

Aus der  
Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Relevanz und Akzeptanz der Expositionstestung bei  
Analgetikaintoleranz**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Grathwol, Caroline Sophie**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Yazdi

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Becker

Tag der Disputation: 04.05.2023

## Inhaltsverzeichnis:

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkung.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	3
1.1.3 Klassifikation der Reaktionstypen.....	4
<b>1.2 Analgetikaintoleranz.....</b>	<b>10</b>
1.2.1 Epidemiologie .....	10
1.2.2 Pathomechanismus .....	12
1.2.3 Klassifikation der Reaktionstypen.....	16
<b>1.3 Diagnostik.....</b>	<b>23</b>
1.3.1 Anamnese.....	23
1.3.2 Hauttestung mittels Prick- und Intrakutantestung .....	24
1.3.3 Laborchemische Diagnostik.....	26
1.3.4 Provokationstestung .....	27
<b>1.4 Interpretation der Befunde.....</b>	<b>28</b>
<b>1.5 Hypothese der Doktorarbeit.....</b>	<b>29</b>
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>30</b>
2.1.1 Prick Testung und Expositionstestung.....	30
2.1.2 Einschlusskriterien für die Studie.....	31
<b>2.2 Fragebogen zur Umfrage - Erfahrung mit Arzneimittel .....</b>	<b>32</b>
<b>2.3 Studienablauf .....</b>	<b>34</b>

2.4	<b>Statistische Methoden</b> .....	35
3	<b>Ergebnisse</b> .....	36
3.1	<b>Patientenkollektiv</b> .....	36
3.2	<b>Allergiepass vorhanden und vorgezeigt</b> .....	44
3.3	<b>Einnahmenverhalten und Verzicht</b> .....	47
3.3.1	Einnahmeverhalten in Relation zum Expositionsjahr.....	47
3.3.2	Einnahmeverhalten in Relation zur Häufigkeit der Arztbesuche..	50
3.3.3	Wiederholte Einnahme von NSAR nach Testung.....	52
3.3.4	Nebenwirkung/Reaktion nach wiederholter NSAR Einnahme .....	55
3.3.5	Verzicht auf NSAR trotz Testung.....	63
3.4	<b>Empfehlung einer Analgetika Testung</b> .....	70
4	<b>Diskussion</b> .....	73
5	<b>Zusammenfassung</b> .....	80
6	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	83
7	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b> .....	90
8	<b>Danksagung</b> .....	91
9	<b>Anhang</b> .....	92
9.1	<b>Hauttestung Nicht-steroidale Antirheumatika</b> .....	92
9.2	<b>Testungsbogen mit Analgetika</b> .....	93
9.3	<b>Anschreiben der Studie</b> .....	94
9.4	<b>Information zur Studie</b> .....	95
9.5	<b>Fragebogen zur Studie</b> .....	96
9.6	<b>Einverständniserklärung</b> .....	98
9.7	<b>Expositionspass Muster</b> .....	99

## Abkürzungsverzeichnis

### A

ACE- Hemmer .....	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AGEP .....	akute generalisierte exanthematische Pustulose
AI .....	Analgetikaintoleranz
AIA.....	ASS induzierte Asthma
AIR .....	ASS induzierte Rhinosinusitis
AIU .....	ASS induzierte Urtikaria
ASS .....	Acetylsalicylsäure

### C

CAST.....	cellular allergen stimulation test
COX.....	Cyclooxygenase
COX-1 .....	Cyclooxygenase-1
COX-2 .....	Cyclooxygenase-2

### D

DRESS-Syndrom.....	..... Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen
--------------------	--

### E

ELISA .....	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
-------------	-----------------------------------

### F

FEV-1 .....	Einsekundenkapazität (Lungenfunktionstest)
-------------	--

### I

IgE.....	Immunglobuline E
IgG.....	Immunglobuline G
IgM .....	Immunglobuline M

### L

LT .....	Leukotrien
----------	------------

## **N**

NECD ..... NSAID-exacerbated cutaneous disease  
NERD ..... SAID-exacerbated respiratory disease  
NIUA ..... NSAID-induced urticaria/angioedema  
NSAR ..... nichtsteroidale Antirheumatika

## **P**

PG ..... Prostaglandin

## **S**

SAP ..... Systemanalyse Programmentwicklung  
SJS ..... Steven-Johnson Syndrom  
SNIDR ..... Single- NSAID- induced delayed reactions  
SNIUAA ..... Single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis

## **T**

TEN ..... toxische epidermale Nekrolyse  
TXA ..... Thromboxan  
T-Zellen ..... T-Lymphozyten

## **U**

UAE ..... Unerwünschtes Arzneimittelereignis  
UAW ..... unerwünschte Arzneimittelwirkung

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.:</b> Zusammenhang zwischen Medikationsfehler, unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) und unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW).....	3
<b>Abbildung 2.:</b> Pathomechanismus der Analgetikaintoleranz .....	14
<b>Abbildung 3.:</b> Patientenkollektiv 2012 bis 2014 .....	38
<b>Abbildung 4.:</b> Patientenkollektiv 2015 bis 2017 .....	39
<b>Abbildung 5.:</b> Übersicht Patientenkollektiv 2012 bis 2017.....	41
<b>Abbildung 6.:</b> Studienteilnahme Patientenkollektiv 2012 bis 2017 .....	43
<b>Abbildung 7.:</b> Allergiepass hilfreich gewesen/ eingesetzt.....	46
<b>Abbildung 8.:</b> Einnahmeverhalten in Zusammenhang mit dem Jahr des Allergiepasses.....	48
<b>Abbildung 9.:</b> Anzahl der Arztbesuche in Relation zum Einnahmeverhalten ..	51
<b>Abbildung 10.:</b> Einnahmeverhalten von NSAR nach Expositionstestung.....	54
<b>Abbildung 11.:</b> Präparat Einnahme nach Testung.....	57
<b>Abbildung 12.:</b> Reaktion auf NSAR .....	58
<b>Abbildung 13.:</b> Nebenwirkung/Reaktion nach Einnahme eines NSAR nach Expositionstestung.....	62
<b>Abbildung 14.:</b> Verzicht durch den Arzt/ Patienten.....	65
<b>Abbildung 15.:</b> Verzicht durch den Patienten in Korrelation zur tatsächlichen Einnahme.....	66
<b>Abbildung 16.:</b> Verzicht durch den Arzt in Korrelation zur tatsächlichen Einnahme.....	68
<b>Abbildung 17.:</b> Empfehlung einer allergologischen Abklärung/ .....	71

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.:</b> Klassifikation der unerwünschten Arzneimittelwirkung .....	4
<b>Tabelle 2.:</b> Coombs and Gell Klassifikation Typ I- IV .....	6
<b>Tabelle 3.:</b> Schweregrad der Anaphylaxie nach Ring und Messmer .....	9
<b>Tabelle 4.:</b> Klassifikation der Intoleranzreaktion auf NSAR .....	22
<b>Tabelle 5.:</b> Alter von dem Patientenkollektiv (Mittelwert, Median) .....	37
<b>Tabelle 6.:</b> Geschlechterverteilung von dem Patientenkollektiv .....	37
<b>Tabelle 7.:</b> Allergiepass vorhanden und vorgezeigt/hilfreich gewesen .....	45
<b>Tabelle 8.:</b> Einnahmeverhalten in Zusammenhang mit dem Jahr des Allergiepasses .....	47
<b>Tabelle 9.:</b> Chi-Quadrat-Test bezüglich dem Einnahmeverhalten in Zusammenhang mit dem Jahr des Allergiepasses .....	49
<b>Tabelle 10.:</b> Anzahl der Arztbesuche .....	50
<b>Tabelle 11.:</b> Chi-Quadrat Test bezüglich der Anzahl der Arztbesuche in Relation zum Einnahmeverhalten .....	52
<b>Tabelle 12.:</b> Einnahmeverhalten bezüglich NSAR nach der Expositionstestung .....	53
<b>Tabelle 13.:</b> Nebenwirkung/Reaktion auf ein NSAR nach Expositionstestung .....	60
<b>Tabelle 14.:</b> Verzicht auf NSAR durch Patienten/Arzt .....	64
<b>Tabelle 15.:</b> Chi-Quadrat Test bezüglich des Verzichtes durch den Patienten in Zusammenhang mit dem Einnahmeverhalten .....	67
<b>Tabelle 16.:</b> Chi-Quadrat Test bezüglich des Verzichtes durch den Arzt in Zusammenhang mit dem Einnahmeverhalten .....	69
<b>Tabelle 17.:</b> Empfehlung einer allergologischen Abklärung/Expositionstestung .....	70



# 1 Einleitung

Die Studie „Relevanz und Akzeptanz der Expositionstestung bei Analgetikaintoleranz“ beschäftigt sich mit Patienten, die auf eine Analgetikaintoleranz getestet wurden, wobei sich der Verdacht einer AI dabei nicht bestätigte.

Untersucht wurde hier insbesondere das Einnahmeverhalten der Patienten von Analgetika, nachdem festgestellt wurde, dass diese vertragen wurden.

Darüber hinaus soll durch die Studie festgestellt werden, welche Bedeutung die AI Testung für die Patienten hat und ob diese die Testung als sinnvolle Möglichkeit zur Feststellung bzw. zum Ausschluss einer AI empfanden und diese weiterempfehlen können.

## 1.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkung

### 1.1.1 Definition

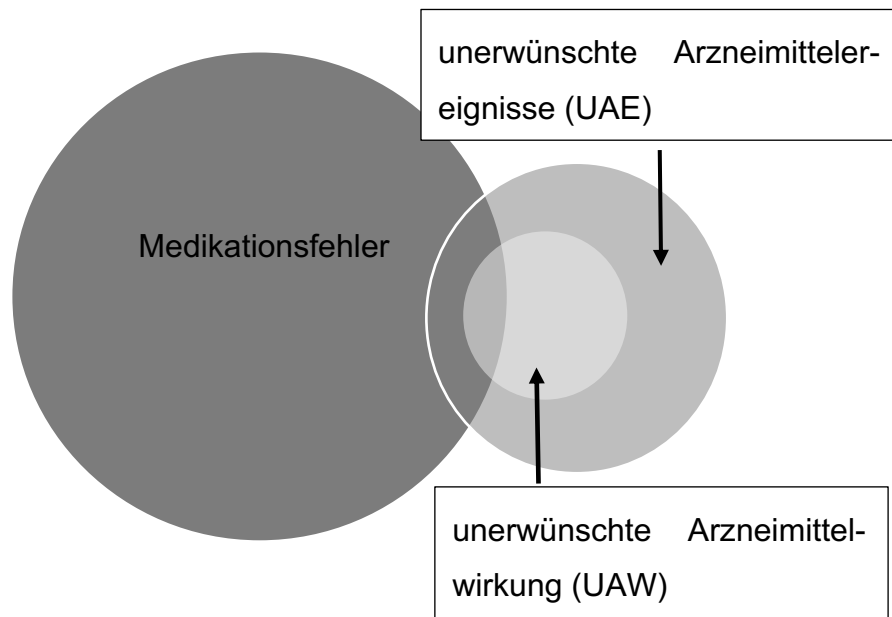
Ziel jeder pharmakologischen Behandlung ist es, pathologische Zustände im Körper zu therapieren. Dabei kann es nicht nur zu gewünschten Wirkungen, sondern auch zu Nebenwirkungen kommen. Diese bezeichnet man als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW). Sie kann bei allen wirksamen Medikamenten auftreten (Nebeker, Barach & Samore, 2004).

Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) umfassen alle unerwünschten Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Einnahme eines Arzneimittels stehen (Nebeker et al., 2004) .

Eine UAW kann durch die Dosis einer Substanz ausgelöst werden, die zu therapeutischen, prophylaktischen oder diagnostischen Zwecken eingesetzt wird. Sie manifestiert sich in unterschiedlichen Schweregraden und kann zu potenziell schädlichen Reaktionen führen (Nebeker et al., 2004). Die meisten unerwünsch-

ten Arzneimittelwirkungen sind leicht bis moderat und im Verlauf selbst limitierend (Nebeker et al., 2004). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen lassen sich in pharmakologisch-toxische Typ-A-Reaktionen und bizarre, individuell unterschiedliche Typ-B-Reaktionen einteilen. Typ-A-Reaktionen kommen am häufigsten vor und lassen sich durch die pharmakologische Wirkung von Medikamenten erklären. Die bizarren Typ-B-Reaktionen lassen sich weiter in nicht-immunologische vermittelte und immunologisch vermittelte Reaktionen unterteilen (Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013). Das Exanthem ist die häufigste Manifestation der unerwünschten immunologischen Arzneimittelwirkung von der Typ-B-Reaktion und tritt oft ohne systemische Symptome auf (Biedermann, Heppt, Renz & Röcken, 2016). In einzelnen Fällen kann es zu einer schweren Reaktion mit Organbeteiligung kommen, die zu einem stationären Aufenthalt oder sogar zum Tod führen kann (Biedermann et al., 2016).

Medikationsfehler können als ein unsachgemäßer Einsatz von Arzneimitteln definiert werden und können zu einer UAW oder UAE führen (s. Abbildung 1) (Nebeker et al., 2004).



**Abbildung 1.:** Zusammenhang zwischen Medikationsfehler, unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) und unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)

(Nebeker et al., 2004)

### 1.1.2 Epidemiologie

Zwischen 10-20% aller Patienten erleiden eine UAW jeglicher Genese, wovon 15-20% die Haut betreffen und 2-5% zu einer Hospitalisierung führen (Biedermann et al., 2016). In wenigen Fällen kann diese auch zum Tod führen. Hier beträgt die Mortalität 1-3% (Biedermann et al., 2016).

Die tatsächliche Häufigkeit einer Arzneimittelreaktion ist schwierig zu beurteilen, da in vielen erfassten Fällen ein Kausalzusammenhang zwischen Reaktion und Arzneimittel nur vermutet, aber nicht nachgewiesen wurde und somit auch parainfektiose Exantheme, die zeitlich assoziiert zu einer Medikamenteneinnahme auftreten, dem Arzneimittel kausal zugeordnet werden (Trautmann & Kleintebbe, 2013).

### 1.1.3 Klassifikation der Reaktionstypen

**Tabelle 1.:** Klassifikation der unerwünschten Arzneimittelwirkung

(Moll, Bahmer, Bayerl, Augustin, & Bahmer, 2010)

<b>Reaktionstyp</b>	<b>Merkmale</b>
<b>A</b>	Häufig, vorhersehbar, dosisabhängig, niedrige Mortalität, durch pharmakologische Wirkung erklärbar
<b>B</b>	Selten, unvorhersehbar, dosisunabhängig, mögliche Mortalität, nicht durch pharmakologische Wirkung erklärbar
<b>C</b>	Selten, dosis- und zeitabhängig
<b>D</b>	Selten, zeitabhängig
<b>E</b>	Selten, Entzug
<b>F</b>	Häufig, unerwartet, dosisabhängig

Arzneimittelreaktionen können in Reaktionstypen A-F eingeteilt werden (s. Tabelle 1). Die Reaktionstypen A und B treten am häufigsten auf, davon kommen Typ-A-Reaktionen in 65- 80% aller Fälle vor (Biedermann et al., 2016; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013).

Die UAW ist durch die pharmakologische Wirkung der einzelnen Medikamente erklärbar und wird deshalb auch als pharmakologisch-toxische Arzneimittelwirkung beschrieben (Brockow et al., 2015). Die pharmakologisch-toxische Arzneimittelwirkung kann als eine zu starke Ausprägung der bekannten pharmakologischen Wirkung einer Substanz verstanden werden und ist somit im Gegensatz zu der Typ-B-Reaktion vorhersagbar und dosisabhängig. Durch eine Reduktion

der Dosis kann oft ein Rückgang der unerwünschten Reaktion erwirkt werden. Die Typ-A-Reaktion "augmented reaction" kann bei jedem Individuum auftreten. Sie wird mit einer niedrigen Mortalität assoziiert und ist oft schon vor der Zulassung eines Arzneimittels aus Zulassungsstudien bekannt (Trautmann, 2006; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013; Wöhr, 2007).

Die Typ-B-Reaktion kommt mit 15- 30% am zweithäufigsten vor (Biedermann et al., 2016; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013). Dieser Reaktionstyp ist nicht durch den pharmakologischen Wirkmechanismus erklärbar und weniger dosisabhängig als die Typ-A-Reaktionen. Die Typ-B-Reaktion, auch als idiosynkratische Arzneimittelwirkungen bekannt, ist von individuellen prädisponierenden Faktoren des Patienten abhängig und unvorhersehbar (Brockow et al., 2015; Trautmann, 2006; Wöhr, 2007). Man assoziiert die Reaktion oft mit lebensbedrohlichen Komplikationen und Organbeteiligungen. Das häufigste betroffene Organ ist die Haut. Die Überempfindlichkeitsreaktion auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) erfüllen die Kriterien der unerwünschten Arzneimittelwirkung von der Typ-B-Reaktion, da auch diese unvorhersehbar und von individuellen prädisponierten Faktoren des Patienten abhängig sind (M. L. Kowalski et al., 2013).

Pathophysiologisch lässt sich die Typ-B-Reaktion "bizarre reaction" in zwei Formen unterteilen (Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013). Eine Form beschreibt die Arzneimittelallergie. Diese beruht auf einer immunologischen Reaktion, welche in Typ I-IV nach Coombs und Gell unterteilt wird (Tabelle 2). Bei den häufigsten Subtypen spielen IgE oder T-Lymphozyten (T-Zellen) eine wichtige Rolle (Biedermann et al., 2016; Brockow et al., 2015).

**Tabelle 2.:** Coombs and Gell Klassifikation Typ I- IV

(Moll, Jung & Augustin, 2010; Röcken, Schaller, Sattler & Burgdorf, 2010)

<b>Klinische Einteilung</b>	<b>Immunkomponente, klinisches Beispiel</b>
<p><b>Typ I</b> <b>Soforttyp (anaphylaktisch)</b></p>	<p>IgE, allergische Rhinitis, allergisches Asthma bronchiale, Urtikaria, Nahrungsmittelallergie, Insektengiftallergie, anaphylaktischer Schock (Maximalvariante)</p>
<p><b>Typ II</b> <b>Zytotoxischer Typ</b></p>	<p>IgG, IgM, Agranulozytose, thrombopenische Purpura, hämolytische Anämie, Medikamentenallergien</p>
<p><b>Typ III Immunkomplex Typ</b></p>	<p>IgG, IgM, Serumkrankheit, Vasculitis allergica, allergische Alveolitis</p>
<p><b>Typ IV</b> <b>Spättyp (zellvermittelt)</b></p>	<p>T-Lymphozyten, allergisches Kontaktekzem, makulopapulöses Arzneimittel-exanthem</p>

Die zweite Form der Typ-B-Reaktion ist die nicht immunologische Arzneimittelüberempfindlichkeit (nicht allergisch). Hier findet keine immunologische Reaktion statt, sodass die Reaktion unabhängig von B- und T-Lymphozyten oder IgE ist.

Diese wird auch als Pseudoallergie bezeichnet (Biedermann et al., 2016; Brockow et al., 2015; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013).

Neben der pathophysiologischen Einteilung kann die UAW auch nach der Latenzzeit eingeteilt werden. Hilfreich ist hier die Verwendung der Begriffe Soforttyp- und Spättypreaktion (Trautmann, 2006).

#### Soforttypreaktion:

Eine Soforttypreaktion kann IgE vermittelt oder IgE unabhängig als Pseudoallergie auftreten. Die IgE vermittelte Soforttypallergie kann nach Medikamenteneinnahme bei Sensibilisierten nach einer Stunde bis zu sechs Stunden später zu einer lebensbedrohlichen Anaphylaxie führen (Brockow et al., 2015). Im Vergleich tritt die Spättypreaktion mehrere Stunden bis Tage später in Form eines Exanthems auf (Brockow et al., 2015). Die Symptome einer allergischen Soforttypreaktion sind eine Urtikaria, ein Angioödem, eine Rhinitis, ein Asthma bronchiale und im Extremfall der anaphylaktische Schock (H. Merk, 2015; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013). Die Grundlage für eine Soforttypallergie ist der vorher stattgefundenen Erstkontakt mit dem Allergen. Der erstmalige Kontakt ist normalerweise symptomlos und beschreibt die Sensibilisierung, die 4-10 Tage dauern kann. Pathophysiologisch werden nach erneutem Kontakt mit dem Allergen über Bindung an IgE-Rezeptoren auf Mastzellen und basophilen Granulozyten Entzündungsmediatoren wie Histamin, Leukotriene und Prostaglandin freigesetzt (H. F. Merk, 2000; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013). Eine anaphylaktische Reaktion kann auch im Rahmen einer Intoleranzreaktion ohne eine vorangegangene Sensibilisierung stattfinden. Die Ursache ist meist eine toxische oder pharmakologische Wirkung. Diese pseudoallergische Reaktion führt ohne die Beteiligung von spezifischen IgE zu den ähnlichen klinischen Symptomen. Durch beispielsweise NSAR kommt es ohne Beteiligung von IgE zu der Freisetzung derselben Botenstoffe aus Mastzellen und Basophilen wie bei der IgE vermittelten Typ I Allergie. (H. F. Merk, 2000; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013). Auch die

Symptome mit Urtikaria, Angioödem, Asthma bronchiale und Pruritus sind ähnlich (H. F. Merk, 2000). Sie treten typischerweise unmittelbar bis zu zwei Stunden nach der Exposition auf.

Der Schweregrad der Anaphylaxie kann anhand der Symptome nach Ring und Messmer in vier Grade unterteilt werden (s. Tabelle 3) (Trautmann & Kleintebe, 2013). Bei der Grad I Reaktion kommt es lediglich zu Hauterscheinungen wie Flush, Urtikaria, Juckreiz und einem Angioödem. Extrakutane Organsysteme sind hier meistens nicht betroffen (Brockow et al., 2015). Ab Grad II kommt es neben der Hauterscheinung auch zu einer systemischen Reaktion. Diese kann sich durch Nausea, Krämpfe und Erbrechen sowie Rhinorrhoe, Heiserkeit und Dyspnoe manifestieren. Zusätzlich kann das Herz-Kreislaufsystem mit einer Tachykardie, Hypotonie oder Arrhythmie betroffen sein (Brockow et al., 2015). Die Symptome verstärken sich bei der Grad III Reaktion und können bis zum Schock sowie zu einem Larynxödem, Bronchospasmus und Zyanose führen. Zusätzlich kann es zu Erbrechen und Defäkation kommen. Bei der Grad IV Reaktion kommt es zum Atem- sowie Kreislaufstillstand (Brockow et al., 2015).



