (3) **Arbeitsgruppe „Arzneimittelunverträglichkeiten“ der DGAI (1991)**
Empfehlungen für die Aufklärung von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel
Allergologie 1991, Jahrgang 14; 2: 58-60
- (4) **Arnaud A (1995)**
Allergy and Intolerance to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents
Clin Rev Allergy Immunol 1995; 13: 245-251
- (5) **Asero R (1998)**
Detection of aspirin reactivity in patients with pyrazolones-induced skin disorders
Allergy 1998; 53: 214-215
- (6) **Asero R (1999)**
Risk factors for acetaminophen and Nimesulid intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders
Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 82: 554-558
- (7) **Barles PG, García FD, Portillo Olmo JR, Pérez Aznar J, Alarma JLE (1988)**
Adverse reaction of acetaminophen as an alternative analgesic in A.A.S. Triad
Allergol et Immunopathol 1988; 16,5: 321-325
- (8) **Bavbek S, Celik G; Ediger D, Mungan D, Demirel YS, Misirligil Z (1999)**
The use of Nimesulid in Patients with Acetylsalicylic Acid and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Intolerance
J Asthma 1999; 36(8): 657-663

- (9) **Bloor K, Maynard A (1996)**
Is there scope for improving the Cost-Effective Prescribing of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs?
PharmacoEconomics 1996; 9(6): 484-496
- (10) **Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A (1996)**
The atopy trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Allergy 1996; 51: 16-23
- (11) **Brasch J, Doniec M, Mertens J, Wellbrock M (1994)**
Azetylsalizylsäureintoleranz bei polypöser Rhinosinusitis
Allergologie 1994, Jahrgang 17, 5: 197-203
- (12) **Brune K, Kalden J, Zacher J, Zeilhofer HU (2000)**
Selektive Inhibitoren der Zyklooxygenase 2
Dt Ärztebl 2000; 97, Heft 26: A-1818-1825
- (13) **Carmona MJ, Blanca M, Garcia A, Fernandez S, Burgos F, Miranda A, Vega J, Garcia J (1992)**
Intolerance to piroxicam in patients with adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs
J Allergy and Clin Immunol 1992; 90: 873-879
- (14) **Clark DWJ, Ghose K (1992)**
Neuropsychiatric Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs
Drug Safety 1992; 7(6): 460-465
- (15) **Classen M, Diehl V, Kochsiek K (1998)**
Innere Medizin
4. Auflage Urban & Schwarzenberg Verlag, München
- (16) **Cornelius M, Wellbrock M, Mertens J, Brasch J (1992)**
Azetylsalizylsäure-Intoleranz: Testmethoden und Therapie
Allergologie 1992, Jahrgang 15, 5: 165-168
- (17) **Corominas M (1998)**
Mechanisms implicated in adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs
Clin Exp Allergy 1998; 28, Suppl.4: 41-45

-
- (18) **Craig T, Richerson HB (1996)**
Problem Drugs for the patient with asthma
Compr Ther 1996; 22(6): 339-344
- (19) **Czerniawska-Mysik G, Szczeklik A (1981)**
Idiosyncrasy to Pyrazolone Drugs
Allergy 1981; 36: 381-384
- (20) **Dahlén B, Boréus LO, Anderson P, Andersson R, Zetterström O (1994)**
Plasma acetylsalicylic acid and salicylic acid levels during aspirin provocation in aspirin-sensitive subjects
Allergy 1994; 49: 43-49
- (21) **De Rojas DHF (1998)**
Severe delayed adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
Clin Exp Allergy 1998; 28, Suppl.4: 47-51
- (22) **Denzel AR (1992)**
Anaphylaktoide Unverträglichkeitsreaktionen auf „leichte“ Analgetika
Dissertation, Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
- (23) **Enrique E, García-Ortega P, Gaig P, San Miguel MM (1999)**
Failure of montelukast to prevent anaphylaxis to diclofenac
Allergy 1999; 54: 529-530
- (24) **Gabriel SE, Crowson CS, O`Fallon WM (1999)**
The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985
Arthritis Rheum 1999; 42, 3: 415-420
- (25) **Gaig P, Bartra J, Garcia-Ortega P, Richart C (2001)**
Antibiotic-induced NSAID intolerance
Allergy 2001; 56(1): 81-82
- (26) **Gall H (1994)**
Gibt es eine Analgetika-Intoleranz?
Dtsch med Wschr 1994; 119: 480-481
- (27) **Gall H, Kalveram KJ, Forck G, Sterry W (1993)**
Indometacin: eine Leitsubstanz der Analgetika-Intoleranz
Allergo J 1993; 2: 14

- (28) Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (1993)**
Cutaneous Reactions to Analgesic-Antipyretics and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs
Dermatology 1993; 186: 164-169
- (29) Gutgesell C, Fuchs T (1999)**
Azapropazone in aspirin intolerance
Allergy 1999; 54: 892-902
- (30) Hawkey CJ, Cullen DJ, Pearson G, Holmes S, Doherty M, Wilson JV, Garrud P, Garner S, Maynard A, Logan RF (2000)**
Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Nottingham general practices
Aliment Pharmacol Ther 2000; 14(2):177-185
- (31) Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM (1999)**
Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study
Int J Epidemiol 1999; 28: 717-722
- (32) Hogan DB, Campbell NRC, Crutcher R, Jennett P, MacLeod N (1994)**
Prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for elderly people in Alberta
Can Med Assoc J 1994; 151(3): 315-322
- (33) Hoigné R, Lawson DH, Weber E (1990)**
Risk factors for adverse drug reactions – epidemiological approaches
Eur J Clin Pharmacol 1990; 39: 321-325
- (34) Hunt LW, Rosenow EC (1992)**
Asthma-producing drugs
Ann Allergy 1992; 68: 453-461
- (35) Johnson AG, Day RO (1991)**
The Problems and Pitfalls of NSAID Therapy in the Elderly
Drugs Aging 1991; 1(2):130-143
- (36) Jones R (2001)**
Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Prescribing: Past, Present and Future
Am J Med 2001; 110(1A): 4S-7S

-
- (37) **Kalyoncu AF, Karakaya G, Sahin AA, Baris YI (1999)**
Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance
Allergy 1999; 54: 428-435
- (38) **Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU, Alpar R, Shehu V, Çöplü L, Sahin AA, Baris YI (1996)**
Prevalence of asthma and allergic diseases in Turkish university students in Ankara
Allergol et Immunopathol 1996; 24, 4: 152-157
- (39) **Karch FE, Lasagna L (1975)**
Adverse drug reactions. A critical review
JAMA 1975; 234: 1236
- (40) **Karl S, Brederlow C, Burger C (1994)**
Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten bei Azetylsalizylsäure-intoleranten Patienten
H+G 1994; Band 69, Heft 7: 449-450
- (41) **Katschinski BD, Zachewicz H, Göbell H (1992)**
Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Mortality from Peptic Ulceration in West Germany: 1952-1989
Dig Dis Sci 1992; 37,3: 385-390
- (42) **Kewitz H (1986)**
Rare but Serious Risks Associated with Non-Narcotic Analgesics: Clinical Experience
Med Toxicol 1986; 1 (Suppl.1): 86-92
- (43) **Kleinhans D (1982)**
Analgetika-Nebenwirkungen: Allergie und Intoleranz
Med Klin 1982; 77, 18: 24-27
- (44) **Kowalski ML, Woszczek G, Bienkiewicz B, Mis M (1998)**
Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens
Clin Exp Allergy 1998; 28: 1153-1158
- (45) **Laukant A (1998)**
Arzneimittel-Verbrauch in Ost- und Westdeutschland
Novartis Pharma Verlag 1998; 150
- (46) **Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD (1999)**
The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort
Neurology 1999; 53: 537-542