**Tabelle 3.:** Schweregrad der Anaphylaxie nach Ring und Messmer

(Brockow et al., 2015; Ring et al., 2021)

	Haut	Abdomen	Respirati- onstrakt	Herz- Kreislaufsystem
Grad I	Juckreiz, Flush, Urtika- ria, An- gioödem			
Grad II	Juckreiz, Flush, Urtika- ria, An- gioödem	Nausea, Krämpfe; Erbrechen	Rhinorrhoe, Heiserkeit, Dyspnoe	Tachykardie (Anstieg >20/min) Hypotension (Abfall > 20mmHg) Ar- rhythmie
Grad III	Juckreiz, Flush, Urtika- ria, An- gioödem	Erbrechen, Defäkation	Larynxödem, Bronchos- pasmus, Zy- anose	Schock
Grad IV	Juckreiz, Flush, Urtika- ria, An- gioödem	Erbrechen, Defäkation	Atemstill- stand	Kreislaufstillstand

Die Latenzzeit ist von der Applikationsart abhängig. Bei einer oralen Einnahme können die Symptome mit einer Latenzzeit von bis zu zwei Stunden nach Injektion/Infusion bereits unter dreißig Minuten später auftreten (Trautmann, 2006).

## Spättypreaktion:

Die verzögerte allergische Reaktion tritt mehrere Stunden nach Einnahme des Medikaments auf (H. Merk, 2015; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013).

Die Spättypreaktion manifestiert sich an der Haut morphologisch variabel, jedoch meist als makulöses oder papulöses Exanthem. Das makulopapulöse Exanthem ist mit 80 % das häufigste Exanthem und tritt verzögert auf (Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013). Typischerweise tritt es bei erneuter Exposition der sensibilisierten Patienten 6 bis 24 Stunden nach der Einnahme auf und hat seinen Höhepunkt nach 48 bis 72 Stunden. Die Abheilung erfolgt nach fünf bis sieben Tagen (Biedermann et al., 2016).

Morphologisch ist das makulopapulöse Exanthem durch Makulae und konfluierenden Papeln gekennzeichnet. Diese verteilen sich symmetrisch und sind stammbetont, wobei das Gesicht seltener befallen ist. Typisch hierfür ist ein Pruritus. Selten kann es auch zu systemischen Symptomen wie einer Temperaturerhöhung oder Eosinophilie kommen (Trautmann, 2006). Die häufigste Differenzialdiagnose ist das virale Exanthem (Biedermann et al., 2016). Neben dem Exanthem können Symptome der Vaskulitis, Arthralgie, Zytopenie, Myalgie, Hepatitis, Nephritis, bullöse Arzneireaktion, Hämolyse bis hin zum Arzneifieber auftreten (Trautmann, 2006).

## **1.2 Analgetikaintoleranz**

### 1.2.1 Epidemiologie

Die Analgetikaintoleranz wird auch mit Pseudoallergie, Idiosynkrasie, Intoleranz oder Hypersensitivität beschrieben (Marek L. Kowalski et al., 2011). In Abhängigkeit der Symptomatik sowie dem mutmaßlichen Mechanismus der Reaktionen wurden verschiedene Subtypen der Hypersensitivität unterschieden (Marek L. Kowalski et al., 2011).

Acetylsalicylsäure (ASS) sowie andere NSAR führen am häufigsten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Nizankowska-Mogilnicka et al., 2007).

Sie sind für 21-25 % der unerwünschten Arzneimittelreaktionen verantwortlich, welche immunologische sowie nicht immunologische Reaktionen beinhalten (Marek L. Kowalski et al., 2011). Die Intoleranz Reaktion gehört zu der Mehrheit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Nizankowska-Mogilnicka et al., 2007).

Die zwei häufigsten klinischen Symptome einer ASS-Hypersensitivität ist das ASS induzierte Asthma (AIA) und die ASS induzierte Rhinosinusitis (AIR) sowie die durch ASS induzierte Urtikaria (AIU). Circa 0,6-6 % der Gesamtbevölkerung leidet an einer Hypersensitivität gegenüber NSAR (Benito-Garcia, Pires & Lima, 2021). Die Inzidenz steigt innerhalb der Risikogruppen deutlich an. Dabei leiden Asthmatiker zu 4,3-11 % an einer ASS Hypersensitivität. Bei Patienten mit AIA steigt die Inzidenz auf 21 % (Nizankowska-Mogilnicka et al., 2007).

Nach der Einnahme von NSAR werden häufig Arzneimittelreaktionen dokumentiert, sodass für mehr als die Hälfte der Medikamenten induzierten Anaphylaxien nicht-steroidale Analgetika ursächlich sind (Benito-Garcia et al., 2021).

Die Koexistenz einer Intoleranz gegenüber NSAR sowie der Erkrankung der oberen und unteren Atemwege werden als Samter´s Syndrom bezeichnet. Hierbei kommen Symptomkombinationen von Asthma bronchiale, Rhinosinusitis sowie Polyposis nasi zusammen mit einer Intoleranz gegenüber NSAR vor (Marek L. Kowalski et al., 2011). Bei Patienten mit einem Asthma bronchiale, einer Rhinosinusitis und Polyposis nasi, bekannt als die Samter Trias, kommt eine AI mit einer Häufigkeit von 40-87 % vor (Claudia Sonnefeld, 2014; Umbreit et al., 2010).

Tendenziell wurde die AI bei Frauen häufiger beschrieben als bei Männern (Scherber Laura, 2019).

Im Gegensatz zur Allergie ist bei der AI keine Sensibilisierungsphase notwendig, sodass schon bei der ersten Einnahme des Präparats eine Reaktion auftreten kann (Gall & Sterry, 1994).

Daher ist es von besonderer Bedeutung, eine Arzneimittelallergie von einer nicht immunologischen Arzneimittelreaktion zu trennen (Brockow et al., 2015; Christian Martin Winter, 2017).

### 1.2.2 Pathomechanismus

NSAR wirken analgetisch, antipyretisch und antiinflammatorisch (M. L. Kowalski et al., 2013). Sie sind die häufigsten verwendeten Medikamente im ambulanten Bereich, welche bei Schmerzen und Entzündungen eingesetzt werden. Sie hemmen die Entzündungsreaktion durch die Inhibition von Cyclooxygenasen (COX) und der Reduktion der Prostaglandinsynthese. NSAR hemmen beide Isoformen COX-1 und COX-2. Meist zeigen sie eine stärkere Affinität gegenüber einer Isoform. Die Hemmung der Cyclooxygenase kann reversibel, aber auch irreversibel stattfinden (Scherber Laura, 2019).

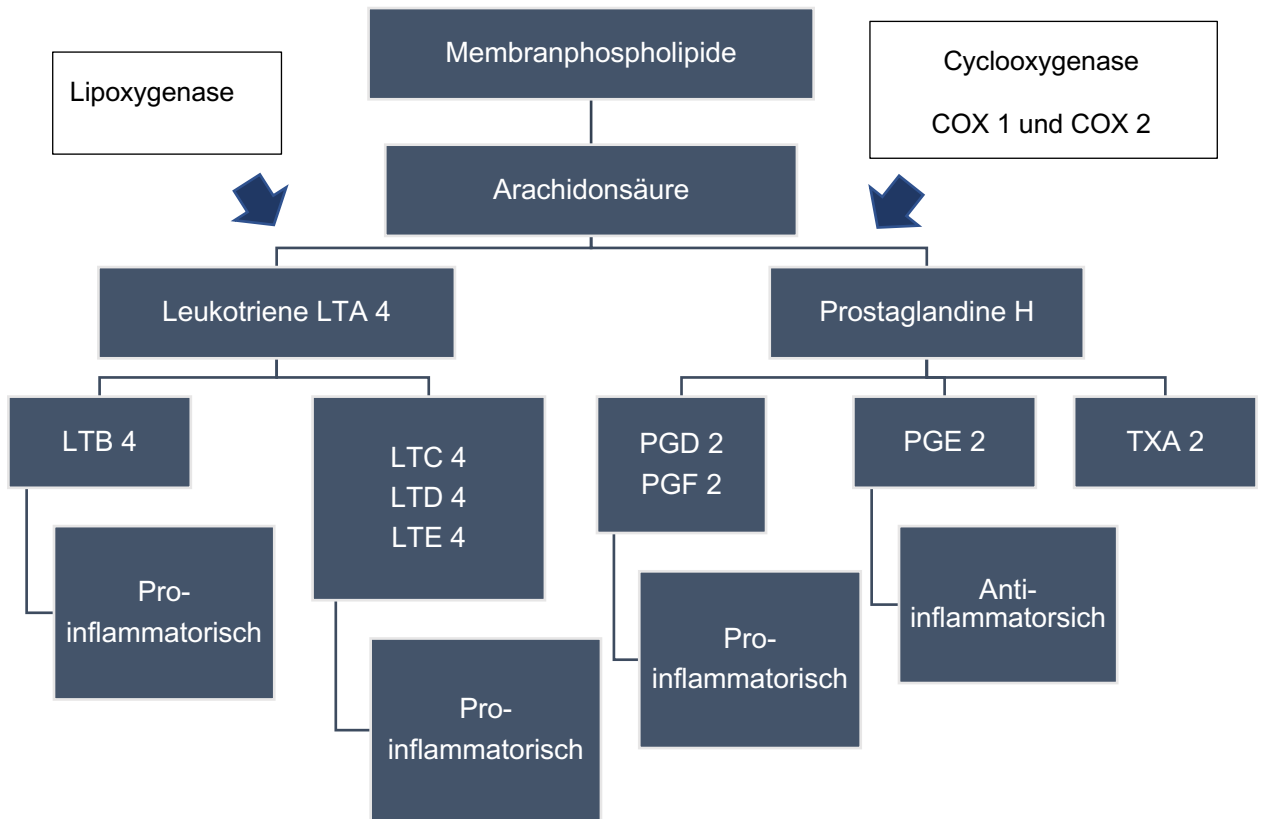
Vor etwa 30 Jahren stellte man fest, dass die durch ASS induzierte unerwünschte Reaktion durch die Inhibition von COX-1 entsteht (Nizankowska-Mogilnicka et al., 2007). Durch die Hemmung von COX-1 wird die Synthese von Prostaglandin E2 verringert. Prostaglandin E2 wirkt normalerweise als „Bremse“ für die Cysteinyl Leukotriene Rezeptoren. Diese werden dadurch vermehrt produziert, was gleichzeitig eine Hochregulation der 5- Lipooxygenase mit sich bringt (Nizankowska-Mogilnicka et al., 2007).

Im Vergleich dazu wird bei Patienten, welche mit einem COX-2-Inhibitor behandelt werden, eine Intoleranz Reaktion wesentlich seltener ausgelöst. Hier werden die bei Entzündungsreaktionen hochregulierten Cyclooxygenasen-2 gehemmt. Somit sind Coxibe, welche bevorzugt COX-2 hemmen, mit einer besseren allergologischen Verträglichkeit assoziiert (Biedermann et al., 2016).

Aufgrund der hohen Inzidenz der pseudoallergischen Reaktion auf NSARs stellt die Verwendung von selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren eine Alternative sowie eine Prävention von unerwünschten Nebenwirkungen dar (Gall & Sterry, 1994; Zollner, Ahlbach, Kaufmann & Boehncke, 2001b).

Neben der Hypersensitivitätsreaktion der NSAR sind auch Soforttyp- und Spättypreaktion beschrieben, die aber selten sind. Die Soforttypreaktion tritt innerhalb der ersten Stunde auf und manifestiert sich durch Urtikaria, Angioödem, Rhinosinusitis, Bronchospasmus sowie den anaphylaktischen Schock. Sie ist eine IgE vermittelte Reaktion. Eine diagnostisch hilfreiche Maßnahme ist die Hauttestung mittels Prick- und Intrakutantestung. Serum spezifische IgE Antikörper sind die üblichsten In-vitro Methoden zur Bewertung einer Soforttypreaktion (Romano, Torres, Castells, Sanz & Blanca, 2011).

Die Spättypreaktion erfolgt nach mehr als einer Stunde nach Einnahme von NSAR. Sie manifestiert sich durch das makulopapulöse Exanthem. Diese Reaktion ist über T-Zellen vermittelt. Da die Haut hier das häufigste betroffene Organ ist, wird hier eine Epikutantestung als erste Einschätzung herangezogen. Bei einem negativen Testergebnis kann eine Expositionstestung erwogen werden, um eine allergische oder pseudoallergische Reaktion auszuschließen (Romano et al., 2011). Obwohl es sich bei der Hypersensitivitätsreaktion gegenüber NSAR nicht um eine Allergie handelt, lässt sie sich auf dieselbe Weise mittels Expositionstestung diagnostizieren (Scherber Laura, 2019).



**Abbildung 2.:** Pathomechanismus der Analgetikaintoleranz

(Umbreit et al., 2010)

Bei der AI geht es um die erworbene Disbalance im Stoffwechsel der Arachidonsäure, die durch die Applikation von NSAR verstärkt wird (Christian Martin Winter, 2017; Umbreit et al., 2010).

Arachidonsäure ist ein Bestandteil der Zellmembran-Phospholipide. Sie kann durch die Phospholipase A2 aus der Zellmembran freigesetzt werden. Nach der

Freisetzung der Arachidonsäure wird diese in Eicosanoide umgewandelt. Die Eicosanoide sind Signalmoleküle, welche über die G-Protein gekoppelten Rezeptoren wirken. Diese Signalmoleküle umfassen Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene (Claudia Sonnefeld, 2014).

Prostaglandine wirken als Mediator für die Wirkung von Hormonen und spielen eine wichtige Rolle bei Entzündungsprozessen sowie der Schmerzwahrnehmung. Thromboxane aktivieren Thrombozyten und fördern deren Aggregation. Leukotriene, erhöhen die Gefäßpermeabilität und führen durch Bronchokonstriktion zu Asthmaanfällen und aus der Arachidonsäure entsteht durch die 5-Lipoxygenase Leukotrien (LTA<sub>4</sub>). Aus Leukotrien LTA<sub>4</sub> entsteht LTB<sub>4</sub> und LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> (Umbreit et al., 2010).

Aus der Arachidonsäure entsteht neben den Leukotrienen durch das Enzym Cyclooxygenase Prostaglandin H<sub>2</sub>. Prostaglandin H<sub>2</sub> führt weiter zur Entstehung von PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> alpha und PGE<sub>2</sub>. Auch Thromboxan (TXA<sub>2</sub>) entsteht aus Prostaglandin H<sub>2</sub> (Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013; Umbreit et al., 2010).

Die meisten der NSAR hemmen Cyclooxygenase-1 und -2, wodurch die Arachidonsäure verstärkt über den Lipoxygenase Stoffwechsel abgebaut wird. Es resultiert ein Anstieg von Leukotrienen (Szczeklik, Sanak, Nizankowska-Mogilnicka & Kielbasa, 2004; Umbreit et al., 2010).

Da dieser Mechanismus auch bei Gesunden nach der Einnahme von NSAR vorkommt, geht man davon aus, dass Patienten mit einer AI eine ausgeprägte Empfindlichkeit gegenüber Cysteinylleukotriene aufweisen (Arm & Austen, 2002).

Hier kommt es bei den Patienten zu einem „shifting“ zur Seite des Lipoxygenase Stoffwechselwegs (Umbreit et al., 2010).

Nach der Einnahme von NSAR kommt es zu einem Anstieg der Leukotriene sowie dem Abfall von bronchoprotektivem Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Durch den Anstieg der Leukotriensynthese C<sub>4</sub> und der geringeren Produktion von bronchoproduktivem Prostaglandin E<sub>2</sub> kommt es zu einem Bronchospasmus (Claudia Sonnefeld, 2014). Zusätzlich kommt es zu einer gesteigerten Produktion von Mastzelltryptase und eosinophilen Proteinen (Umbreit et al., 2010). Die erhöhte

Konzentration von Leukotrienen können bei ASS-sensitiven Patienten im Urin und Nasensekret nachgewiesen werden (Umbreit et al., 2010).

### 1.2.3 Klassifikation der Reaktionstypen

Hirschberg beschrieb im Jahr 1902 erstmals nach der Einnahme von ASS die Ausbildung eines Angioödems mit Nasenatmungsbehinderung, Rhinorrhoe sowie einer Urtikaria (Umbreit et al., 2010). Im Jahr 1922 beschrieben die Hals-Nasen-Ohren Ärzte Widal und Lermoyez nach der Einnahme von Schmerzmitteln die Trias Rhinitis, Polyposis nasi und Asthma bronchiale, welches heute als Widal-Lermoyez-Syndrom bezeichnet wird (Weberschock, Müller, Boehncke & Boehncke, 2007). Das klinische Bild der ASS-Hypersensitivität wurde später durch Arbeiten von Samter und Beers charakterisiert, weshalb diese Trias auch als Samtertrias sowie Morbus Samter oder Morbus Widal bezeichnet wird (Samter & Beers, 1968; Umbreit et al., 2010).

Heute werden die NSAR Reaktionen abhängig von der klinischen Manifestation und dem Vorhandensein einer Grunderkrankung in Gruppen eingeteilt (M. L. Kowalski et al., 2013; Volcheck, 2014).

#### Nicht- immunologisch vermittelte Hypersensitivitätsreaktion

Die nicht-immunologische vermittelte Hypersensitivitätsreaktion ist in weitere drei Untergruppen unterteilt, welche im folgenden Abschnitt genauer betrachtet werden.

1. Durch NSAR erschwerte respiratorische Erkrankung (NSAID-exacerbated respiratory disease [NERD]) (Benito-Garcia et al., 2021)

Hier leiden Patienten unter Asthma bronchiale, Nasenpolypen oder Rhinosinusitis, welche sich unter der Einnahme von NSAR verschlechtern (Romano et al.,



2011). Es entstehen Symptome der oberen und unteren Atemwege, wie Dyspnoe, bronchiale Obstruktion und Rhinorrhoe (M. L. Kowalski et al., 2013). Diese Reaktion entspricht dem als früher bezeichnetem Samter's Syndrom oder Widal Syndrom (M. L. Kowalski et al., 2013). Sie ist auf die Inhibition von COX-1 zurückzuführen (Romano et al., 2011).

2. Durch NSAR erschwerte Urtikaria (NSAID-exacerbated cutaneous disease [NECD]) (Benito-Garcia et al., 2021)

Die durch NSAR erschwerte Urtikaria tritt bei Patienten mit einer chronischen Urtikaria auf, welche sich durch die Einnahme von NSAR verschlimmert. Diese basieren auf der Hemmung von COX-1 (Benito-Garcia et al., 2021). Sie tritt bei 20-30 % der Patienten mit chronischer Urtikaria auf (Volcheck, 2014).

Aufgrund der Inhibition von Cyclooxygenase durch NSAR kommt es zu einer verringerten Produktion der protektiven Prostaglandine. Dies führt wiederum zur Aktivierung von Mediatoren, welche Entzündungszellen in der Haut freisetzen. Zur Diagnose wird hier der orale Provokationstest herangezogen (Marek L. Kowalski et al., 2011). Zur Diagnose dieser Reaktion muss zunächst die Grunderkrankung einer chronischen Urtikaria festgestellt werden. Diese ist eine per Definition kontinuierlich oder intermittierend (über 6 Wochen bestehende) Urtikaria (Marek L. Kowalski, Woessner & Sanak, 2015). Der Goldstandard ist die orale Provokation mit dem verdächtigsten NSAR (Marek L. Kowalski et al., 2015). Den Patienten wird empfohlen auf NSAR, welche COX-1 hemmen, zu verzichten. COX-2 Inhibitoren werden als gut verträglich beschrieben (Marek L. Kowalski et al., 2015). Neben den selektiven Cox-2 Hemmern wurde auch Paracetamol von 89,8 % der Patienten gut toleriert. Die chronische Urtikaria kann hingegen nicht durch den Verzicht von NSAR verbessert werden. Hier sind Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten sowie Antihistaminika hilfreich (Marek L. Kowalski et al., 2011).

### 3. NSAR induzierte Urtikaria oder Angioödem (NSAID-induced urticaria/angioedema [NIUA]) (Benito-Garcia et al., 2021)

Bei der NSAR induzierten Urtikaria/Angioödem entwickeln die meisten Patienten die Symptome nach der Einnahme von mehr als einem COX-1 hemmendem NSAR. Sie sind durch den ähnlichen pharmakologischen Mechanismus zum Beispiel COX-1 Inhibition und nicht durch die chemische Strukturähnlichkeit bedingt. Man bezeichnet dies als nicht allergische Kreuzreaktion unter den NSAR, da sie einer nicht immunologischen Reaktion entspricht (M. L. Kowalski et al., 2013). Bei der NSAR induzierten Urtikaria/Angioödem treten die Urtikaria oder das Angioödem durch die NSAR Einnahme bei Patienten ohne eine bestehende chronische Hauterkrankung oder respiratorischen Grunderkrankung auf (Benito-Garcia et al., 2021; Marek L. Kowalski et al., 2011). Die Reaktion lässt sich nicht durch eine spezifische Substanz, sondern durch zahlreiche NSAR infolge einer pharmakologischen Kreuzreaktion auslösen (Benito-Garcia et al., 2021; Volcheck, 2014).

Dieser Mechanismus bezieht sich auf die Hemmung von COX-1 und hängt somit von der pharmakologischen Wirkung und nicht von der chemischen Struktur ab. Sie lässt sich deshalb nicht als allergische Hypersensitivität erklären (Marek L. Kowalski et al., 2011). Aufgrund dessen ist die Hauttestung hier kein sinnvolles diagnostisches Verfahren und die orale Provokationstestung das Mittel der Wahl (Marek L. Kowalski et al., 2011).

## Immunologisch vermittelte Hypersensitivitätsreaktion

Die immunologische vermittelte Hypersensitivitätsreaktion ist in weitere zwei Untergruppen unterteilt, welche im folgenden Abschnitt genauer betrachtet werden.