- (47) Leung R, Plomley R, Czarny D (1992)**
Paracetamol Anaphylaxis
Clin Exp Allergy 1992; 22: 831-833
- (48) Maison P, Guillemot D, Vauzelle- Kervroëdan F, Balkau B, Sermet C, Thibault N, Eschwège E (1998)**
Trends in aspirin, paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drug use in children between 1981 and 1992 in France
Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 659-664
- (49) Martín-Muñoz F, Moreno-Ancillo A, Domínguez-Noche C, Díaz-Pena JM, García-Ara C, Boyano T, Ojeda JA (1999)**
Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children
J Invest Allergol Clin Immunol 1999; 9(3): 172-177
- (50) Mau W, Zeidler H (1999)**
Epidemiologie, Manifestationen und Komplikationen der chronischen Polyarthritits
Versicherungsmedizin 1999; 51, 2: 59-65
- (51) May A, Weber A, Gall H, Kaufmann R, Zollner TM (1999)**
Means of increasing sensitivity of an in vitro diagnostic test for aspirin intolerance
Clin Exp Allergy 1999; 29: 1402-1411
- (52) Menard G, Allain H, Le Roho S, Morel G, Beneton C (1993)**
Enquête d'un jour en officine sur la consommation antalgiques et d'antipyrétiques
Thérapie 1993; 48(3): 263-267
- (53) Mendizabal SL, Diez Gomez ML (1998)**
Paracetamol sensitivity without aspirin intolerance
Allergy 1998; 53(4): 457-458
- (54) Menéndez R, Venzor J, Ortiz G (1998)**
Failure of zafirlukast to prevent ibuprofen-induced anaphylaxis
Ann All Asthma Immunol 1998; 80: 225-226
- (55) Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A (1998)**
Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma
J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 581-586

-
- (56) Milošević D (1990)**
Intoleranz und Allergie gegen Analgetika
Allergologie 1990; 6: 205-209
- (57) Mullarkey MF, Thomas PS, Hansen JA, Webb DR, Nisperos B (1986)**
Association of Aspirin-sensitive Asthma with HLA-DQw2
Am Rev Respir Dis 1986; 133: 261-263
- (58) Mutschler E (1991)**
Arzneimittelwirkungen
6. Auflage, Wiss. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
- (59) Naldi L, Conforti A, Venegoni M, Troncon MG, Caputi A, Ghiotto E, Cocci A, Moretti U, Velo G, Leone R (1999)**
Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions
Br J Clin Pharmacol 1999; 48: 839-846
- (60) Nizankowska E, Dworski R, Soja J, Szczeklik A (1990)**
Salicylate pre-treatment attenuates intensity of bronchial and nasal symptoms precipitated by aspirin-intolerant patients
Clin Exp Allergy 1990; 20: 647-652
- (61) O'Brien WM (1986)**
Adverse Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs
Am J Med 1986; 80, Suppl. 4B: 70-77
- (62) Oberholzer B, Hoigné R, Hartmann K, Capaul R, Egli A, Wymann R, Galeazzi RL, Kuhn M, Künzi UR, Maibach R (1993)**
Die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Symptomen und Syndromen
Ther Umsch 1993; Band 50, Heft 1: 13-19
- (63) Ott P, Dalhoff K, Hansen PB, Loft S, Poulsen HE (1990)**
Consumption, overdose and death from analgesics during a period of over-the-counter availability of paracetamol in Denmark
J Intern Med 1990; 227: 423-428
- (64) Pastorello EA, Zara C, Riario-Sforza GG, Pravettoni V, Incorvaia C (1998)**
Atopy and intolerance of antimicrobial drugs increase the risk of reactions to acetaminophen and Nimesulid in patients allergic to nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Allergy 1998; 53: 880-884