1. NSAR induzierte Urtikaria, Angioödem oder Anaphylaxie (Single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis [SNIUAA]) (Benito-Garcia et al., 2021)

Bei der SNIUAA kann durch die Einnahme eines einzelnen NSAR oder einer Gruppe von NSAR das Auftreten einer Urtikaria, Angioödems oder einer Anaphylaxie induziert werden (Marek L. Kowalski et al., 2011). Patienten mit einer Reaktion dieses Typs können NSAR, welche chemisch nicht verwandt sind, gut tolerieren. Nach der Einnahme eines oder mehrerer chemisch verwandter NSAR kommt es nach wenigen Minuten zu Symptomen mit einer Urtikaria oder einem Angioödem (Marek L. Kowalski et al., 2015). Die klinische Manifestation sowie der Zeitverlauf der Reaktion deuten stark auf ein immunologisches IgE vermitteltes Geschehen hin. Pyrazolone, Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen sind die am häufigsten gemeldeten NSAR, welche diese Reaktion induzieren (Benito-Garcia et al., 2021; Marek L. Kowalski et al., 2011). Das Mittel der Wahl zur Diagnostik ist hier die Hauttestung. Den Patienten ist ein strikter Verzicht der auslösenden NSAR sowie den chemisch verwandten NSAR zu empfehlen. Alternative NSAR können nach einer oralen Testung und bei guter Verträglichkeit empfohlen werden (Marek L. Kowalski et al., 2011; Volcheck, 2014).

## 2. Verzögerte hypersensitive Reaktion auf NSAR (Single- NSAID- induced delayed reactions [SNIDR]) (Benito-Garcia et al., 2021)

Die SNIDR entwickelt sich nach über 24 Stunden der NSAR Einnahme. Es kommt zur Beteiligung der Haut sowie weiterer Organe. Die Symptome können mehrere Tage anhalten (Benito-Garcia et al., 2021; Marek L. Kowalski et al., 2011). Die verzögerte Reaktion auf NSAR scheint immunologische Mechanismen einzubeziehen, welche als Typ IV Reaktion bekannt sind und von T-Zellen vermittelt werden. Die Hauterscheinungen sind die häufigsten Manifestationen einer verzögerten Reaktion auf NSAR. Das makulopapulöse Exanthem ist das häufigste Erscheinungsbild (Marek L. Kowalski et al., 2011). Das Steven-Johnson Syndrom (SJS) / toxische epidermale Nekrolyse (TEN), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) sowie die Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) gelten als schwerwiegende Reaktion mit einem lebensbedrohlich bis hin zu einem tödlichen Verlauf (Brockow et al., 2015). Zur Diagnostik wird hier bevorzugt eine Epikutantestung durchgeführt. Mit dem Lymphozyten Transformation Test kann in vitro getestet werden, um die proliferative Reaktion von T-Zellen auf das Arzneimittel festzustellen. Dieser Test ist jedoch für die meisten Medikamente nicht standardisiert (Marek L. Kowalski et al., 2011).

Die SNIUAA und SNIDR sind immunologische Reaktionen. Hier ist der Verzicht der auslösenden NSAR die Therapie der Wahl (Benito-Garcia et al., 2021).

Nach der Einnahme von einem einzelnen oder mehr als einem NSAR kommt es zu einer Reaktion. Die NSAR gehören hier derselben chemischen Gruppe an. Man bezeichnet die Reaktion als eine immunologische oder auch allergische Kreuzreaktion (M. L. Kowalski et al., 2013).

Hierzu kommt es nach vorheriger Typ 1- oder Typ 4-Sensibilisierung gegenüber ähnlichen chemischen Strukturen zu einer Reaktion. Somit reagiert das Immunsystem eines Menschen bei der SNIUAA und SNIDR auf einen Stoff, welcher strukturverwandt mit einem anderen Medikament ist, wie zum Beispiel bei Penicillin und Cephalosporin.

Bei den echten Kreuzallergien muss eine Sensibilisierung stattgefunden haben, während bei der AI Symptome auftreten, ohne dass eine Sensibilisierung vorangegangen ist. Somit ist hier eine Reaktion beim Erstkontakt möglich (Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013).

**Tabelle 4.:** Klassifikation der Intoleranzreaktion auf NSAR

(Marek L. Kowalski et al., 2015; Ortega et al., 2014)

Reaktionstyp	Klinische Manifestation	Beginn der Reaktion	Grund-erkrankung	Kreuz-reaktion	Mutmaßlicher Mechanismus
Durch NSAR erschwerte respiratorische Erkrankung	Dyspnoe, Bronchiale Obstruktion, Rhinorrhoe	Akut <i>(sofort oder ein paar Stunden nach Exposition)</i>	Bronchiales Asthma / Rhino-sinusitis	Kreuz-reaktion	COX-1 Inhibition
Durch NSAR erschwerte Hauterkrankung	Quaddeln, Angioödem	Akut	Chronische Urtikaria	Kreuz-reaktion	COX-1 Inhibition
NSAR induzierte Urtikaria oder Angioödem (Nicht immunologisch)	Quaddeln, Angioödem	Akut	keine	Kreuz-reaktion	COX-1 Inhibition
NSAR induzierte Urtikaria, Angioödem oder Anaphylaxie (immunologisch)	Quaddeln, Angioödem Anaphylaxie	Akut	keine	keine	IgE vermittelt
Verzögerte Hypersensitive Reaktion auf NSAR	Verschiedene Symptome, Organ-beteiligung	Verzögert <i>(&gt; 24 Stunden nach Exposition)</i>	keine	keine	T-Zell vermittelt

### 1.3 Diagnostik

Die Diagnostik dient der Sicherstellung oder dem Ausschluss einer allergischen oder nicht allergischen Reaktion auf Analgetika. Von besonderer Bedeutung ist die Erkennung einer potenziell gefährlichen Arzneimittelreaktion. Auch die nachgewiesene Verträglichkeit von Ausweichpräparaten ist für den Patienten hilfreich und kann vor schweren Folgereaktionen schützen. Darüber hinaus kann der Verzicht auf eine allergologische Diagnostik zu einer unbegründeten Einschränkung der Therapieoptionen führen (Brockow et al., 2015; Trautmann, 2006).

#### 1.3.1 Anamnese

Die allergologische Abklärung sollte nach Möglichkeit in einem Zeitraum von vier Wochen bis sechs Monaten nach Abheilung der Symptome angestrebt werden (Brockow et al., 2015), da mit zunehmender Latenz zum Ereignis der Nachweis einer Arzneimittelüberempfindlichkeit seltener gelingt (Brockow et al., 2015). Zudem ist eine ärztliche Vorstellung in der akuten Reaktionsphase empfehlenswert, da hier dem Arzt das klinische Bild zur Verfügung steht und die aktuelle und vorangegangene Medikation abgefragt werden kann. Die Anwendung eines Zeitstrahldiagramms ist hier für die Auswertung hilfreich (Brockow et al., 2015), da die Latenzzeit eine wichtige Rolle spielt und bei der Ersteinnahme der Arzneimittel das Immunsystem etwa sieben bis zehn Tage zur Sensibilisierung benötigt. Bei der Zweitexposition hingegen liegt die Latenzzeit durch die IgE vermittelte Allergie bei wenigen Stunden, bei T-Zellen vermittelten Spättypallergien beträgt die Latenzzeit zwei Stunden bis zwei Tage (Trautmann, 2006; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013). Damit zunächst eine Soforttyp- von einer Spättypreaktion unterschieden werden kann, ist demnach der Einnahmezeitraum des vermeidlichen Medikaments sowie der Zeitraum der stattgehabten klinischen Reaktion von großer Bedeutung (Biedermann et al., 2016).

Somit kann die Verdachtsdiagnose einer AI zunächst durch die typische Anamnese gestellt werden (Gall & Sterry, 1994).

### 1.3.2 Hauttestung mittels Prick- und Intrakutantestung

Die Prick- bzw. Intrakutantestung dient zum Ausschluss oder dem Nachweis von IgE Allergien gegen NSAR und sollten grundsätzlich vor einer Provokationstestung durchgeführt werden (Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013). Die Indikation für die Durchführung eines Hauttestes ist schon bei Verdacht auf eine allergische Erkrankung durch das klinische Bild und die Anamnese gegeben. Systemische Reaktionen sind bei der Durchführung der Testung nicht zu erwarten. Trotzdem sollten diese nur in Notfallbereitschaft durchgeführt werden (Brockow et al., 2015). Da die optimale Testkonzentration für viele Arzneimittel nicht standardisiert ist, führen hohe Konzentrationen der Testsubstanz auch bei Gesunden zu einer irritativen Reaktion. Um dies zu verhindern, müssen die empfohlenen Konzentrationen der Testsubstanzen gegeben sein (Brockow et al., 2015).

Relative Kontraindikationen für die Durchführung einer Hauttestung sind Hauterkrankungen im Testfeld, ein stark reduzierter Allgemeinzustand, ein therapeutisch schwer einstellbares Asthma bronchiale, eine Schwangerschaft, ein erhöhtes Risiko einer systemischen Reaktion bei Behandlung mit ACE-Hemmern und Betablockern sowie die Testunfähigkeit durch die Einnahme von Antihistaminika und Steroiden (Brockow et al., 2015; Ruëff et al., 2011).

Die Methode der Wahl zur Feststellung einer Allergie ist der Pricktest (Brockow et al., 2015; Ruëff et al., 2011). Bei dem Prick-zu-Pricktest werden die Tabletten und Filmtabletten z. B. mit dem Möser zerkleinert und mit einem Tropfen 0,9 % NaCl vermischt. Diese Suspension wird dann auf den Unterarm gegeben (Trautmann, 2006). Eine Ablesung erfolgt nach 15-20 min (Klimek, 2015; Ruëff et al., 2011). Positiv ist der Pricktest bei einem mittleren Quaddeldurchmesser von größer als 3 mm (Brockow et al., 2015; Ruëff et al., 2011). Ist der Pricktest unauffällig, wird der Intrakutantest durchgeführt. Dieser ist sensitiver als der



Pricktest. Die Injektionslösung wird mit einer Kanüle von 0,02 ml bis 0,05 ml intrakutan injiziert (Brockow et al., 2015; Ruëff et al., 2011; Trautmann, 2006; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013). Der Intrakutantest gilt bei einem Quaddel-durchmesser von größer als 5 mm als positiv, birgt aber eine höhere Gefahr einer systemischen Reaktion, sodass stets der Pricktest vorgeschaltet werden muss (Brockow et al., 2015). Hier ist zu beachten, dass der Intrakutantest nur mit Medikamenten (z.B. Metamizol) durchgeführt werden sollte, welche auch intravenös verabreicht werden können (Benito-Garcia et al., 2021).

Die kutane Testung kann trotz einer bestehenden Soforttypreaktion negativ ausfallen. Ist der Hauttest negativ, aber eine Reaktion nach Einnahme eines Medikaments wahrscheinlich, ist eine Provokationstestung erforderlich. Die Provokationstestung sollte vor allem dann empfohlen werden, wenn das Medikament für den Patienten bedeutsam ist. Die Provokationstestung gilt als Goldstandard zum Nachweis und Ausschluss einer Allergie (Biedermann et al., 2016).

Bei der AI ist der Hauttest stets negativ, sodass hier eine Expositionstestung sehr häufig erforderlich ist, da ein negativer Hauttest keine nicht-IgE-vermittelte Reaktion ausschließen kann. Der orale Provokationstest ist somit der Goldstandard zur Feststellung oder zum Ausschluss einer AI (Benito-Garcia et al., 2021). Zudem werden durch die orale Provokationstestung verträgliche, von nicht verträglichen NSAR unterschieden (Benito-Garcia et al., 2021).

Bei schweren Reaktionen wird aufgrund der Risiken darauf verzichtet und auf ein Ausweichpräparat zurückgegriffen oder eine Provokation mit strukturdifferenten Medikamenten durchgeführt (Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013; Zollner, Ahlback, Kaufmann & Boehncke, 2001a).

Ist der Hauttest positiv, muss über die klinische Relevanz der Testreaktion entschieden werden. Eine große Rolle und Hilfe spielt hier die Anamnese (Brockow et al., 2015).

### 1.3.3 Laborchemische Diagnostik

Eine Laboruntersuchung spielt bei der Diagnostik der AI bisher nur eine begrenzte Rolle (Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013).

Die Bestimmung der Serumtryptase ist bei einer Mastozytose sowie einer schweren Reaktion mit einer Anaphylaxie Grad III oder IV sinnvoll, da NSAR eine Mastozytose sowie Anaphylaxie triggern können (Trautmann, 2006; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013).

Bei dem „cellular allergen stimulation test“ (CAST) werden bestimmte Entzündungsmediatoren im Blut des Patienten gemessen, nachdem isolierte Blutleukozyten in-vitro stimuliert wurden. Die isolierten Leukozyten werden nacheinander mit Interleukin-3 und dem verdächtigen Präparat stimuliert. Hierbei werden Leukotriene wie LTC<sub>4</sub> und dessen Metaboliten synthetisiert. Mittels ELISA wird dann die Summe der Leukotriene und dessen Metabolite bestimmt.

Dieses Verfahren ist eine mögliche Methode bei dem Verdacht auf eine AI und erschwerten Durchführung der Provokationstestung. Eine eingeschränkte Testfähigkeit kann insbesondere bei einer andauernden Therapie mit Antihistaminika oder Glukokortikosteroiden vorkommen (Prof. Dr. med. Peter Altmeyer, 2014).

Die in-vitro Methode ist jedoch noch nicht ausreichend validiert und sollte aktuell nicht als einzige diagnostische Methode angewandt werden (Dollner, Klimek, Pfaar, Stuck & Hörmann, 2007; Umbreit et al., 2010).

#### 1.3.4 Provokationstestung

Die Indikation für eine Provokationstestung sind eine auffällige Anamnese und ein durchgeführter Hauttest mit dem Verdacht auf eine Arzneimittelüberempfindlichkeit, welche nicht durch die Anamnese und den Hauttest mit Sicherheit bestätigt werden kann (Benito-Garcia et al., 2021). Eine sehr wichtige Voraussetzung, die unbedingt vor der Provokationstestung gegeben sein muss, ist das erscheinungsfreie Intervall. Bei dem erscheinungsfreien Intervall sollten über vierzehn Tage nach Abklingen der Erstsymptome keine Symptome mehr auftreten (Brockow et al., 2015; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013).

Vor der Testung muss der Patient schriftlich aufgeklärt werden (Brockow et al., 2015; Trautmann, 2006; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013). Voraussetzung für die Provokationstestung ist, die Testsubstanz in der Form zu verabreichen, in der sie zur einer Reaktion geführt hat (Brockow et al., 2015).

Die Provokationstestung erfolgt meistens unter voll- oder teilstationärer Überwachung und kann mit einer Placebo-Testung kontrolliert und verglichen werden. Eine notfallmedizinische Versorgung und eine intensivmedizinische Bereitschaft sind notwendig (Brockow et al., 2015). Hierfür ist die Festlegung von einem Provokationsplan hilfreich. Dieser beinhaltet die Reihenfolge und die Dosierung der Testsubstanzen sowie eventuell ein Placebo zur Kontrolle. Man beginnt bei der Reihenfolge meistens mit dem weniger verdächtigen Präparat und steigert sich zu dem verdächtigen Präparat. Die AI ist in hohen Konzentrationen dosisabhängig (Benito-Garcia et al., 2021). Das ist der Grund, weshalb eine ausreichend hohe Dosis bis hin zur maximalen therapeutischen Dosis bei einem Verdacht auf AI notwendig ist (Benito-Garcia et al., 2021; Trautmann, 2006; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013). Bei der Einnahme unterscheidet man die Soforttypreaktion und Spättypreaktion. Bei der Soforttypreaktion wird eine Substanz am Tag im Intervall von einer halben bis eine Stunde eingenommen. Ein Sicherheitsintervall von vier Stunden nach der letzten Testdosis sollte zusätzlich eingehalten werden. Bei der Spättypreaktion wird eine Substanz jeden zweiten Tag im Intervall von je

einer Stunde eingenommen. Der zuständige Arzt dokumentiert die exakte Uhrzeit und die Reaktion (Trautmann, 2006).

Neben der oralen Provokation kann man je nach klinischer Manifestation auch eine nasale oder bronchiale Provokation durchführen.

Je nach Schweregrad der Symptome erfolgt eine Behandlung mit Antihistaminika sowie topischen und/oder systemischen Glukokortikosteroiden (Biedermann et al., 2016).

Absolute Kontraindikationen für den Provokationstest sind Schwangerschaft und Stillzeit. Relative oder temporäre Kontraindikationen gelten für Patienten mit einem unkontrollierten Asthma und einem FEV-1 kleiner als 70 %, Infektionskrankheiten, Entzündungen, Fieber, schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie diverse Medikamenteneinnahmen zum Beispiel ACE- Hemmer (Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013). Eine Testung sollte auch nicht durchgeführt werden, wenn die Überempfindlichkeitsreaktion nicht sicher medikamentös beherrscht werden kann sowie bei einer unzureichenden Compliance und ein mangelndes Verständnis des Patienten für das Vorhaben (Brockow et al.).

#### **1.4 Interpretation der Befunde**

Nach einer erfolgreich durchgeführten Testung wird das Ergebnis mit dem Patienten besprochen. Gegebenenfalls muss ein Allergiepass für den Patienten ausgestellt werden (Brockow et al., 2015).

Ein Intoleranzpass wird nach einer positiven Provokation ausgestellt (Trautmann & Kleine-Tebbe, 2013). In dem Pass wird der Reaktionstyp sowie die nicht vertragene Substanz bzw. das Präparat mit dem Verdacht auf eine mögliche Kreuzreaktion notiert. Mögliche Ausweichpräparate sowie die kumulative Dosis sollten hinzugefügt werden (Brockow et al., 2015). Da die Verträglichkeit von dem Ersatzpräparat nicht gewährleistet ist, ist eine Expositionstestung mit dem Ersatzpräparat sinnvoll.

Wird die Provokation von dem Patienten abgelehnt oder kann diese nicht durchgeführt werden, sollte dem Patienten ein Pass mit dem Zusatz „Verdacht auf“ ausgestellt werden.

## **1.5 Hypothese der Doktorarbeit**

In dieser Arbeit zur Relevanz und Akzeptanz der Expositionstestung bei AI wurden Patienten, welche stationär allergologisch getestet wurden, eingeschlossen. Bei diesen Patienten kam es im Vorfeld zu einer Reaktion auf NSAR, die sich bei der Hauttestung und oralen Provokation jedoch nicht bestätigen konnte.

Nach stattgefundener stationärer Testung wurde hier insbesondere das Einnahmeverhalten der Patienten bezüglich NSAR untersucht. Im Mittelpunkt der Arbeit stehen insbesondere die Fragen, ob Patienten weiterhin auf die Einnahme von NSAR verzichten oder durch die Testung das Vertrauen bezüglich der Einnahme von Analgetika zurückgewonnen werden kann. Darüber hinaus wird auch untersucht, was die konkreten Beweggründe für einen andauernden Verzicht sind und ob die Teilnehmer eine allergologische Testung nach wie vor für sinnvoll erachten.

## 2 Material und Methoden

### 2.1.1 Prick Testung und Expositionstestung

Bestand der Verdacht auf eine Idiosynkrasie bei einem Patienten erfolgte zunächst eine ambulante Vorstellung in der Allergieambulanz der Universitäts-Hautklinik Tübingen. Hier wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, welche als Ambulanznotiz in der Systemanalyse Programmentwicklungs Software (SAP) hinterlegt wurde. Falls sich durch das Gespräch der Verdacht einer Idiosynkrasie weiter erhärtete, wurde ein Termin zur stationären Testung vereinbart. Vor der stationären Testung sollten die Patienten mindestens drei Tage zuvor keine Antihistaminika und mindestens 7 Tage zuvor kein Cortison eingenommen haben. Zudem sollte die Einnahme von ACE-Hemmer aufgrund von dem verstärkten Bradykinin- Kinase Abbau 24 Stunden zuvor pausiert werden. Zu Beginn der oralen Exposition wurde eine Hauttestung mittels Prick Testung mit allen starken, mittelstarken und schwachen NSAR durchgeführt. Fiel die Hauttestung negativ aus, konnte die orale Expositionstestung gestartet werden. Die Exposition erfolgte hierbei verblindet, um eine psychische Überlastung oder Simulation zu verhindern. Begonnen wurde meistens mit einem niedrig dosierten Coxib, welches über den Tag hinweg bis zur maximalen Tagesdosis verabreicht wurde. Bei einer guten Verträglichkeit wurde am Folgetag ein mittelstarkes NSAR wie Paracetamol oder Metamizol exponiert. Hierbei wurde drauf geachtet, dass immer das NSAR in der Testung beinhaltet ist, welches die ursprüngliche Reaktion ausgelöst hatte. Am letzten Tag wurde dann ein starkes NSAR mit hoher Cox-1 Wirkung wie Ibuprofen oder ASS exponiert. Die Medikamentengabe wurde immer bis zur maximalen Tagesdosis auf dosiert. Kam es innerhalb der drei Tage zu keiner Reaktion, konnte eine Idiosynkrasie ausgeschlossen werden. Am Ende der Expositionstestung wurde der Patient entblindet und es erfolgte eine Aufklärung über die getesteten NSAR. Im Anschluss wurde den Patienten ein Expositionspass mit den als verträglich getesteten NSAR zugesandt.

### 2.1.2 Einschlusskriterien für die Studie

In unsere Patientenkohorte wurden Patienten, welche in den Jahren 2012 bis einschließlich 2017 stationär allergologisch getestet wurden, eingeschlossen. Bei diesen Patienten kam es im Vorfeld zu einer Reaktion nach NSAR Einnahme, die sich bei der Hauttestung und oralen Provokation jedoch nicht bestätigen konnte. Patienten, welche bei der Expositionstestung keine Reaktion auf NSAR zeigten, wurde ein Expositionspass mit den als verträglich getesteten NSAR ausgestellt. Alle Expositions- bzw. Allergiepässe werden als Zweitschrift in dem Allergologie-datenordner als Worddokument gespeichert. Über die gespeicherten Expositi-onspässe wurde über die Schlagwortsuche „kein Anhalt für eine Idiosynkrasie“ die Patienten identifiziert. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, welche in der Hauttestung sowie der oralen Provokationstestung keine Reaktion zeigten. Getestet wurden dabei das NSAR, welches die Reaktion ausgelöst hat, sowie weitere NSAR Vertreter, zu welchen in der Anamnese keine Reaktion berichtet wurde.

Über die gespeicherten Allergiepässe konnten Patienten aus den Jahren 2012 bis 2017 ausfindig gemacht werden, die bei der Verumexposition und der Ausweichungstestung nicht reagierten. Nach der Selektion wurde über die Allergiepässe anhand der Vor- und Nachnamen sowie des Geburtsdatums die Adresse der Pa-tienten mit dem SAP-Programm ausfindig gemacht.

Jedem für unsere Studie geeigneten Patienten wurde postalisch ein Anschreiben mit Informationsblatt, Fragebogen und einer Einverständniserklärung zugesandt. Zusätzlich war jedem Fragebogen ein frankierter und adressierter Rückumschlag beigelegt.

Der Fragebogen diente der Erhebung des aktuellen allergologischen Gesund-heitszustandes des Studienteilnehmers. Von besonderem Interesse war die Er-hebung der letzten Schmerzmitteleinnahme nach der allergologischen Testung sowie ein möglicher freiwilliger und präventiver Verzicht der Patienten oder der behandelten Ärzte gegenüber Schmerzmitteln, welche keine allergische Reak-tion in der durchgeführten Testung in den Jahren 2012 bis 2017 zeigten.

Die ausgefüllten zurückgesendeten Fragebögen mit unterschriebener Einverständniserklärung wurden pseudonymisiert und mittels einer Excel Tabelle ausgewertet. Für die Auswertung der Fragebögen wurden die jeweiligen Fragen in Domänen gegliedert. Zur Auswertung wurden die Daten später in die IBM SPSS Software übertragen.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums und der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen genehmigt (Ethikvotum Nr. 445/2014BO2).

## **2.2 Fragebogen zur Umfrage - Erfahrung mit Arzneimittel**

Der Fragebogen „Umfrage – Erfahrungen mit Arzneimitteln“ wurde für diese Studie entworfen und enthält sowohl geschlossene Fragen als auch offene Fragen. Er bestand aus sieben Fragen mit bis zu drei untergeordneten Fragen. Die ersten Fragen befassen sich mit dem Allergiepass, welcher bei der allergologischen Testung in den Jahren 2012 bis 2017 ausgestellt wurde. Zu Beginn wurde erfragt, ob der Patient seinen Allergiepass noch besitzt und diesen seither vorzeigen musste. Weiter wurde auf die wiederholte Einnahme von NSAR seit der Expositionstestung eingegangen. Kam es zu einer wiederholten Einnahme, sollte der Patient das jeweilige Präparat und mögliche Nebenwirkungen, die in Zusammenhang der Einnahme auftraten, dokumentieren. Die weiteren Fragen ermittelten den präventiven Verzicht der Patienten und betreuenden Ärzte gegenüber Analgetika, welche in der Testung keine Reaktion zeigten. Zudem wurde erfragt, wie oft der Patient in ärztlicher Behandlung war. Zuletzt wurden der subjektive Nutzen und die Weiterempfehlung der Abklärung abgefragt. Die Antworten des Fragebogens wurden in eine Excel Tabelle pseudonymisiert übertragen. Das Patientenkollektiv wurde mittels des Geschlechts und Geburtsdatum sortiert. Weibliche Patienten wurden dabei mit „w = weiblich“ gekennzeichnet und männliche Patienten dabei mit „m = männlich“. Geschlossene Antworten, welche mit „Ja“ und „Nein“ beantwortet wurden, wurden mit der Zahl 1 für ein „Ja“ und die Zahl 0 für ein



„Nein“ gekennzeichnet. Offene Fragen mit Textantwort wurden separat bearbeitet und fließen in die Bewertung mit ein. Sämtliche NSAR, welche die Reaktion ausgelöst hatten, sowie die als verträglich getesteten und die NSAR, welche nach der Testung eingenommen wurden, konnten anhand der Expositionspässe und der Fragebögen ausfindig gemacht und in die Excel-Tabelle hinzugefügt werden. War die Einnahme eines NSAR erforderlich, wurden die Antworten in Untergruppen unterteilt. Gab der Teilnehmer an, dass keine Einnahme erforderlich gewesen sei, wurde die Antwort mit der Zahl 0 (= keine Angaben/keine Einnahme) gekennzeichnet.

Wurde das NSAR eingenommen, welches die Reaktion ausgelöst hatte, wurde die Angabe mit der Zahl 1 (= Verum eingenommen) codiert. Erfolgte die Einnahme von einem Ausweichpräparat, also einem Schmerzmittel, welches in der Expositionstestung als verträglich getestet wurde, wurde die Angabe mit der Zahl 2 (= Ausweichpräparat eingenommen) gekennzeichnet. Gab der Teilnehmer an, ein NSAR eingenommen zu haben, welches in der Expositionstestung nicht getestet worden ist, wurde die Angabe mit der Zahl 3 (= anderes NSAR eingenommen) eingetragen. Bei Teilnehmern, die ein Medikament angaben, welches nicht zu der Gruppe der NSAR zählt, wurde die Angabe mit der Zahl 4 (= kein NSAR eingenommen) in die Daten übertragen.

Gab der Studienteilnehmer an, dass eine Einnahme erforderlich gewesen sei, konnte im Anschluss angegeben werden, ob eine allergische Reaktion oder Nebenwirkung aufgetreten sind. Wurde die Frage mit „Nein“ angekreuzt, wurde dies mit der Zahl 0 (= keine Reaktion/Nebenwirkung) gekennzeichnet. Gab der Patient eine allergische Reaktion/Nebenwirkung an, wurde die Textantwort in Nebenwirkungen und allergische Reaktionen unterteilt. Dabei wurde eine Nebenwirkung mit der Zahl 1 (= Nebenwirkung) und eine allergische Reaktion mit der Zahl 2 (= allergische Reaktion) gekennzeichnet.

Die Frage nach der Häufigkeit eines Arztbesuches wurde mit den Zahlen 0 bis 4 codiert, wobei 0 für keinen Arztbesuch und die Zahl 4 für mehr als 5 Arztbesuche in den letzten 4 Monaten steht.

Das Anschreiben, das Informationsblatt, die Einverständniserklärung sowie der Fragebogen sind im Anhang beigefügt.

### **2.3 Studienablauf**

Das Patientenkollektiv für diese Studie wurde mittels gespeicherter Allergiepässe ermittelt. Hierbei wurden Allergiepässe aus den Jahren 2012 bis 2017 hinzugezogen. Einschlusskriterien für die Teilnahme an unserer Studie waren eine stattgefundenen Reaktion zeitlich assoziiert zur Einnahme von NSAR sowie eine darauffolgende allergologische Testung, welche keine Allergien nachwies. Die abgespeicherten Zweitschriften der Allergiepässe dienten dabei als Quelle.

Trafen die Kriterien für unsere Studie in einem Allergiepass zu, wurde anhand des Vor- und Nachnamens sowie des Geburtsdatums die Patientenadressen durch das SAP-Programm ausfindig gemacht. Den für die Studie ausgewählten Patienten wurden daraufhin der jeweilige Fragebogen sowie eine Einverständniserklärung und ein frankierter Rückumschlag zugesendet. Voraussetzung für die Teilnahme an unserer Studie war die Rücksendung eines komplett ausgefüllten Fragebogens sowie eine unterschriebene Einverständniserklärung.

Die zurückgesendeten Fragebögen wurden mit den unterschriebenen Einverständniserklärungen in Ordnern gesammelt und archiviert. Um die Rücklaufquote der Umfrage zu ermitteln, wurden die Fragebögen nach ihrer Rücksendung in Geschlecht sowie Ausstelldatum des Allergiepasses als Indikator des Beobachtungsintervalls sortiert. Patienten, welche den Fragebogen zurückgesendet hatten, jedoch keine Einverständniserklärung unterschrieben hatten, konnten nicht in der Studie berücksichtigt werden.

Die Antworten der Umfrage wurden in eine Excel-Tabelle pseudonymisiert eingegeben. Hierbei wurde auch nach Jahrgang, Geschlecht der Patienten sowie dem Ausstelldatum des Allergiepasses sortiert. Die Frauen, welche an der Studie teilnahmen, wurden mit w = „weiblich“ die Männer mit einem m = „männlich“ in der Excel-Tabelle gekennzeichnet. Weiterhin wurde für jede Frage eine Spalte in

der Excel-Tabelle angelegt. Die Fragen, welche mit „Ja“ und „Nein“ von den Studienteilnehmern beantwortet werden konnten, wurden für „Ja“ mit 1 und „Nein“ mit 0 in die Tabelle eingefügt. Fragen, bei denen die Patienten mit Freitext antworteten, wurden separat sortiert und bearbeitet. Im Anschluss wurde die Excel-Tabelle zur Auswertung in das SPSS Programm übertragen.

## **2.4 Statistische Methoden**

In dieser Arbeit erfolgte die Datenerhebung mit Microsoft Excel® Version 16.46 (Microsoft, Redmond, USA). Hier wurden Tabellen mit der Anzahl der Teilnehmer dem Geburtsdatum, Geschlecht, Alter der Studienteilnehmer und dem Jahr der Expositionstestung sowie den individuellen Antworten des Fragebogens, angefertigt. Darüber hinaus wurden die NSAR, welche die Reaktion ausgelöst hatten, sowie die als verträglich getesteten und die NSAR, welche nach der Testung eingenommen wurden, ausfindig gemacht und in die Tabellen hinzugefügt.

Die Datenerhebung wurde anhand mehrerer Datenflussdiagramme durch die Diagrammfunktion von Microsoft Word® Version 16.46 veranschaulicht.

Im Anschluss wurde die Excel-Tabelle zur Auswertung in die IBM SPSS® Software übertragen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistik Software IBM SPSS® Statistics Version 27 (Version 27.0, SPSS. Chicago, IL, USA). Hier wurden die Daten weiter gruppiert und durch deskriptive Statistiken mittels Diagramme und Tabellen ausgewertet. Dabei wurde in den Kreuztabellen meist zwei oder mehrere Variablen untersucht. Die Ergebnisse wurden hier in absoluter Häufigkeit und relativer Häufigkeit in Prozent wiedergegeben. Zur Veranschaulichung wurde eine Grafik in Form von gruppierten Balkendiagramm entworfen. Hierbei bildete die y-Achse die Teilnehmeranzahl und die x-Achse die zu prüfenden Variablen.

Zur Prüfung der Signifikanz wurde ein Chi-Quadrat Test durchgeführt.

Hierfür wurde der p-Wert berechnet und anhand von dem Signifikanzniveau von 5 % ausgewertet.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Die Ausgangskohorte bildeten 220 Patienten, die angeschrieben wurden.

Darunter waren 35 Patienten, bei denen die Expositionstestung vor 10 Jahren erfolgte. Der Zeitrahmen zur letzten Expositionstestung betrug bei 49 Patienten 9 Jahre, bei 56 Patienten 8 Jahre und bei 31 Patienten 7 Jahre sowie bei 24 Patienten 6 Jahre. Die geringste Latenz zur Exposition lag bei 25 Patienten bei insgesamt 5 Jahren.

Von den 220 versandten Anschreiben kamen 11 Briefe leider aufgrund von einem Adresswechsel als nicht zustellbar zurück. Von 220 nahmen 124 Patienten nicht an der Studie teil. Die Rücklaufquote war mit insgesamt 85 Briefen demnach gering. Davon konnten die Rückantworten von 12 Patienten aufgrund fehlender Zustimmungserklärung sowie 9 Patienten aufgrund fehlender Einschlusskriterien nicht für das Patientenkollektiv verwertet werden.

Das Patientenkollektiv bestand am Ende aus insgesamt 64 Patienten.

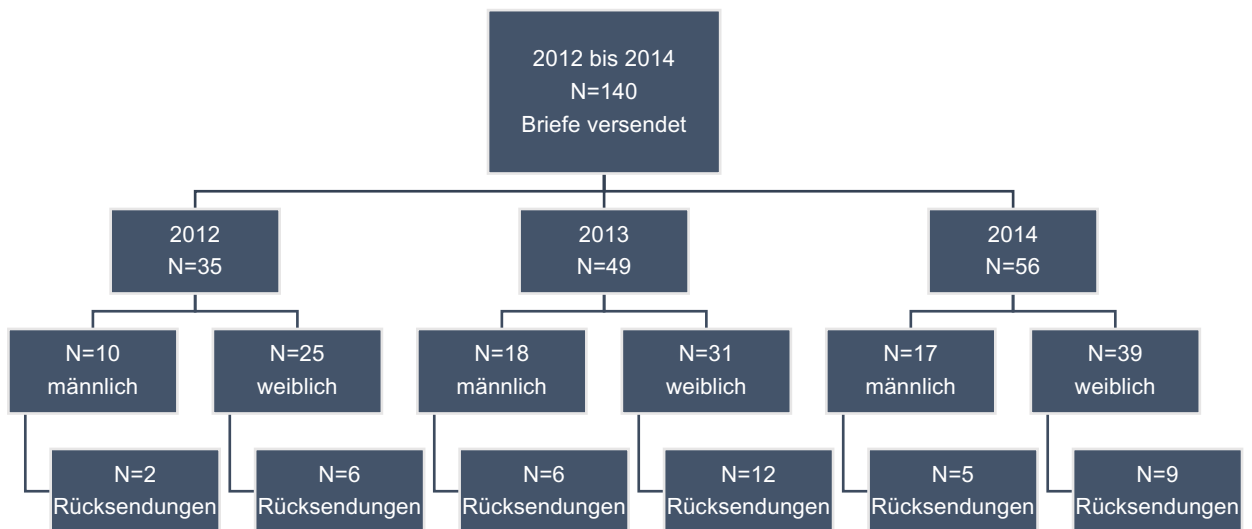
Davon waren 45 Patienten weiblich (70,31 %) und 19 Patienten männlich (29,69 %). Unser auswertbares Kollektiv bestand somit aus insgesamt 64 Patienten. Mit großem Abstand bestand die Mehrheit der Teilnehmer aus älteren Jahrgängen. Der Mittelwert des Alters lag bei 58 Jahren.

**Tabelle 5.:** Alter von dem Patientenkollektiv (Mittelwert, Median)

<b>Alter des Patientenkollektiv</b>	
<b>Gesamt</b>	64
<b>Mittelwert</b>	58,53
<b>Median</b>	59,00

**Tabelle 6.:** Geschlechterverteilung von dem Patientenkollektiv

<b>Geschlechterverteilung von dem Patientenkollektiv</b>		
	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>Männer</b>	19	29,7 %
<b>Frauen</b>	45	70,3 %
<b>Gesamt</b>	64	100,0 %



**Abbildung 3.:** Patientenkollektiv 2012 bis 2014

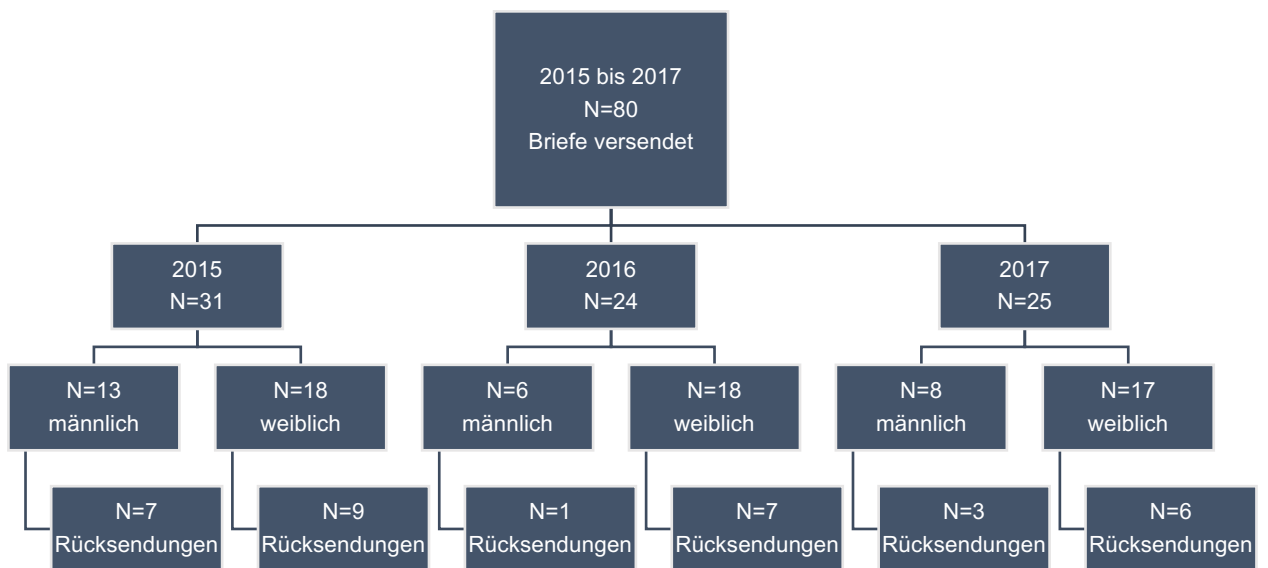
Dargestellt werden die versendeten Briefe des Patientenkollektiv aus den Jahren 2012 bis 2014 und die damit verbundenen Rücksendungen. Dabei wurden die Rückantworten in weibliche und männliche Patienten unterteilt. Insgesamt ergab die Rücksendequote aus den Jahren 2012-2014 28,5%. Dies entspricht insgesamt 40 von 140 Patienten.

Aus den Jahren 2012 bis 2014 konnten 140 Patienten für die Studie selektiert werden. Bei den Patienten, die im Jahre 2012 allergologisch abgeklärt wurden, waren 25 Frauen und 10 Männer. Insgesamt wurden 8 Briefe von 35 Patienten zurückgesendet. Die Rücksendequote aus dem Jahr 2012 beträgt somit 22,8 %.

In dem Jahr 2013 wurden 49 Patienten für die Studie ausfindig gemacht, mit einem Anteil von jeweils 31 Frauen und 18 Männern, bei denen einen AI ausgeschlossen wurde. Von 49 Patienten haben 18 Patienten an der Befragung teilgenommen und den Fragebogen zurückgesendet. Die Rücksendequote aus dem Jahr 2013 beträgt infolgedessen 36,7 %.

Im Jahr 2014 wurde das größte Patientenkollektiv mit einem Ausgangswert von 56 Patienten selektiert. Davon sind 39 Patienten weiblich und 17 Patienten männlich. Von den insgesamt 56 Patienten haben 14 Patienten einen Fragebogen zurückgesendet. Die Rücksendequote aus dem Jahr 2014 beträgt 25 %.

Von den insgesamt 140 Patienten aus den Jahren 2012 bis 2014 nahmen 40 Patienten (28,5 %) an der Studie teil.



**Abbildung 4.:** Patientenkollektiv 2015 bis 2017

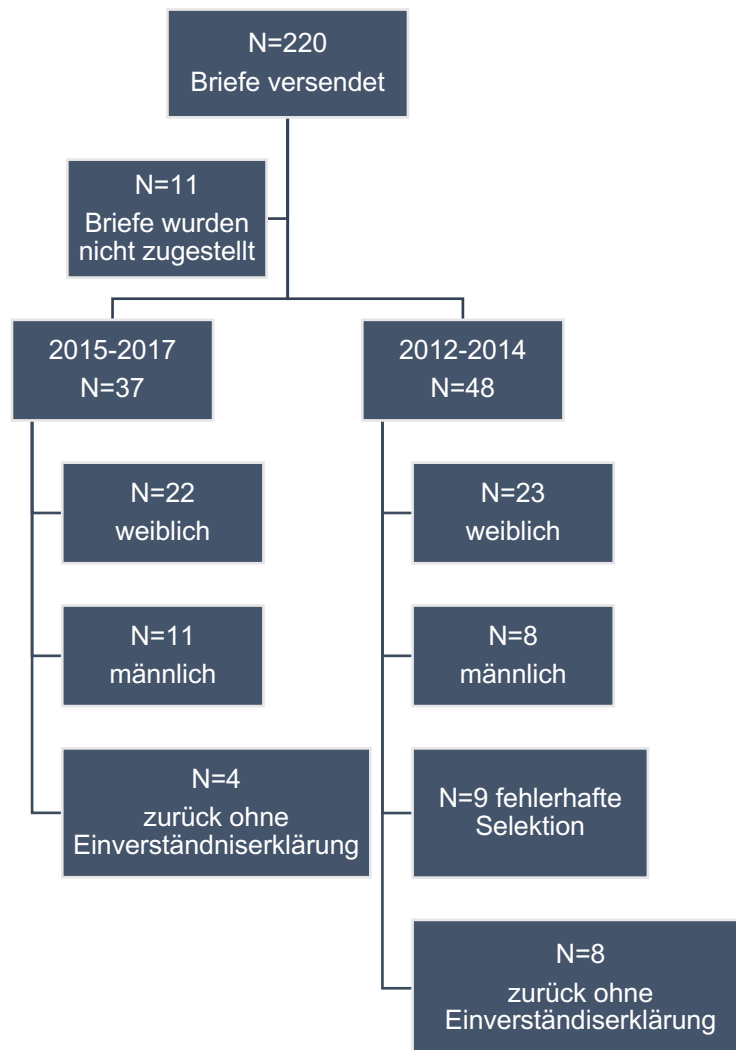
Dargestellt werden die versendeten Briefe des Patientenkollektiv aus den Jahren 2015 bis 2017 sowie die eingegangenen Rücksendungen. Dabei wurden die Rückantworten in weibliche und männliche Patienten unterteilt. Insgesamt ergab die Rücksendequote aus den Jahren 2015 bis 2017 ,41,3%. Dies entspricht insgesamt 33 von 80 Patienten.

In den Jahren 2015 bis 2017 wurden insgesamt 80 Fragebögen an Patienten verschickt. Das Patientenkollektiv aus dem Jahr 2015 setze sich aus insgesamt 31 Patienten zusammen, wobei davon 18 weiblich und 13 männlich waren. Die Rücklaufquote vom Jahr 2015 betrug mit insgesamt 16 Fragebögen 51,6 %. Im Jahr 2016 bestand die Patientengruppe aus 24 Probanden, wovon 18 weiblich

und 6 männlich waren. Der Rücklauf umfasste insgesamt 8 Antworten, was einer Rücklaufquote von 33,3 % entspricht.

Im Jahr 2017 wurden 25 Briefe an 17 Frauen und 8 Männern versendet. Es kamen insgesamt 9 Briefe zurück, was einer Rücklaufquote von 36 % entsprach. In Abbildung 4 und 5 werden die 11 Briefe der Patienten nicht berücksichtigt, die aufgrund eines Adresswechsels nicht zugestellt werden konnten. Insoweit war eine Zuordnung zu den jeweiligen Allergiepassjahren von 2012 bis 2017 rückwirkend nicht mehr möglich. Von insgesamt 80 Patienten aus den Jahren 2015 bis 2017 nahmen letztendlich 33 Patienten (41,3%) an der Studie teil.