- (65) Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Colamonico P, Montesarchio G, Saraceni C (1991)**
Multiple drug intolerance: Allergological and psychological findings
J Invest Allergol Clin Immunol 1991; 1(2): 138-144
- (66) Patterson R (1988)**
Diagnosis and treatment of drug allergy
J Allergy Clin Immunol 1988; 81,2: 380-384
- (67) Pérez-Gutthann S, García-Rodríguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C (1999)**
Low-Dose Diclofenac, Naproxen and Ibuprofen Cohort Study
Pharmacotherapy 1999; 19(7): 854-859
- (68) Przybilla B, Ring J, Harle R, Galosi A (1985)**
Hauttestung mit Schmerzmittelinhaltsstoffen bei Patienten mit anaphylaktoiden
Unverträglichkeitsreaktionen auf „leichte“ Analgetika
Hautarzt 1985; 36: 682-687
- (69) Przybilla B, Ruëff F (1997)**
Oraler Provokationstest
in: Diagnostische Verfahren in der Dermatologie, Hrsg Korting HC, Sterry W
Blackwell Wissenschafts-Verlag
- (70) Quarantino D, Romano A, Papa G, Di Fonso M, Giuffreda F, D'Ambrosio FP, Venuti A (1997)**
Long-term tolerability of Nimesulid and acetaminophen in NSAID-intolerant patients
Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 79: 47-50
- (71) Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T (1996)**
Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: Results of controlled drug challenges in
98 patients
J Allergy Clin Immunol 1998; 3: 678-685
- (72) Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Ortega N, Carrillo T (1997)**
Anaphylactoid reactions due to nonsteroidal antiinflammatory drugs: clinical and cross-
reactivity studies
Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 78: 293-296

-
- (73) Quiralte J, Sánchez-García F, Torres MJ, Blanco C, Castillo R, Ortega N, Rodríguez de Castro F, Pérez-Aciego P, Carillo T (1999)**
Association of HLA-DR11 with the anaphylactoid reaction caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs
J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 685-689
- (74) Ring J (1987)**
Pseudo-allergische Arzneimittelreaktionen
in: Manuale allergologicum; Fuchs E, Schulz KH (Hrsg.), Dustri-Verlag München
- (75) Ring J (1995)**
Angewandte Allergologie
2. Auflage MMV-Medizin-Verlag, München
- (76) Rivas B (1997)**
The management of ASA syndrome
J Invest Allergol Clin Immunol 1997; 7(5): 392-396
- (77) Rosenhall L (1982)**
Evaluation of intolerance to analgesics, preservatives and food colorants with challenge tests
Eur J Respir Dis 1982; 63: 410-419
- (78) Ruëff F, Przybilla B(1997)**
Hauttests bei Soforttyp-Allergie
in: Diagnostische Verfahren in der Dermatologie, Hrsg Korting HC, Sterry W
Blackwell Wissenschafts-Verlag
- (79) Saag KG, Cowdery JS (1994)**
Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Balancing Benefits and Risks
Spine 1994; 19,13: 1530-1534
- (80) Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A (2000)**
Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity
Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84:101-106
- (81) Schlumberger HD (1982)**
Pseudo-allergische Reaktionen durch Arzneimittel und Chemikalien
Allergologie 1982, Jahrgang 5, 4: 183-189

- (82) Schlumberger HD (1983)**
Pseudo-Allergic Reactions to Drugs and Chemicals
Ann Allergy 1983; 51: 317-323
- (83) Schulz KH, Kasemir HD (1987)**
Arzneimittelallergie
in: Manuale allergologicum; Fuchs E, Schulz KH (Hrsg.), Dusti-Verlag; V 3: 1-58
- (84) Schwarz D (1995)**
Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Ibuprofen bei Patienten mit Analgetika-
überempfindlichkeit vom anaphylaktoiden Typ
Dissertation, Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
- (85) Schwarz N, Ham Pong MD and A (1996)**
Acetaminophen anaphylaxis with aspirin and sodium salicylate sensitivity: a case report
Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77: 473-474
- (86) Senna GE, Andri G, Dama AR, Mezzeleni P, Andri L (1995)**
Tolerability of Imidazole Salicylate in Aspirin-Sensitive Patients
Allergy Proc 1995; 16: 251-254
- (87) Senna GE, Passalacqua G, Andri G, Dama AR, Albano M, Fregonese L, Andri L (1996)**
Nimesulid in the Treatment of Patients Intolerant of Aspirin and other NSAIDs
Drug Safety 1996; 14(2): 94-103
- (88) Settiane RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD (1995)**
Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects
J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 480-485
- (89) Settiane RA, Stevenson DD (1989)**
Cross sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma
J Allergy and Clin Immunol 1989; 84: 26-33
- (90) Sonnevile A (1999)**
Current synthetic notions on aspirin induced asthma
Biomed Pharmacother 1999; 53: 312-314