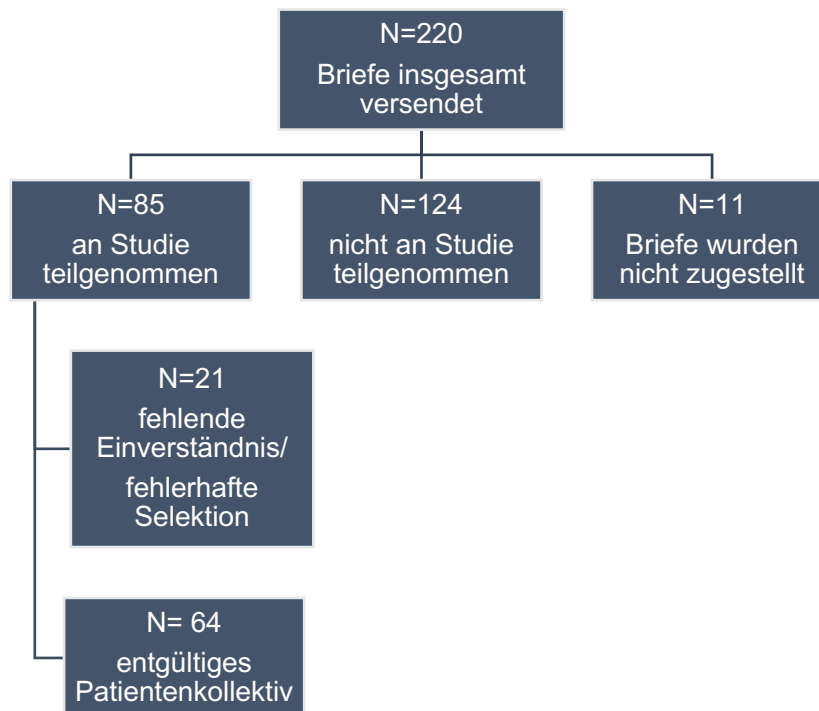


**Abbildung 5.:** Übersicht Patientenkollektiv 2012 bis 2017

Aus der Abbildung geht hervor, dass die Rücklaufquote von den Jahren 2012-2017 insgesamt 85 Patienten einschloss, wobei 21 Patienten aufgrund einer fehlenden Einverständniserklärung oder falschen Selektion aus dem Kollektiv entfernt werden mussten. Somit setzt sich das endgültige Kollektiv aus 64 Patienten, davon 45 weiblichen (22 aus dem Jahr 2015-2017 und 23 aus dem Jahr 2012-2014) und 19 männlichen Patienten (11 aus dem Jahr 2015-2017 und 8 aus dem Jahr 2012-2014) zusammen.

Insgesamt wurden in der Studie 220 Briefe verschickt. Dabei wurden 11 Briefe aufgrund einer geänderten Adresse des Patienten nicht zugestellt. Das Patien-

tenkollektiv bestand in den Jahren 2015 bis 2017 aus 37 Patienten, davon wurden 4 Personen aufgrund einer fehlenden Einverständniserklärung nicht in die Studie mit eingebunden. Von den restlichen 33 Patienten sind 22 Frauen und 11 Männer. In den Jahren 2012 bis 2014 bestand das Patientenkollektiv aus 48 Patienten, wobei 8 Männer und 23 Frauen sind. Von den restlichen 17 Personen aus den Jahren 2012 bis 2014 kamen 8 Fragebögen ohne eine unterschriebene Einverständniserklärung zurück. Zudem konnten aufgrund fehlerhafter Selektion 9 Patientinnen aus den Jahren 2012 bis 2014 nicht in die Studie miteingeschlossen werden. Grund hierfür war unter anderem, dass bei diesen Patienten im späteren Verlauf eine andere Medikamentenallergie für die damals ausgelöste Reaktion festgestellt wurde, weshalb diese aus der Studie ausgeschlossen wurden. Insgesamt konnten somit 17 Patienten aus den Jahren 2012 bis 2014 und 4 Patienten aus den Jahren 2015 bis 2017, trotz Rücksendung des Fragebogens, nicht zum Patientenkollektiv von 64 Patienten hinzugefügt werden.



**Abbildung 6.:** Studienteilnahme Patientenkollektiv 2012 bis 2017

Gezeigt wird, dass von 220 versendeten Briefen, 85 Rückantworten eingegangen sind. Insgesamt 11 Briefe wurden nicht zugestellt. 124 Patienten haben somit nicht an der Studie teilgenommen. Das endgültige Patientenkollektiv erschloss sich demnach abzüglich der 21 Patienten, aus 64 Teilnehmern.

Von den 209 zugestellten Briefen nahmen insgesamt 85 Patienten an unserer Studie teil. Somit nahmen 124 Patienten nicht an der Studie teil. Von den 85 Teilnehmern konnten aufgrund fehlender Einverständniserklärung sowie falscher Selektion insgesamt 21 Fragebögen nicht ausgewertet werden. Das endgültige Patientenkollektiv setzte sich demnach aus 64 Patienten aus den Jahren 2012 bis 2017 zusammen.

Insgesamt haben 209 Patienten einen Fragebogen postalisch erhalten und konnten daher potenziell an der Studie teilnehmen. Von diesen 209 Patienten haben letztlich 85 Patienten an der Studie teilgenommen. Dies entspricht einer Rücksendequote von 40,7 %.

### **3.2 Allergiepass vorhanden und vorgezeigt**

In der Abbildung 8 und der Tabelle 7 wurde das Vorliegen und der Einsatz der Allergiepässe dargestellt.

Von 64 Patienten gaben insgesamt 58 Patienten (90,6 %) an ihren Pass noch zu besitzen. Davon sind 43 Patienten weiblich und 15 Patienten männlich.

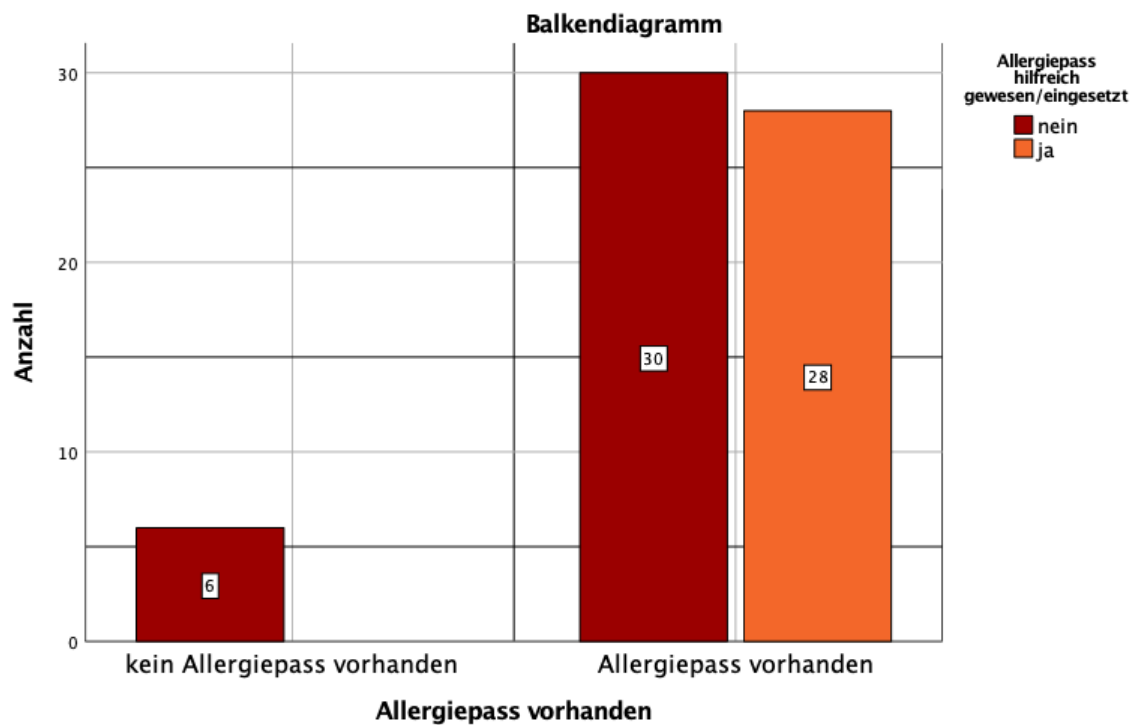
Von den 43 Frauen (95,6 %) gaben 18 Patientinnen an, dass der Allergiepass noch vorliegt, sie diesen jedoch nicht eingesetzt haben. Die restlichen 25 Frauen empfanden den Allergiepass als hilfreich und haben ihn bereits eingesetzt. Von den 15 Männern (78,9 %) haben 12 Patienten angegeben, den Allergiepass noch zu besitzen, jedoch nicht eingesetzt zu haben. 3 von 15 Patienten gaben an, den Pass eingesetzt zu haben und als hilfreich empfunden zu haben. Somit gaben insgesamt 28 Patienten (43,8 %) an, ihren Pass zu besitzen und eingesetzt zu haben.

Insgesamt gaben 6 von 64 Patienten (9,4 %) an, dass kein Allergiepass mehr vorliegt. Davon waren 4 Patienten männlich und 2 weiblich. Von den 4 männlichen Patienten waren 2 aus dem Patientenkollektiv 2015, 1 Patient aus dem Kollektiv von 2014 und 1 Patient aus dem Jahr 2012. Von den 2 weiblichen Patienten war 1 Patient aus dem Jahr 2014 und 1 Patient aus dem Jahr 2015.

Insgesamt empfanden 28 Patienten (43,8 %) der Patienten den Allergiepass hilfreich und haben diesen einsetzen können. Hingegen haben insgesamt 30 Teilnehmer (46,9 %) den Allergiepass nicht einsetzen können oder empfanden diesen ebenso nicht als hilfreich.

**Tabelle 7.: Allergiepass vorhanden und vorgezeigt/hilfreich gewesen**

<b>Allergiepass</b>					
<b>Geschlecht</b>			<b>Allergiepass hilfreich gewesen/eingesetzt</b>		<b>Gesamt</b>
			<i>Nein</i>	<i>Ja</i>	
<b>Männer</b>	<b>Allergiepass vorhanden</b>	<i>Nein</i>	4	0	4
		%	21,1 %	0,0 %	21,1 %
		<i>Ja</i>	12	3	15
		%	63,2 %	15,8 %	78,9 %
	<b>Gesamt</b>		16	3	19
<b>Frauen</b>	<b>Allergiepass vorhanden</b>	<i>Nein</i>	2	0	2
		%	4,4 %	0,0 %	4,4 %
		<i>Ja</i>	18	25	43
		%	40,0 %	55,6 %	95,6 %
	<b>Gesamt</b>		20	25	45
<b>Gesamt</b>	<b>Allergiepass vorhanden</b>	<i>Nein</i>	6	0	6
		%	9,4%	0,0%	9,4%
		<i>Ja</i>	30	28	58
		%	46,9%	43,8%	90,6%
	<b>Gesamt</b>		36	28	64



**Abbildung 7.:** Allergiepass hilfreich gewesen/ eingesetzt

Rechts der Abbildung wird veranschaulicht, dass die große Mehrheit der Patienten angab einen Allergiepass weiterhin zu besitzen. Davon gaben 30 Patienten an diesen nicht eingesetzt oder als nicht nützlich empfunden zu haben an. 28 Patienten hingegen würden den Allergiepass als hilfreich bezeichnen. Links der Abbildung wurde der Anteil der Patienten dargestellt, welche keinen Allergiepass mehr besitzt.

In der Abbildung 7 wird veranschaulicht, dass von den 58 Patienten, die noch einen Allergiepass besitzen, 28 Personen angaben, den Allergiepass zwischenzeitlich eingesetzt und als hilfreich empfunden zu haben. 30 Personen hingegen gaben an, den Allergiepass nicht eingesetzt und ebenso als für nicht hilfreich empfunden zu haben. Insgesamt 6 Patienten besitzen keinen Allergiepass mehr.

Zu beachten ist hier jedoch, dass die Patienten, welche die Frage mit „ja“ beantworteten, sich alleine auf den Einsatz des Allergiepasses beziehen konnten. Ob in diesem Fall die Antwort immer mit einem nicht hilfreichen Allergiepass gleichgestellt werden kann, ist allerdings fraglich.

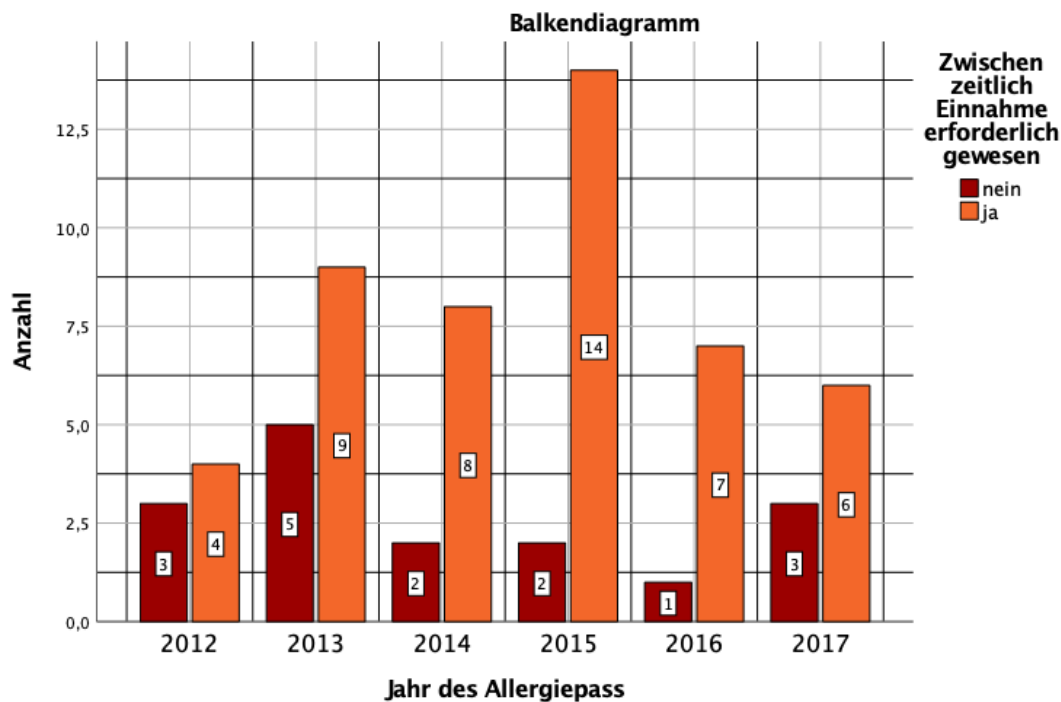
### 3.3 Einnahmenverhalten und Verzicht

#### 3.3.1 Einnahmeverhalten in Relation zum Expositionsjahr

Von 64 Patienten gaben 16 Patienten an, dass keine Einnahme von NSAR nach der Testung erforderlich gewesen sei. Davon waren 9 Patienten weiblich und 7 männlich. Bei der Mehrheit ist bei der Umfrage jedoch eine wiederholte Einnahme von NSAR nach der Testung notwendig gewesen. In der Tabelle 8 und Abbildung 8 wurden die Angaben der Patienten bzgl. einer wiederholten Einnahme mit der Latenzzeit zur Testung verglichen.

**Tabelle 8.:** Einnahmeverhalten in Zusammenhang mit dem Jahr des Allergiepasses

Einnahmeverhalten								
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	Gesamt
Zwischenzeitlich Einnahme erforderlich	Nein	3	5	2	2	1	3	16
		4,7%	7,8%	3,1%	3,1%	1,6%	4,7%	25,0%
	Ja	4	9	8	14	7	6	48
		6,3%	14,1%	12,5%	21,9%	10,9%	9,4%	75,0%
Gesamt		7	14	10	16	8	9	64
		10,9%	21,9%	15,6%	25,0%	12,5%	14,1%	100,0%



**Abbildung 8.:** Einnahmeverhalten in Zusammenhang mit dem Jahr des Allergiepasses

Dargestellt wird das Einnahmeverhalten in Relation mit dem Jahr des Allergiepasses. In allen dargestellten Jahren gab die Mehrheit der Teilnehmer eine wiederholte Einnahme von NSAR an (orange gekennzeichnet). Wenige Teilnehmer gaben an kein NSAR zwischenzeitlich eingenommen zu haben (dunkelrot gekennzeichnet).

Anhand der Abbildung 8 und der Tabelle 8 konnte festgestellt werden, dass die Teilnehmer aus dem Expositionsjahr 2015 am häufigsten eine wiederholte Einnahme von NSAR angaben. Insgesamt gaben hier 21,9 % eine wiederholte Einnahme an. In den Jahren 2014 und 2013 konnte zudem eine erhöhte Einnahme von 12,5 % (2014) sowie 14,1 % (2013) festgestellt werden. Im Jahr 2012 waren die Angaben einer wiederholten Einnahme am geringsten. Hier gaben nur 6,3 % der Patienten an, wieder ein NSAR eingenommen zu haben. Dies kann eventuell mit der Latenz der Studie zur tatsächlichen Expositionstestung erklärt werden.



**Tabelle 9.:** Chi-Quadrat-Test bezüglich dem Einnahmeverhalten in Zusammenhang mit dem Jahr des Allergiepasses

	<b>Chi-Quadrat Test</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Pearson- Chi- Quadrat</b>	4,51	< 0,478

Zur Signifikanztestung wurde ein Chi-Quadrat Test durchgeführt.

Hier ergibt sich ein p-Wert von 0,478 der damit über dem festgelegten Signifikanzniveau von 5 % liegt. Der Chi-Quadrat Test ist daher nicht signifikant und die Nullhypothese wird beibehalten.

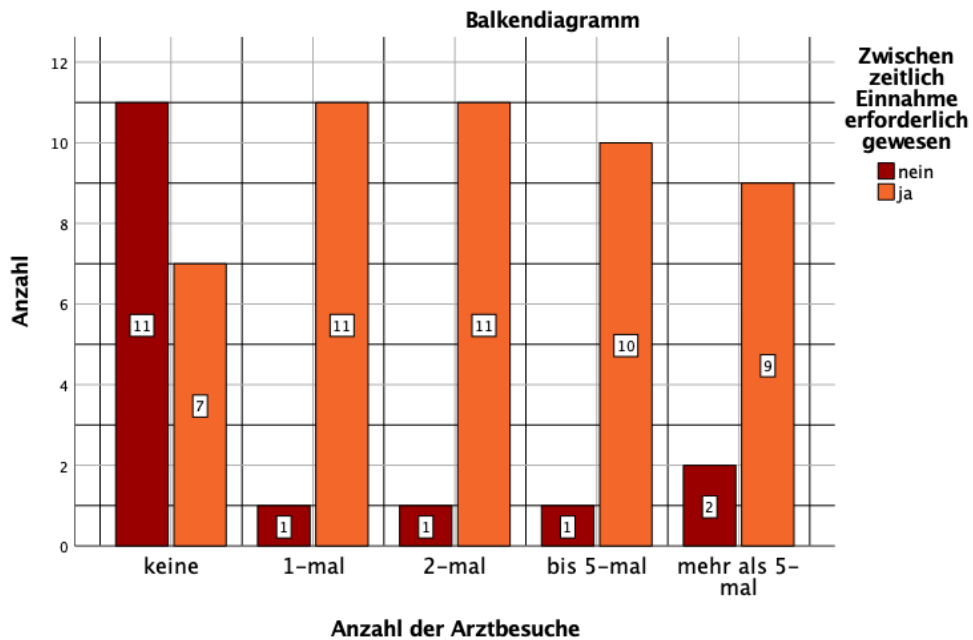
Dies bedeutet, dass das Einnahmeverhalten nicht mit dem Abstand zur Expositionstestung oder dem Erstelldatum des Allergiepasses korreliert.

### 3.3.2 Einnahmeverhalten in Relation zur Häufigkeit der Arztbesuche

**Tabelle 10.:** Anzahl der Arztbesuche

<b>Anzahl der Arztbesuche</b>		
	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>keine</b>	18	28,0 %
<b>1-mal</b>	12	18,8 %
<b>2-mal</b>	12	18,8 %
<b>Bis 5-mal</b>	11	17,2 %
<b>Mehr als 5-mal</b>	11	17,2 %
<b>Gesamt</b>	64	100,0 %

Gegen Ende des Fragebogens wurde erfragt, wie häufig die Patienten in den letzten 4 Monaten den Arzt aufgesucht hatten. Insgesamt gaben 18 Patienten an, in den letzten 4 Monaten keinen Arzt konsultiert zu haben. 24 Patienten hingegen gaben an, 1- oder 2-mal beim Arzt gewesen zu sein und 22 Patienten gaben an, bis zu 5-mal oder sogar mehr als 5-mal beim Arzt gewesen zu sein.



**Abbildung 9.:** Anzahl der Arztbesuche in Relation zum Einnahmeverhalten

Dargestellt wird das Verhältnis der Arztbesuche in Betracht auf die Einnahme von NSAR. Links der Abbildung sind die Patienten dargestellt, welche seltener oder gar nicht den Arzt aufgesucht hatten. Diese gaben vermehrt an seltener oder gar keine NSAR eingenommen zu haben (dunkelrot gekennzeichnet). Rechts der Abbildung sind die Teilnehmer dargestellt, welche häufiger zum Arzt gehen. Hier wurde im Vergleich auch eine häufigere NSAR Einnahme angegeben (orange gekennzeichnet).

In der Abbildung 9 wurde die Häufigkeit der Arztbesuche mit dem Einnahmeverhalten untersucht. Anhand der Abbildung wird schnell deutlich, dass Patienten, welche seltener ärztlich untersucht wurden, auch seltener NSAR eingenommen haben. So haben 11 Patienten angegeben, dass innerhalb 4 Monate kein Arztbesuch stattgefunden hat und seit der Expositionstestung kein NSAR eingenommen wurde. Sieben weitere Patienten, bei denen kein Arztbesuch notwendig war, haben zwischenzeitlich wieder ein NSAR eingenommen. Teilnehmer mit mehreren Arztbesuchen gaben häufiger an, bereits wieder ein NSAR eingenommen zu haben.

**Tabelle 11.:** Chi-Quadrat Test bezüglich der Anzahl der Arztbesuche in Relation zum Einnahmeverhalten

	<b>Chi-Quadrat Test</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Pearson- Chi- Quadrat</b>	17,83	< 0,001

Zur Signifikanztestung wurde ein Chi-Quadrat Test durchgeführt.

Es ergibt sich ein p-Wert von 0,001 der damit unter dem festgelegten Signifikanzniveau von 5 % liegt. Der Chi-Quadrat Test ist daher signifikant und die Nullhypothese wird abgelehnt. Dies bedeutet, dass die Anzahl der Arztbesuche mit dem Einnahmeverhalten der Patienten korreliert.

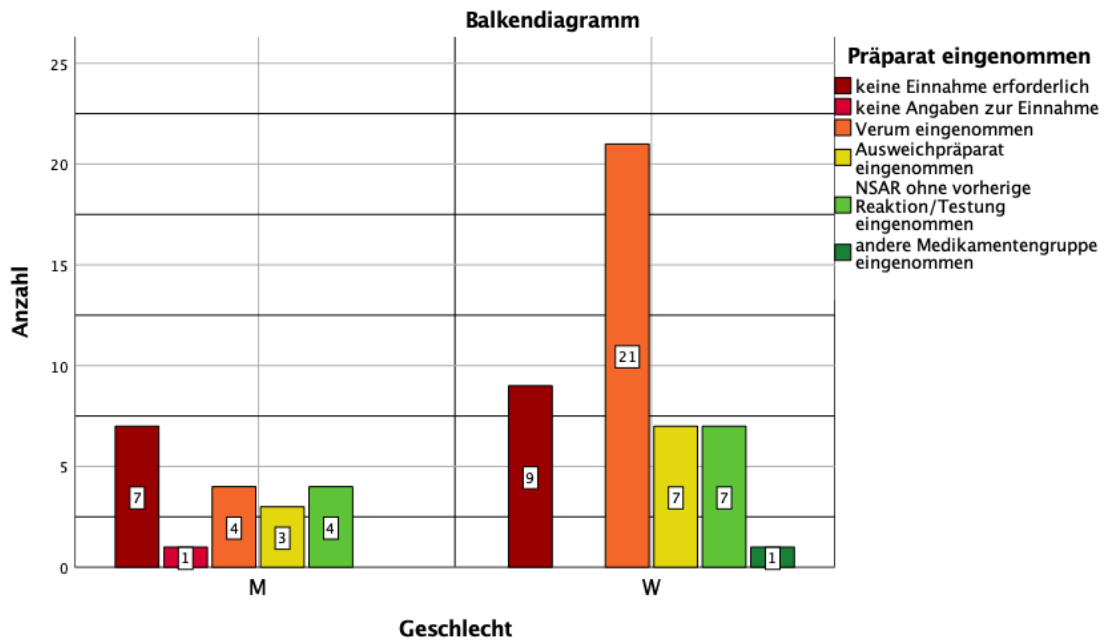
### 3.3.3 Wiederholte Einnahme von NSAR nach Testung

Der wichtigste Aspekt der Studie war die Einschätzung des aktuellen Einnahmeverhaltens von NSAR sowie den möglichen Verzicht auf NSAR oder die Einnahme alternativer Präparate. In den Fokus rücken dabei vor allem die Patienten, bei denen eine Einnahme von NSAR nach der allergologischen Testung wiederholt notwendig war. Von 64 Patienten gaben 48 Patienten an, wiederholt NSAR nach der Testung eingenommen zu haben. Hier war es den Patienten im Fragebogen möglich, mittels einer offenen Frage anzugeben, welches NSAR sie nach der allergologischen Testung eingenommen hatten. Durch die Angaben des Präparats im Freitext konnte später über den Allergiepass das bei dem Patienten ausgelöste Präparat (Verum) sowie die getesteten NSAR ausfindig gemacht werden und verglichen werden. Mit diesen Informationen konnte die Patientenkohorte in Gruppen unterteilt werden.

Herausgearbeitet werden konnte dabei eine Patientengruppe, bei der keine wiederholte Einnahme erforderlich war. Weiter konnte eine Gruppe gebildet werden, welche dasselbe Präparat (Verum) eingenommen hatte, dass vor der Testung eine Reaktion auslöste. Daneben gab es eine Gruppe von Patienten, welche nicht das Verum eingenommen hatten, sondern ein Präparat, welches bei der allergologischen Testung als verträglich getestet wurde sowie solche Patientengruppe, die ein NSAR eingenommen hatten, welches weder in der Anamnese noch in der Testung vorkam. Im Übrigen gab es Teilnehmer, die Angaben, ein Medikament eingenommen zu haben, welches nicht zu der Gruppe der NSAR gezählt wird. In der Tabelle 10 wurde dieses Einnahmeverhalten dargestellt.

**Tabelle 12.:** Einnahmeverhalten bezüglich NSAR nach der Expositionstestung

Einnahmeverhalten nach Expositionstestung							
Keine Einnahme		Einnahme erforderlich					
	Keine Einnahme erforderlich	Keine Angaben zur Einnahme	Verum mit vorheriger Reaktion/ Testung	Ausweichpräparat als verträglich getestetes NSAR	NSAR ohne vorherige Testung/ Reaktion	Andere Medikamentengruppe	Gesamt
<b>Männer</b>	7	1	4	3	4	0	19
	10,9%	1,6%	6,3%	4,7%	6,3%	0,0%	29,7%
<b>Frauen</b>	9	0	21	7	7	1	45
	14,1%	0,0%	32,8%	10,9%	10,9%	1,6%	70,3%
<b>Gesamt</b>	16	1	25	10	11	1	64



**Abbildung 10.:** Einnahmeverhalten von NSAR nach Expositionstestung

Die Abbildung veranschaulicht das Einnahmeverhalten von Männern und Frauen nach der Expositionstestung. Links wird das Einnahmeverhalten der männlichen Teilnehmer und rechts das Einnahmeverhalten der weiblichen Teilnehmer veranschaulicht. Dabei wird deutlich, dass ein Großteil der Frauen das Verum wiederholt eingenommen hatte. Weniger Teilnehmer hingegen griffen zu Ausweichpräparaten oder nicht zuvor getesteten Präparaten.

Von den 48 Patienten, bei denen eine Einnahme erforderlich war, gaben 25 Patienten an, wissentlich oder unwissentlich wieder ein NSAR eingenommen zu haben, welches vor der Testung eine Reaktion ausgelöst haben soll und anschließend in der stationären Testung als verträglich getestet wurde. Dies entspricht 52,1 % der Patienten und somit der Mehrheit der Teilnehmer. Diese Teilnehmer wurden der Gruppe „Einnahme von einem Verum“ zugeordnet. Von den 25 Patienten, welche das Verum wieder eingenommen hatten, sind 21 Patienten weiblich und 4 Patienten männlich.

Weitere 10 Patienten gaben an, im Verlauf ein NSAR eingenommen zu haben, welches zuvor keine Reaktion ausgelöst hatte und in der stationären Testung als verträglich getestet wurde. Dies entspricht 20,8 % von dem gesamten Patientenkollektiv, bei welchem eine Einnahme erforderlich war. Die Gruppe wurde mit der Einnahme von „Ausweichpräparaten“ gekennzeichnet.

Von den restlichen Patienten, welche angaben, dass eine Einnahme erforderlich gewesen sei, nahmen 11 Patienten ein NSAR ein, welches nicht in der stationären Testung als verträglich getestet wurde. Zudem hatte dieses NSAR ebenso zuvor keine Reaktion ausgelöst. Diese Patienten entsprechen 22,9 % von dem Patientenkollektiv.

Bei einem Patienten, welcher angab, dass eine Einnahme erforderlich sei, fehlten weitere Angaben, um ihn eine der bereits oben genannten Gruppen zuzuordnen. Dieser Patient wurde der Gruppe „keine Angaben zur Einnahme“ zugeordnet.

Bei einer Patientin konnte anhand der Angaben festgestellt werden, dass das angegebene Medikament nicht zu der Gruppe der NSAR zählt und konnte deshalb ebenso nicht zu den genannten Gruppen zugeordnet werden. Diese Patientin wurde der Gruppe „andere Medikamentengruppe eingenommen“ zugeordnet. Bei insgesamt 16 Patienten war zum Zeitpunkt der Umfrage noch keine Einnahme von NSAR erforderlich gewesen.

#### 3.3.4 Nebenwirkung/Reaktion nach wiederholter NSAR Einnahme

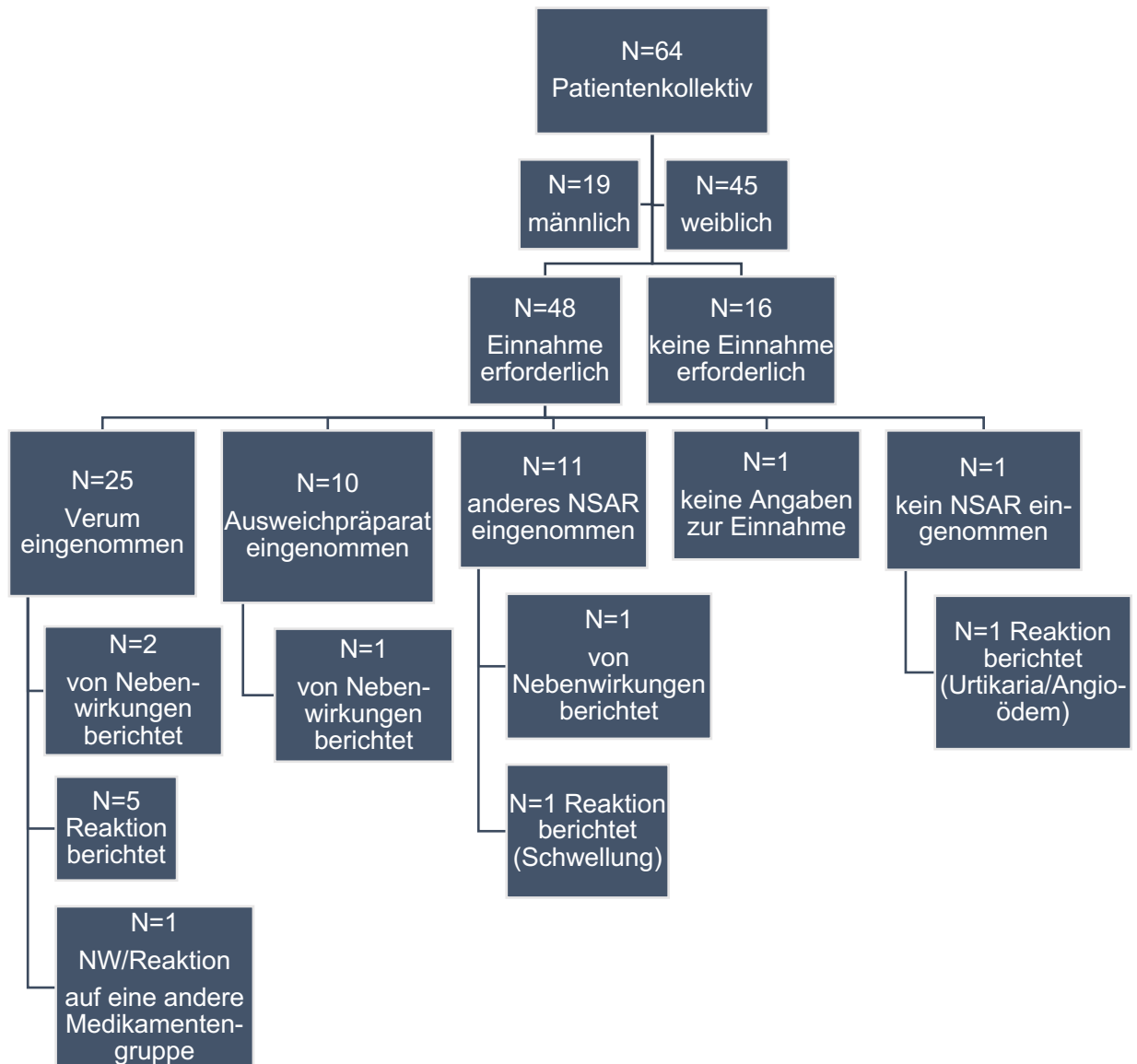
Ist eine Einnahme von NSAR nach der Testung wiederholt erforderlich gewesen, konnten die Patienten in der Umfrage angeben, ob nach der Einnahme eine Nebenwirkung oder Reaktion aufgetreten ist. In der Abbildung 11 und 12 sowie Tabelle 13 wurden die Angaben der Patienten dargestellt. Von den 25 Patienten, die angegeben haben, das Verum wieder eingenommen zu haben, hatten 2 Patienten eine Nebenwirkung angegeben. Hier wurden vor allem gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe und Sodbrennen) angegeben. 5 von den 25 Patienten gaben an, nach der Einnahme von dem Verum wiederholt eine Reaktion gehabt zu haben. Im Freitext wurde von den Patienten die Reaktion mit dem Auftreten einer Urtikaria und einem Angioödem sowie einem Hautausschlag und einer allergischen Reaktion beschrieben. Ein weiterer Patient, welcher nach der Testung das Verum wiederholt eingenommen hatte, gab ebenso eine Reaktion an. Das für die Reaktion ursächliche notierte Medikament entsprach hier jedoch nicht dem Verum und fiel daher nicht unter die Gruppe der NSAR. Somit wurde dieser

Fall einer separaten Kategorie zugeordnet. Von den 10 Patienten, welche angegeben, ein Ausweichpräparat eingenommen zu haben, gab ein Patient an, dass eine Nebenwirkung aufgetreten sei. Von den 11 Patienten, welche ein anderes NSAR eingenommen haben, berichtete jeweils ein Patient von dem Auftreten einer Nebenwirkung und ein Patient von dem Auftreten einer Reaktion in Form einer Schwellung. Eine Erläuterung der Reaktion oder Nebenwirkungen erfolgte hier jedoch nicht weiter.

Ein weiterer Patient gab nach der Einnahme eines NSAR das Auftreten einer Urtikaria und Angioödems an. Das im Fragebogen angegebene Medikament ist jedoch nicht unter den NSAR gelistet und somit für unsere Studie nicht relevant.

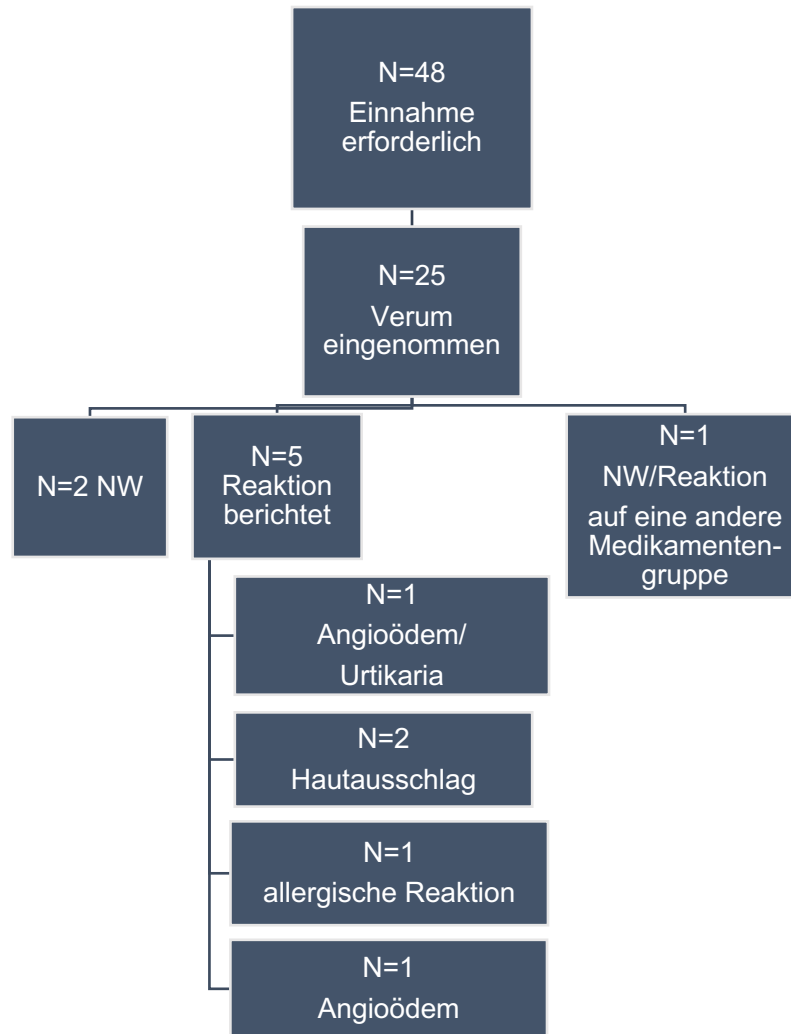
Insgesamt gaben somit 7 Patienten eine Reaktion an. 4 Patienten hingegen gaben eine Nebenwirkung an. Die Erläuterung bezüglich der Reaktionen wurde in Abbildung 12 veranschaulicht.





**Abbildung 11.: Präparat Einnahme nach Testung**

Veranschaulichung der NSAR Einnahme in Zusammenhang mit dem wdhl. Auftreten einer Reaktion/Nebenwirkung nach bereits erfolgter allergologischer Testung. Hierbei wurde in insgesamt 11 Fällen ein Zwischenfall beschrieben, wobei 4 passend zu einer Nebenwirkung und 7 passend zu einer allergischen Reaktion sind.



### Abbildung 12.: Reaktion auf NSAR

In der Abbildung wurden die Patienten dargestellt, welche wiederholt das Verum eingenommen hatten und Angaben daraufhin eine Reaktion/NW erlebt zu haben. Von 8 beschriebenen NW/Reaktionen, konnten 5 Zwischenfälle als tatsächliche allergische Reaktion kategorisiert werden. Zwei weitere Angaben konnten einer Nebenwirkung zugeordnet werden und die Angaben der letzten Person waren rückblickend nicht auf ein NSAR bezogen.

In der Abbildung 12 wurden die Angaben bezüglich der Reaktionen auf NSAR veranschaulicht. Von den 5 Patienten, welche unter der Verum Einnahme eine Reaktion berichteten, gab eine Person das Auftreten eines Angioödems mit Urtikaria sowie eine weitere das Auftreten eines Angioödems an. Weitere zwei

Personen berichteten unter der Einnahme von dem Auftreten eines Hautausschlages. Zusätzliche Angaben außer dem Schlagwort „Hautausschlag“ wurden hier nicht gemacht.

Zudem gab ein Patient nach der Einnahme eines NSAR eine „allergische Reaktion“ an. Hier fehlte ebenso eine Erläuterung der Reaktion.

Insgesamt ist bei den letzten drei Patienten somit eine Zuordnung kritisch zu beurteilen. Ob hier tatsächlich eine Reaktion unter der NSAR Einnahme stattfand, ist somit fraglich.

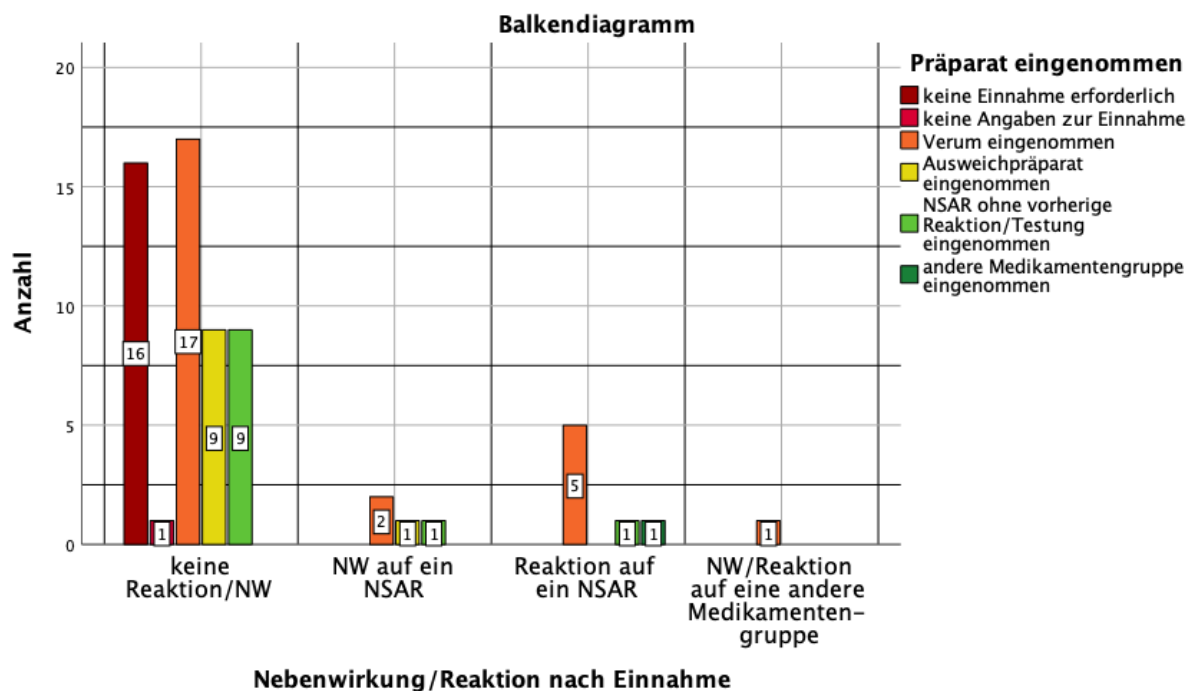
**Tabelle 13.:** Nebenwirkung/Reaktion auf ein NSAR nach Expositionstestung

Nebenwirkung/Reaktion auf ein NSAR nach Expositionstestung							
Einnahme erforderlich							
	Keine Einnahme	Keine Angaben zur Einnahme	Verum mit vorheriger Reaktion/ Testung	Ausweichpräparat als verträglich getestetes NSAR	NSAR ohne vorherige Testung/ Reaktion	Andere Medikamente	Gesamt
Keine NW/ Reaktion auf NSAR	16	1	17	9	9	0	52
	25,0%	1,6%	26,5%	14,1%	14,1%	0,0%	81,2%
NW auf NSAR	0	0	2	1	1	0	4
	0,0%	0,0%	3,1%	1,6%	1,6%	0,0%	6,3%
Reaktion auf NSAR	0	0	5	0	1	1	7
	0,0%	0,0%	7,8%	0,0%	1,6%	1,6%	11,0%
NW/Reaktion auf eine andere Medikamenten-gruppe	0	0	1	0	0	0	1
	0,0%	0,0%	1,6%	0,0%	0,0%	0,0%	1,6%
Gesamt	16	1	25	10	11	1	64
	25,0%	1,6%	39,0%	15,6%	17,2%	1,6%	100,0%

In Tabelle 13 sowie Abbildung 12 und 13 wurden die Angaben nochmals bildlich dargestellt. Von insgesamt 25 Teilnehmer, welche wiederholt das Verum nach der Testung eingenommen hatten, gaben 17 der Patienten an, keine Reaktion oder Nebenwirkung gehabt zu haben. Dagegen gaben 2 eine Nebenwirkung an, wobei die Mehrheit gastrointestinale Beschwerden zeigten. Zwei Patienten gaben eine Reaktion in Form einer Urtikaria und einem Angioödem an. Weitere drei Patienten gaben ein Hautausschlag sowie eine allergische Reaktion an. Zusätzliche Angaben zur weiteren Einordnung fehlten.