-
- (91) Stevenson DD (1984)**
Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs
J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 617-622
- (92) Stricker BHC, Meyboom RHB, Lindquist M (1985)**
Acute hypersensitivity reactions to paracetamol
Br Med J 1985; 291: 938-939
- (93) Szczeklik A (1987)**
Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Ann Allergy 1987; 59 Part II: 113-117
- (94) Szczeklik A (1992)**
Aspirin-induced Asthma: Pathogenesis and Clinical Presentation
Allergy Proc 1992; 13,4: 163-170
- (95) Szczeklik A (1997)**
Mechanism of aspirin-induced asthma
Allergy 1997; 52: 613-619
- (96) Szczeklik A, Gryglewski J, Czerniawska-Mysik G (1977)**
Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis
J Allergy Clin Immunol 1977; 60, 5: 276-284
- (97) Szczeklik A, Nizankowska E, Dworski R (1990)**
Choline magnesium trisalicylate in patients with aspirin-induced asthma
Eur Respir J 1990; 3: 535-539
- (98) Thürmann PA, Schmitt K (1998)**
Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen
Med Klin 1998; 93: 687-692
- (99) Van Arsdel PP (1991)**
Pseudoallergic Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs
JAMA 1991; 266, 23: 3343-3344

- (100) Van der Klauw MM, Stricker BHC, Herings RMC, Cost WS, Valkenburg HA, Wilson JHP (1993)**
A population based case-cohort study of drug-induced anaphylaxis
Br J Clin Pharmacol 1993; 35: 400-408
- (101) Van der Klauw MM, Wilson JHP, Stricker BHC (1996)**
Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in the Netherlands (1974-1994) and review of the literature
Clin Exp Allergy 1996; 26: 1355-1363
- (102) Van Diem L, Grilliat JP (1990)**
Anaphylactic shock induced by paracetamol
Eur J Clin Pharmacol 1990; 38: 389-390
- (103) Ventura MT, Cenci L, Giuliano G, Di Corato R, Martino MG, Tursi A (1999)**
Retrospective study of adverse reactions to non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Predictive value of controlled challenge with alternative drugs
Immunopharmacol Immunotoxicol 1999; 21(3): 455-468
- (104) Vidal C, Pérez-Carral C, González-Quintela A (1997)**
Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity
Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 79: 320-321
- (105) Vieluf D, Przybilla B, Schwerbrock U, Ring J (1995)**
Oral Provocation Test in the Diagnosis of Anaphylactoid Reactions to 'Mild' Analgesic Preparations
Int Arch Allergy Immunol 1995; 107: 268-271
- (106) Vieluf D, Ring J (1991)**
Allergologische Diagnostik von Unverträglichkeitsreaktionen auf Arzneimittel
Internist 1991; 32: 596-601
- (107) Vives R, Canto G, Rosado A, Rodriguez J (1998)**
NSAIDs intolerance: clinical and diagnostic aspects
Clin Exp Allergy 1998; 28, Suppl.4: 53-54
- (108) Wiedow O, Brasch J, Christophers E (1996)**
Orale Expositionstestungen bei nicht Aspirin-bedingten Analgetikaintoleranzen
Hautarzt 1996, 47: 901-908

(109) Wüthrich B (1995)

Ambulante orale Provokationstestungen
Hautarzt 1995; 46: 352-353

(110) Wynne HA, Campbell M (1993)

Pharmacoeconomics of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)
Pharmacoeconomics 1993; 3(2): 107-123

(111) Zia-Amirhosseini P, Harris RZ; Brodsky FM, Benet LZ (1995)

Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Nature Med 1995; 1: 2-4

(112) Zylka-Menhorn V (1997)

Arzneistoff mit (un-)endlichem Potential?
Dtsch Ärztebl 1997; 31-32; 8; B-1666-1668

Anhang 1: Fragebogen

Fragebogen

1. Haben Sie nach der Provokationstestung wieder Schmerzmedikamente eingenommen?

- Ja
- Nein

2. Wenn „Nein“ - aus welchem Grund nahmen Sie keine Schmerzmedikamente mehr ein?

- Kein Bedarf
- Unsicherheit, Angst vor weiteren Unverträglichkeitsreaktionen
- Sonstige Gründe:

.....
.....

3. Haben Sie Bedenken, auch andere Medikamente einzunehmen?

- Nein
- Ja, weil.....

4. Sind zusätzlich gegen weitere Medikamente Unverträglichkeiten aufgetreten, die zum Zeitpunkt der Provokationstestung nicht bekannt waren?

- Nein
- Ja, und zwar gegen:

.....
.....

Wenn Sie auf Frage 1 mit „Nein“ geantwortet haben, entfällt die Beantwortung der folgenden Fragen. Trotzdem bitten wir Sie, diesen Fragebogen an uns zurückzuschicken. Herzlichen Dank!

Wenn Sie die Frage 1 mit „Ja“ beantwortet haben, beantworten Sie bitte folgende Fragen:

5. Können Sie uns Einzelheiten über die Schmerzmittel, die Sie angewendet haben, angeben?

	1. Medikament	2. Medikament	3. Medikament	4. Medikament
Handelsname
Zubereitung:				
Tablette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zäpfchen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spritze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tropfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übliche Dosis / Anzahl:
Häufigkeit der Einnahme:				
Seltener als 1mal im Monat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etwa 1mal im Monat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etwa 5mal im Monat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Häufiger als 5mal im Monat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstiges:
Problemlos vertragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicht vertragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reaktion nach:Minuten /Minuten /Minuten /Minuten /
StundenStundenStundenStunden
Beschwerden:				
- Juckreiz,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Welche Körperstelle?
- Schwellung im Gesicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Was war geschwollen?
- Hautausschlag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wo?
- Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Erbrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Atemnot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Schwächegefühl/ Kreislaufschwäche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Benommenheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Sonstige Beschwerden

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. B. Przybilla gilt mein herzlicher Dank für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Dermatologischen Klinik der LMU durchführen zu können.

Bei Frau Dr. med. F. Ruëff möchte ich mich ganz besonders für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bedanken.

Den Schwestern der Allergologischen Abteilung danke ich ganz herzlich für ihre Hilfe.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Mutter, Frau Renate Jahr, bedanken, die mir bei allen PC-Problemen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Lebenslauf

Name: Birgit Beer, geb. Jahr
Geburtsdatum: 12. Februar 1975
Geburtsort: München
Familienstand: verheiratet, 1 Tochter, geb. Januar 2002
Ehemann Peter Beer, AiP in der Chirurgie
Eltern: Renate Jahr, geb. Weber, Diplomkauffrau
Dr. Dieter Jahr, Diplom-Chemiker
Geschwister: Dr. Sabine Ott, geb. Jahr, Diplom-Biologin

Schulbildung:
1981-1985: Grundschule Oberschleißheim bei München
1985-1994: Luisengymnasium München, Abschluss mit der
Allgemeinen Hochschulreife

Hochschulausbildung:
1994: Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität
Regensburg
1996: Ärztliche Vorprüfung / Regensburg
1996-2000: Klinisches Studium an der Technischen Universität
in München
November 2000: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Dezember 2000: Beginn als Ärztin im Praktikum in der Frauenklinik
Dr. Krüsmann in München
August 2002: Erlangung der Approbation
September 2002: Beginn als Weiterbildungsassistentin in der Kinder-
wunschpraxis der Frauenklinik Dr. Krüsmann

München, den 20. November 2002