Insgesamt gaben 10 Patienten an, ein Ausweichpräparat, also ein als verträglich getestetes NSAR eingenommen zu haben. Davon gab eine Person eine Nebenwirkung an. Weitere 11 Personen gaben an, ein anderes NSAR, welches nicht vorher getestet und auch keine Reaktion ausgelöst hatte, eingenommen zu haben. Hier von kam es jeweils ein Mal zu einer Reaktion und ein Mal wurde eine Nebenwirkung unter der Einnahme angegeben. Die Reaktionen unter dem NSAR ohne vorherige Testung und Reaktion wurden von den Patienten in dem Fragebogen mit einer Schwellung erläutert. Ein weiterer Proband gab an, ein Medikament eingenommen zu haben, welches nicht unter die Gruppe der NSAR fällt. Hier wurde ebenso eine Reaktion in Form einer Urtikaria mit Angioödem berichtet.

Somit war es möglich, anhand von dem Freitext eine tatsächlich stattgefundene Reaktion von einer Nebenwirkung zu differenzieren.



**Abbildung 13.:** Nebenwirkung/Reaktion nach Einnahme eines NSAR nach Expositionstestung

Dargestellt wurde das Patientenkollektiv in Betracht auf die Einnahme von NSAR in Relation mit dem wdhL. Auftreten einer NW/Reaktion, nach erfolgter allergologischer Testung. In der Abbildung links sind die Teilnehmer dargestellt, welche ein NSAR eingenommen hatten, ohne dass eine NW/Reaktion aufgetreten ist. Rechts der Abbildung wurden die 12 Teilnehmer dargestellt, welche eine NW/Reaktion unter einer NSAR Einnahme angaben.

Die Abbildung 13 zeigt, dass die meisten Angaben der Patienten als eine Nebenwirkung ausgewertet werden konnten. Nur bei insgesamt 4 Patienten wurde eine Reaktion mit Urtikaria und Angioödem angegeben, die mit einer Intoleranz Reaktion am ehesten vereinbar sind. Bei einem von den vier Patienten handelte es sich bei der Einnahme nicht um ein NSAR. Zwei von den vier Patienten gaben an, das Verum eingenommen zu haben und ein Patient von den vier Patienten nahm ein von der Expositionstestung unabhängiges NSAR ein. Demnach haben nur zwei Patienten, welche das als verträglich getestete NSAR eingenommen hatten, wieder eine Reaktion berichtet. Die Patienten, welche von dem Auftreten einer allergischen Reaktion oder dem Auftreten eines Hautausschlags berichtet

hatten, wurde zwar der Reaktionsgruppe zugeordnet, fallen aber bei näherer Betrachtung mit Frage einer wiederholten Intoleranz Reaktion heraus.

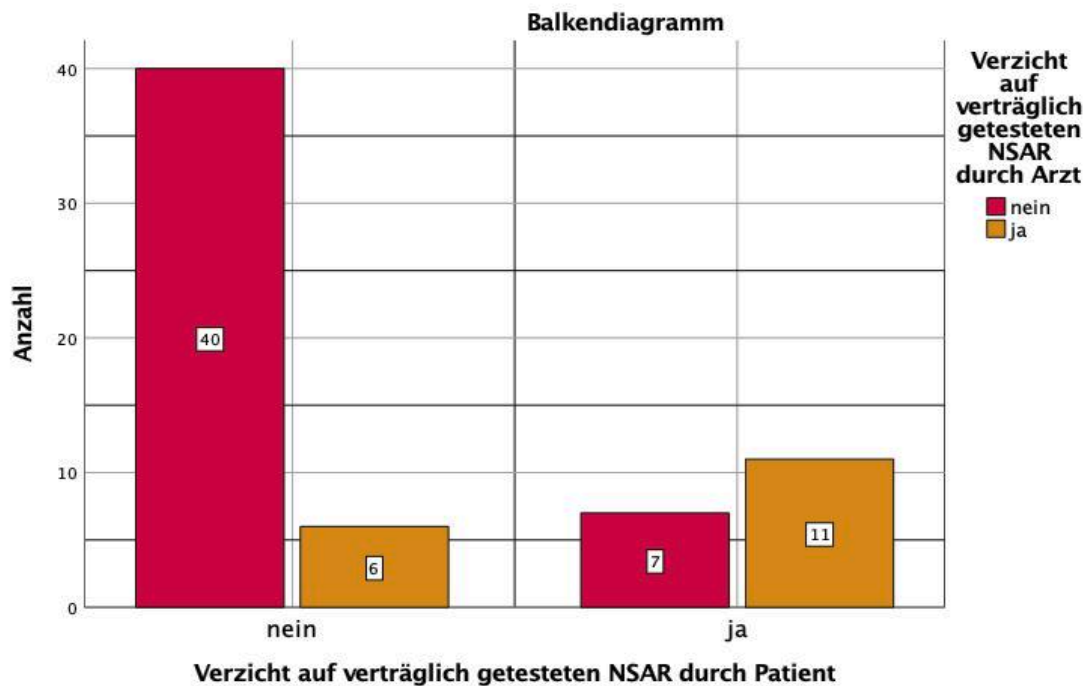
### 3.3.5 Verzicht auf NSAR trotz Testung

Im Fragebogen hatten die Patienten die Möglichkeit, Angaben über einen möglichen Verzicht zu machen. Hierbei wurde zwischen einem Verzicht vom Arzt und dem Verzicht durch den Patienten selbst unterschieden. Häufig gaben Patienten an, dass sowohl der behandelnde Arzt als auch der Patient aus Vorsicht auf eine weitere NSAR Einnahme verzichtet hätten. Manchmal wurde auch nur ein einseitiger Verzicht von dem Arzt oder dem Patienten angegeben. Insgesamt wurde 11-mal ein Verzicht durch den Arzt und den Patienten angegeben. In 7 Fällen gab der Befragte an, auf die als verträglich getesteten NSAR zu verzichten, obwohl der behandelnde Arzt nicht darauf verzichtet hätte. Des Weiteren gaben 6 Patienten an, dass ihr Arzt auf die Verordnung der als verträglich getesteten NSAR verzichten würde, obwohl die Patienten selbst keinen Verzicht in Betracht ziehen. 40 Patienten hingegen gaben an, dass weder sie selbst noch der behandelnde Arzt auf die verträglich getesteten Schmerzmittel verzichten würden.

**Tabelle 14.:** Verzicht auf NSAR durch Patienten/Arzt

Verzicht auf NSAR durch Arzt/Patient				
		Verzicht durch den Patienten		Gesamt
		<i>Nein</i>	<i>Ja</i>	
Verzicht durch den Arzt	<i>Nein</i>	40	7	47
		62,5%	10,9%	73,4%
	<i>Ja</i>	6	11	17
		9,4%	17,2%	26,6%
Gesamt		46	18	64
		71,9%	28,1%	100,0%

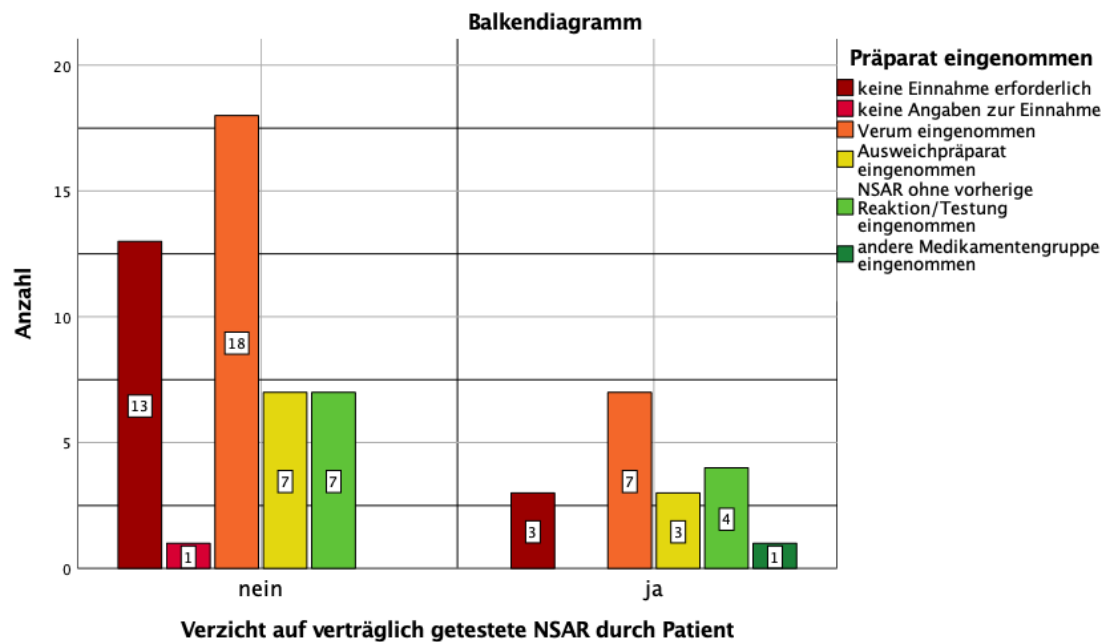




**Abbildung 14.:** Verzicht durch den Arzt/ Patienten

Veranschaulicht wurde der Verzicht auf NSAR durch den Arzt und Patienten. Links der Abbildung sind 46 Patienten dargestellt, welche Angaben nicht auf die Einnahme von NSAR zu verzichten, davon gaben 40 an, dass ihr Arzt auch nicht auf die Verabreichung von NSAR verzichtet (dunkelrot gekennzeichnet). In der Abbildung rechts sind 18 Teilnehmer, dargestellt welche Angaben weiterhin auf die Einnahme von NSAR zu verzichten, 11 davon beschreiben auch einen Verzicht durch den Arzt (orange gekennzeichnet).

Anhand der Abbildung 14 und der Tabelle 14 konnte der Verzicht durch Patienten und Arzt nochmals bildlich dargestellt werden. Somit gaben 62,5 % von dem Patientenkollektiv an, nicht auf die Einnahme von NSAR weiter zu verzichten. Demgegenüber würden 17,2 % der Patienten weiterhin auf die Einnahme von NSAR verzichten.



**Abbildung 15.:** Verzicht durch den Patienten in Korrelation zur tatsächlichen Einnahme

In dieser Abbildung wurde der tatsächliche Verzicht der Patienten auf NSAR geprüft. Links der Darstellung sind die Probanden dargestellt, welche keinen Verzicht angaben. Davon nahmen 18 Teilnehmer das Verum wiederholt ein (orange gekennzeichnet). Rechts der Darstellung wurden die Patienten aufgezeigt, welche einen Verzicht angaben, ein NSAR jedoch bewusst oder unbewusst eingenommen wurde. Somit haben 7 Probanden, welche einen Verzicht auf NSAR angaben, tatsächlich das Verum eingenommen (orange gekennzeichnet)

Trotz der Angabe von einem Verzicht vonseiten der Patienten konnte bei 7 Patientinnen anhand der Angaben über eine wiederholte Einnahme sowie durch die Zweitschrift des Allergiepasses festgestellt werden, dass das Verum nach der Expositionstestung wiederholt eingenommen wurde. Weitere 3 Patienten gaben einen Verzicht an, obwohl eine Einnahme von NSAR nach der Testung noch nicht notwendig gewesen sei. Von weiteren 8 Patienten, die Angaben auf die Einnahme von NSAR zu verzichten, nahmen 3 Patienten ein als verträglich getestetes NSAR und 4 Patienten ein nicht in der Expositionstestung getestetes NSAR ein. Ein weiterer Patient gab die Einnahme eines Medikaments an, welches nicht zu der Gruppe der NSAR gehört.

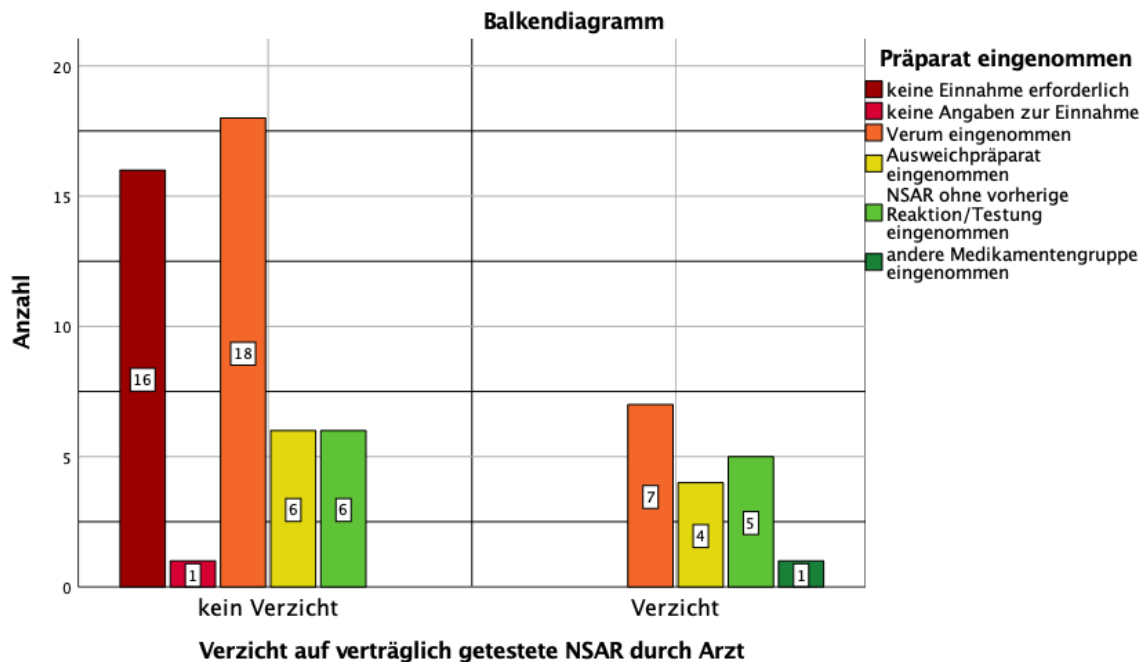
Somit konnte festgestellt werden, dass bei insgesamt 10 Patienten, die Angabe über einen Verzicht, nicht mit der tatsächlichen Einnahme übereinstimmte. Inso- weit wurde hier entweder wiederholt das Verum oder ein Ausweichpräparat wis- sentlich oder unwissentlich eingenommen.

**Tabelle 15.:** Chi-Quadrat Test bezüglich des Verzichtes durch den Patienten in Zusammenhang mit dem Einnahmeverhalten

	<b>Chi-Quadrat Test</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Pearson- Chi- Quadrat</b>	4,03	< 0,545

Zur Signifikanztestung wurde ein Chi-Quadrat Test durchgeführt.

Es ergibt sich ein p-Wert von 0,545 der damit über dem festgelegten Signifikanz- niveau von 5 % liegt. Der Chi-Quadrat Test ist daher nicht signifikant und die Nullhypothese wird beibehalten. Dies bedeutet, dass der Verzicht durch den Pa- tienten keinen signifikanten Einfluss auf die tatsächliche NSAR Einnahme hatte.



**Abbildung 16.:** Verzicht durch den Arzt in Korrelation zur tatsächlichen Einnahme

In dieser Abbildung wurde der Verzicht durch den Arzt in Korrelation mit dem Einnahmeverhalten dargestellt. Rechts der Abbildung wurde dargestellt, dass trotz Verzicht des Arztes 16 Probanden wdhl. NSAR einnahmen. 7 von den Patienten nahmen sogar das Verum wieder ein (orange gekennzeichnet).

In der Abbildung 16 wurde der Verzicht durch den Arzt in Korrelation mit dem Einnahmeverhalten der Patienten dargestellt.

Bei weiteren 2 Patienten, welche angegeben haben, dass ihr Arzt auf die Verordnung der als verträglich getesteten NSAR verzichten würde, konnte festgestellt werden, dass ein als verträglich getestetes NSAR und ein von der Testung unabhängiges NSAR, eingenommen wurde. In den restlichen Fällen waren die Angaben bezüglich des Verzichtes von Seiten des Arztes und vonseiten des Patienten stimmig. Hier ist jedoch zu beachten, dass es sich um eine reine subjektive Antwort des Patienten handelt. Ob ein tatsächlicher Verzicht von seitens des Arztes besteht, ist hier ebenso kritisch zu betrachten.

**Tabelle 16.:** Chi-Quadrat Test bezüglich des Verzichtes durch den Arzt in Zusammenhang mit dem Einnahmeverhalten

	<b>Chi-Quadrat Test</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Pearson- Chi- Quadrat</b>	11,88	< 0,036

Zur Signifikanztestung wurde ein Chi-Quadrat Test durchgeführt.

Es ergibt sich ein p-Wert von 0,036 der damit unter dem festgelegten Signifikanzniveau von 5 % liegt. Der Chi-Quadrat Test ist daher signifikant und die Nullhypothese wird abgelehnt. Dies bedeutet, dass das Einnahmeverhalten der Patienten von dem Verzicht des behandelnden Arztes abhängig ist.

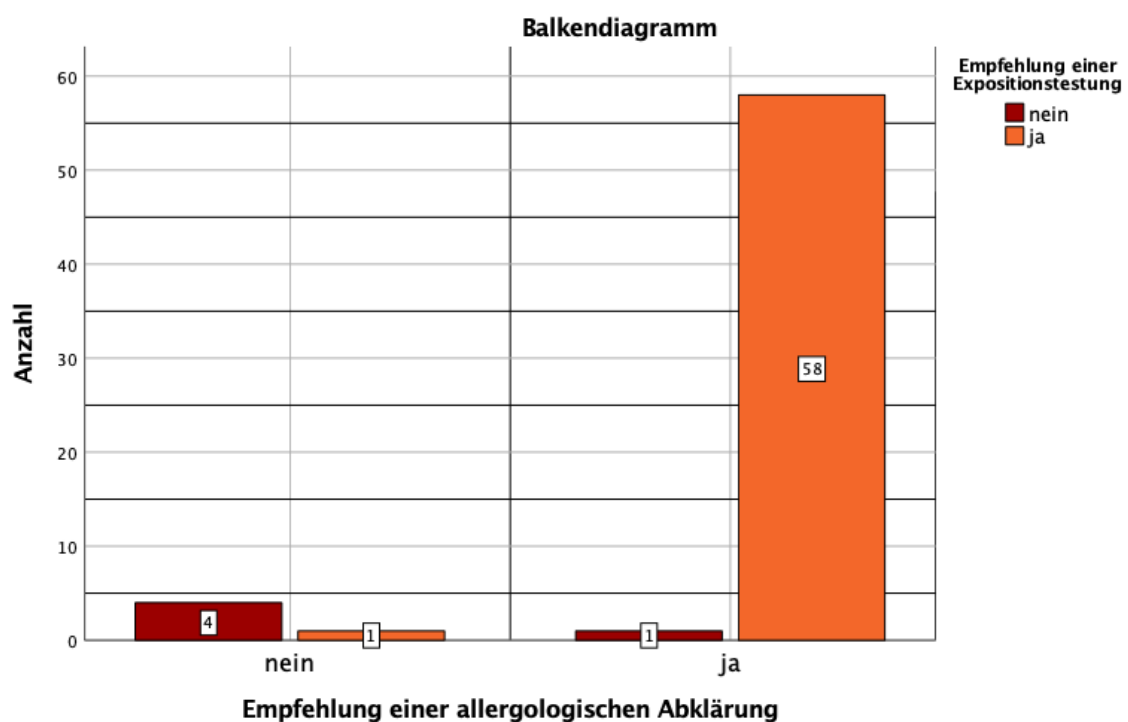
### 3.4 Empfehlung einer Analgetika Testung

**Tabelle 17.:** Empfehlung einer allergologischen Abklärung/Expositionstestung

Empfehlung einer allergologischen Abklärung/Expositionstestung				
		Empfehlung der Expositionstestung		Gesamt
		<i>Nein</i>	<i>Ja</i>	
Empfehlung einer allergologischen Abklärung	<i>Nein</i>	4	1	5
		6,2%	1,6%	7,8%
	<i>Ja</i>	1	58	59
		1,6%	90,6%	92,2%
Gesamt		5	59	64
		7,8%	92,2%	100,0%

Von insgesamt 64 Patienten würden 90,6 % eine allergologische Abklärung bei Verdacht auf eine Arzneimittelallergie sowie eine Expositionstestung weiterempfehlen. Eine häufige Begründung für die Weiterempfehlung, war die damit verbundene Sicherheit und Klarheit gegenüber der als verträglich getesteten Schmerzmittel. Hier wurde häufig das Argument genannt, dass durch die allergologische Abklärung eine weitere schwere allergische Reaktion verhindert werden könnte.

6,3 % der Patienten hingegen gaben an, keine allergologische Testung weiter zu empfehlen. Die Patienten, welche die allergologische Abklärung als nicht sinnvoll oder empfehlenswert empfanden, gaben als häufigste Begründung eine weiterhin bestehende Unsicherheit an. Diese wurde vor allem durch die fortbestehende Unklarheit begründet, welche nach einer Testung weiterhin bestehe, da keine Ursache beziehungsweise kein Medikament als Auslöser für die ursprüngliche Reaktion gefunden worden ist.



**Abbildung 17.:** Empfehlung einer allergologischen Abklärung/  
Expositionstestung

Hier wurde die Weiterempfehlung einer allergologischen Abklärung sowie Expositionstestung veranschaulicht. Dabei gaben 58 der Patienten an beide Testungen weiterzuempfehlen.

In Abbildung 17 wurden die Angaben der Patienten bezüglich einer Empfehlung einer allergologischen Testung bildlich dargestellt. 58 Patienten (90,9 %) würden eine Testung und Expositionstestung weiterempfehlen. Nur 4 von 64 Patienten

gaben an, die Testung nicht weiter zu empfehlen. Ein Patient gab an, nur die Hauttestung weiter empfehlen zu können und würde von einer Expositionstestung abraten. Ein anderer Patient würde nur die Expositionstestung ohne vorherige Hauttestung empfehlen, was medizinisch nicht umsetzbar ist.



## 4 Diskussion

Ziel der Studie ist es zu überprüfen, ob der Ausschluss einer Unverträglichkeit zu einer erneuten Einnahme eines ehemals angeschuldigten Präparates führt. Im Mittelpunkt der Arbeit stehen Patienten mit Analgetikaintoleranz und die Beantwortung der Frage, ob diese weiterhin auf die Einnahme von NSAR verzichten oder ob durch die Testung das Vertrauen bezüglich der Einnahme von Analgetika zurückgewonnen werden konnte. Hier obliegt das Einnahmeverhalten dem Patienten, da die meisten Analgetika rezeptfrei erworben werden können. Darüber hinaus wurde untersucht, was die konkreten Beweggründe für einen andauernden Verzicht sind und ob die Teilnehmer eine allergologische Testung nach wie vor für sinnvoll erachten. Hierdurch wurde der Nutzen der Diagnostik und deren Relevanz im klinischen Alltag beleuchtet.

Letztendlich konnte in der Arbeit demonstriert werden, dass die Mehrheit der Patienten, bei denen eine Einnahme wiederholt notwendig war, wissentlich oder unwissentlich das ehemals angeschuldigte Präparat wieder eingenommen hatten. Zudem konnte über die Abfrage deutlich gemacht werden, dass die große Mehrheit eine allergologische Abklärung bei Verdacht auf eine Arzneimittelallergie inklusive der stationären Expositionstestung weiterempfehlen würden. Dennoch wurde bei einigen Patienten und behandelnden Ärzten trotz vertragener Expositionstestung ein weiterer Verzicht beobachtet. Ferner fiel der Rücklauf an versendeten Fragebögen der Studie gering aus. Die möglichen Ursachen hierfür werden im Anschluss anhand der aktuellen Literatur eingeordnet.

Im Rahmen der durchgeführten Studie wurden Patienten kontaktiert, bei denen die Testung schon mehrere Jahre zurücklag, um so die Möglichkeit einer erforderlichen NSAR Einnahme zu erhöhen. Während der Selektion des Patientenkollektivs fiel auf, dass deutlich mehr Frauen angeschrieben wurden. Ursächlich hierfür könnten zum einen die seltenere ärztliche Vorstellung von Männern und damit verbundenen allergologischen Abklärung sein. Zum anderen wird beim

weiblichen Geschlecht das Auftreten eines Angioödem sowie einer Urtikaria häufiger beschrieben, sodass der Verdacht einer Idiosynkrasie im Vergleich zu Männern tendenziell häufiger besteht (Scherber Laura, 2019).

In der Literaturrecherche wurde bei Frauen zudem ein erhöhtes Einnahmeverhalten in Bezug auf NSAR im Vergleich zu Männern festgestellt (Angeletti et al., 2020). Somit spiegelte die Patientenstichprobe den derzeitigen Wissenstand über die Geschlechterverteilung im Rahmen der AI wider.

In der weiteren Datenauswertung fiel auf, dass ein großer Teil der Patienten nicht an der Studie teilgenommen hat. Hierfür konnten mehrere Ursachen herausgearbeitet werden.

Um die Chance einer möglichen Einnahme zu erhöhen, wurde bei der Selektion darauf geachtet, dass die Testung mehrere Jahre vor der Befragung lag. Hierdurch wurde die Wahrscheinlichkeit einer Einnahme durch den zeitlichen Abstand zur Testung erhöht. In der späteren Auswertung wurde jedoch deutlich, dass der zeitliche Abstand zur Testung das spätere Einnahmeverhalten nicht signifikant beeinflusste. Hinzu kommt, dass der lange zeitliche Abstand der Befragung zur eigentlichen Expositionstestung ein zusätzlicher Grund für das reduzierte Interesse und der damit verbundenen geringeren Teilnehmerzahl sein könnte.

Eine weitere mögliche Ursache für die niedrige Rücklaufquote könnte das Format der Abfrage gewesen sein. Diesbezüglich wurden Optimierungsmöglichkeiten durch weitere Studien untersucht. So konnte in der Recherche festgestellt werden, dass bereits im Vorfeld einer Umfrage einige Faktoren für eine erfolgreiche Rücklaufquote von Bedeutung sein könnten. Hierzu kann der Vorabkontakt gehören, indem der Proband schon bereits vor Beginn der Studie telefonisch oder postalisch kontaktiert und auf die Studie aufmerksam gemacht wird (Mehta & Sivadas, 1995; Sinclair, O'Toole, Malawaraarachchi & Leder, 2012; Yammarino, Skinner & Childers, 1991). Dies kann eine Möglichkeit darstellen, die Rücklaufquote gegebenenfalls im Vorhinein positiv zu beeinflussen. Daneben ist es von Bedeutung, dass eine Umfrage interessant und für den Patienten verständlich gestaltet wird (Heberlein & Baumgartner, 1978; Roszkowski & Bean, 1990).

Zur Verständlichkeit wurden dementsprechend in der Umfrage überwiegend geschlossenen Fragen umgesetzt, welche meistens mit einem „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden konnten. Dennoch fiel in der Auswertung auf, dass die Fragen teilweise falsch verstanden worden sind oder missverständlich waren. In diesen Fällen wäre eine Nachfassaktion möglich gewesen, in der die Probanden noch mal um eine Überarbeitung ihrer Fragebögen gebeten werden, was aufgrund des anonymisierten Designs hier nicht möglich war (Green, 1996).

Positiv aufgefallen ist insbesondere, dass viele Punkte in der Umfrage beachtet wurden, was für eine gute Rücklaufquote ausschlaggebend ist. Hierzu zählt beispielsweise die Personalisierung des Fragebogens. Insoweit wurde jeder Teilnehmer/Patient mit einem persönlichen Brief angeschrieben, um so die Bedeutung seiner Teilnahme an der Studie hervorzuheben (Sinclair et al., 2012; Yammarino et al., 1991). Auch wurde hierzu ein Informationsblatt über den Absender (Hautklinik Tübingen) sowie über den Zweck der Studie beigefügt (Dillman, Singer, Clark & Treat, 1996; Fox, Crask & Kim, 1988). Ferner wurden die Teilnehmer über die Anonymität und Vertraulichkeit im Umgang mit ihrem personenbezogenen Daten informiert, wozu eine Datenschutzerklärung beigefügt wurde (Hippler, Meier & Schwarz, 1988).

Der hohe Anteil an Patienten, die nicht an der Studie teilnahmen, könnte demnach einerseits an dem langen zeitlichen Abstand der Befragung zur eigentlichen Expositionstestung und dem damit verbundenen reduzierten Interesse der Teilnehmer an der Studie liegen. Darüber hinaus hätte die Rücklaufquote über wenige Änderungen in der Umfrage eventuell profitiert. Andererseits wurde während der Auswertung der Fragebögen klar, dass ebenso das mangelnde Verständnis vonseiten der Patienten zur reduzierten Studienteilnahme beigetragen haben könnte. Diese Annahme wurde dadurch deutlich, dass das Vorhandensein eines Expositionspasses für viele Patienten im Nachhinein den Nachweis einer Allergie implizierte und vom Patienten als auch vom Arzt nach der Expositionstestung nicht richtig ausgewertet und angewendet wurde.

Ein ähnliches Verhalten konnte auch in weiteren Studien beobachtet werden.

In der Studie *“The value of skin testing for penicillin allergy in an inpatient population: analysis of the subsequent patient management”* wurde die Behandlung mit  $\beta$ -Laktam Antibiotika bei Patienten mit einer anamnestisch bestehende Penicillinallergie untersucht (Warrington, Lee & McPhillips, 2000). Bei jedem Patienten wurde zuvor ein Hauttest durchgeführt, welcher sich negativ zeigte (Warrington et al., 2000). Dennoch wurde bei etwa der Hälfte der untersuchten Patienten auf die Therapie mit  $\beta$ -Laktam Antibiotika trotz Indikation und negativer Hauttests verzichtet (Warrington et al., 2000). Zudem wurden 49 % der Patienten fälschlicherweise bei der Entlassung immer noch als Penicillin-Allergiker in der Akte gekennzeichnet (Warrington et al., 2000). Hierdurch wird deutlich, dass trotz erfolgter allergologischer Abklärung immer noch, sowohl aus Sicht des Patienten als auch vonseiten des ärztlichen Personals die gewonnene Erkenntnis nicht in die Praxis umgesetzt wurde. Ursächlich hierfür könnte das mangelnde Verständnis für eine allergologische Abklärung und den daraus entstehenden Dokumenten sowie eine weiterhin bestehende Vorsicht sein. Dadurch kommt die Frage auf, ob sich der zeitliche und finanzielle Aufwand bei einer allergologischen Testung überhaupt lohnt, wenn weiterhin ein Verzicht vonseiten der Ärzte und Patienten im Nachhinein einer allergologischen Testung festgestellt wird. Um dieses Verhalten in Zukunft zu vermeiden, könnte zur Verbesserung der Verständlichkeit eine einheitliche Form der Allergiepässe sinnvoll sein. Somit wird verhindert, dass jeder Allergiepass anders aufgebaut ist und Ärzte sowie ärztliches Personal in der Auswertung und Verständnis dieser geschult werden. Da aktuell jeder Arzt dazu berechtigt ist, einen Allergiepass anzufertigen, sind diese aktuell in ihrem Aufbau und Inhalt vollkommen unterschiedlich. Dies führt bei Patienten, ärztlichen Kollegen und medizinischen Personal zu einem unnötigen Verzicht, obwohl das notierte Medikament in der Situation eventuell angezeigt gewesen wäre. Hier könnten auch digitale Formate wie ein digitaler Allergiepass nützlich sein. Ebenso wäre das Erstellen einer internationalen Allergiepass-Vorlage ein guter Ansatz zur Verbesserung der Verständlichkeit. Gegebenenfalls ist auch das Ausstellen eines Expositionspasses mit vertragenen Substanzen irritierend, da hier kein Gebot des Verzichtes, sondern eine Freigabe von Substanzen formuliert wird, so

dass der Nutzen des Expositionspasses auch durch unsere Studie in Frage gestellt wird.

Durch die Studie wurde zugleich deutlich, dass das Vermeidungsverhalten vonseiten der Patienten auch durch die weiterhin bestehende Unsicherheit aufrechterhalten wird. Demnach wirft ein negatives Testergebnis nach erfolgter Expositionstestung bei den Patienten häufig mehr Fragen auf, als dass sie beantwortet wurden. Die Unsicherheit besteht vor allem darin, dass alle Teilnehmer zuvor nach der Einnahme von einem NSAR eine Reaktion erlebt hatten, die sich im Endeffekt nicht durch eine Medikamentenallergie oder Intoleranz erklären ließ. Häufig wurde die Frustration der Teilnehmer dadurch deutlich, dass die fehlende Erklärung für die ursprüngliche Reaktion bemängelt wurde. Diese Unsicherheit der Patienten zu minimieren, ist in der Praxis insofern erschwert, da der Arzt, welcher die Testung durchführt, die ursächliche Reaktion, welche den Verdacht auf eine Idiosynkrasie ausgelöst hatte, gar nicht miterlebt und somit nur aus der Anamnese des Patienten beurteilen kann. Somit kann der testende Arzt nach der erfolgten allergologischen Testung nur mutmaßen, dass eine andere Ursache für die damalige Reaktion möglich gewesen sein könnte. Ein genauer Auslöser ist retrospektiv jedoch nicht festzulegen und verleiht dem Patienten ein weiteres Misstrauen, welches bei manchen noch Ursache für den weiterhin bestehenden Verzicht sein kann.

Ferner konnte in dieser Arbeit festgestellt werden, dass Patienten noch Schwierigkeiten mit der Differenzierung zwischen einer Nebenwirkung und einer allergischen Reaktion haben. Dies wurde dadurch deutlich, dass die Teilnehmer eine wiederholte allergische Reaktion nach der Einnahme von NSAR angaben, jedoch die Erläuterung der Reaktion eher einer Nebenwirkung entsprach. Dadurch wurden häufig Symptome wie z. B. Sodbrennen, Übelkeit und gastrointestinale Beschwerden als allergische Reaktion fehlinterpretiert. Um dieser Fehlinterpretation von Symptomen entgegenzuwirken, ist auch hier eine ausführliche Aufklärung im Anschluss einer Provokationstestung notwendig. Somit sollten sich Patienten und die behandelnden Ärzte über gängige Nebenwirkungen von NSAR informieren und aufklären, um später einen unnötigen Verzicht zu vermeiden.

Unabhängig vom späteren Einnahmeverhalten konnte in dieser Arbeit festgestellt werden, dass die große Mehrheit der Studienteilnehmer eine allergologische Abklärung bei Verdacht auf eine Arzneimittelallergie sowie eine Expositionstestung weiterempfehlen würden. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit anderen Studien. Somit wurde der Nutzen einer allergologischen Testung sowie die Zufriedenheit der Patienten auch in weiteren Studien untersucht.

In der Studie *“Impact of an extended challenge on the effectiveness of beta-lactam hypersensitivity investigation”* wurde die Effektivität einer 7-tägigen mit einer 1-tägigen Expositionstestung verglichen sowie die Patientenzufriedenheit erfragt (Ratzon et al., 2016). Eingeschlossen wurden hier Patienten mit einer vorangegangenen Unverträglichkeitsreaktion gegenüber  $\beta$ -Laktam Antibiotika (Ratzon et al., 2016). Bei Patienten, welche eine 7-tägige allergologische Testung erhielten, war das Einnahmeverhalten im Vergleich zu den Patienten mit einer 1-tägigen Testung erhöht (Ratzon et al., 2016). Somit konnte in der Studie festgestellt werden, dass eine 7-tägige Testung und der damit verbundene erhöhte Aufwand das Einnahmeverhalten der Patienten im Anschluss beeinflusste (Ratzon et al., 2016). Dieses Design ist aber im Hinblick auf die DRG-Vergütung in Deutschland nicht umsetzbar. Im Anschluss wurden die Studienteilnehmer telefonisch kontaktiert, um ihre Zufriedenheit hinsichtlich der allergologischen Testung mittels eines Fragebogens abzuklären. Es stellte sich heraus, dass die Mehrheit der Patienten auch hier mit der allergologischen Testung sehr zufrieden war (Ratzon et al., 2016).

In Bezug auf unsere Studie lässt sich rückblickend sagen, dass eine allergologische Testung nach wie vor für den Patienten von großem Nutzen ist und hierdurch der Verzicht reduziert werden kann. Die Dauer und der damit erhöhte Aufwand einer allergologischen Testung kann zudem einen Einfluss auf das spätere Einnahmeverhalten haben. Eine vermeidliche Allergie zu widerlegen und ein normales Einnahmeverhalten bei einem Patienten wieder zu erreichen, bleibt somit mit einem großen zeitlichen Aufwand und individueller Betreuung verbunden. Nicht außer Betracht gelassen werden sollten die hiermit verbundenen Kosten. Umso aufwendiger und länger die allergologische Testung sich gestaltet, umso

kostspieliger entwickelt sich diese. Hier sollte ein gutes Mittelmaß zwischen Kosten und Effektivität herausgearbeitet werden. Dies könnte eine Grundlage für weitere Studien sein. Da in unserer Studie alle Teilnehmer einer 3-tägigen Expositionstestung unterzogen wurde, kann hier kein Rückschluss in Bezug auf den Zusammenhang der Testdauer mit dem Einnahmeverhalten geschlossen werden.

Um kostspielige stationäre Aufenthalte in Zukunft zu reduzieren, könnten ebenso In-vitro und In-vivo Test nützlich sein. Aufgrund des aktuellen Fehlens gut validierter In-vitro- und In-vivo-Tests ist die Durchführung einer Provokationstestung in den meisten Fällen noch der einzige Ansatz, um die Verträglichkeit zu überprüfen oder eine Überempfindlichkeit zu bestätigen (Blanca-Lopez, Soriano, Garcia-Martin, Canto & Blanca, 2019). Grundlage zukünftiger Forschung sollte demnach die Ausarbeitung von In-vitro- und In-vivo-Tests sein.

Zusammenfassend ist eine Provokationstestung in Bezug auf das spätere Einnahmeverhalten vor allem dann erfolgreich, wenn am Ende ein einfach strukturierter, gut leserlicher und verständlicher Expositionspass entsteht und der Patient über die Ergebnisse und der Anwendung des Passes geschult wird.

## 5 Zusammenfassung

Die vorgelegte Arbeit beschäftigt sich mit der Relevanz und Akzeptanz der Expositionstestung bei Analgetikaintoleranz, bei welcher Patienten in den Jahren 2012 bis einschließlich 2017 stationär allergologisch getestet wurden.

Bei diesen Probanden kam es im Vorfeld zu einer Reaktion auf NSAR, die sich bei der Hauttestung und oralen Provokation nicht bestätigen konnte. Im Anschluss an die Testung wurde ein Expositionspass mit den als verträglich getesteten NSAR ausgestellt. Um die Patienten kontaktieren zu können, wurden diese zunächst über den Datenordner mit den gespeicherten Expositionspässen über die Schlagwortsuche „kein Anhalt für eine Idiosynkrasie“ identifiziert. Anschließend wurden die Probanden im Rahmen eines Anschreibens kontaktiert, welches neben einer Umfrage und einer Einverständniserklärung einen frankierten Rückumschlags beinhaltet.

Die Umfrage befasste sich zu Beginn mit dem Allergiepass, welcher nach der allergologischen Testung in den Jahren 2012 bis 2017 ausgestellt wurde. Die weiteren Fragen ermitteln den präventiven Verzicht der Patienten und betreuenden Ärzte gegenüber Analgetika, welche in der Testung keine Reaktion zeigten. Zuletzt wurde erfragt, wie oft sich die Patienten in ärztlicher Behandlung befanden. Ferner wurden die Probanden noch über die Weiterempfehlung einer allergologischen Abklärung sowie deren subjektiven Nutzen befragt.

Das endgültige Patientenkollektiv schloss insgesamt 64 Patienten ein. Hiervon gaben 58 Patienten an, ihren Pass noch zu besitzen. Von den 58 Patienten, die noch einen Allergiepass besitzen, gaben 28 Personen an, den Allergiepass zwischenzeitlich eingesetzt und als hilfreich empfunden zu haben. Zudem konnte festgestellt werden, dass von den 64 Patienten 48 Patienten wiederholt ein NSAR nach der Testung eingenommen hatten. Von den 48 Patienten, bei denen eine



Einnahme erforderlich war, gaben 25 Patienten an, wieder ein als verträglich getestetes NSAR eingenommen zu haben, welches zuvor eine Reaktion ausgelöst hatte. Dies entspricht 52,1 % der Patienten und somit der Mehrheit der Teilnehmer. Weitere 10 Patienten gaben an, im Verlauf ein NSAR eingenommen zu haben, welches zuvor keine Reaktion ausgelöst hatte und in der stationären Testung als verträglich getestet wurde. Dies entspricht 20,8 % von dem gesamten Patientenkollektiv, bei welchem eine Einnahme erforderlich war. Von den restlichen Patienten, welche angaben, dass eine Einnahme erforderlich gewesen sei, nahmen 11 Patienten ein NSAR ein, welches nicht in der stationären Testung als verträglich getestet wurde. Diese Patienten entsprechen 22,9 % der Teilnehmer. Dies ließ darauf zurückschließen, dass ein Großteil der Patienten unwissentlich oder wissentlich wiederholt NSAR eingenommen hatte und somit die Testung für diese von Nutzen war. Demzufolge gaben 62,5 % von dem Patientenkollektiv an, nicht auf die Einnahme von NSAR weiter zu verzichten. Die restlichen 17,2 % der Patienten hingegen würden auch zukünftig auf die Einnahme von NSAR verzichten. Wichtig war hier vor allem zu erkennen, dass weiterhin ein großer Aufklärungsbedarf bei Patienten und Ärzten bezüglich der richtigen Auswertung von Expositionspässen besteht. Dies wurde vor allem dadurch deutlich, dass bei einigen Teilnehmern noch ein Verzicht angegeben wurde, obwohl in der Situation die Einnahme von NSAR angezeigt gewesen wäre. Ein weiterer Aspekt war die bei vielen Patienten bestehende Unsicherheit, bei denen keine Idiosynkrasie festgestellt werden konnte. Diese gaben häufig an, weiterhin nach einer Erklärung für die damals ausgelöste Reaktion zu suchen. Da die Studienteilnehmer häufig mit einer hohen Erwartung an eine allergologische Testung mit Hauttestung und stationärer mehrtägigen Testung herangingen, konnte bei vielen die hiermit verbundene Enttäuschung festgestellt werden, wenn die Testung keinen Auslöser für die damalige Reaktion zeigte. Letztendlich wurde die Testung jedoch von 90,6 % der Patienten als sinnvoll und hilfreich betrachtet, sodass sie eine allergologische Abklärung bei Verdacht auf eine Arzneimittelallergie sowie eine Expositionstestung weiterempfehlen würden. Lediglich 6,3 % der Patienten gaben an, dass sie eine allergologische Testung nicht weiterempfehlen würden.

Abschließend kann festgestellt werden, dass eine allergologische Testung bei Verdacht auf eine Idiosynkrasie eine nützliche sowie für den Alltag relevante Bedeutung für den Patienten und den Arzt haben. Um das Verständnis für eine allergologischen Abklärung zu verbessern, wäre es sinnvoll, wenn einfache und einheitlich gegliederte Allergiepässe ausgestellt werden. Unter Umständen ist auch das Ausstellen eines Expositionspasses mit vertragenen Substanzen noch irritierend, da hier kein Gebot des Verzichts, sondern eine Freigabe von Substanzen formuliert wird. Spätestens mit Einführung einheitlicher, einfach strukturierter digitaler Formate wie beispielsweise einem digitalen Allergiepass wird diese Information von großem Nutzen sein.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Angeletti, F., Meier, F. [Franziska], Zöller, N., Meissner, M., Kaufmann, R. [Roland] & Valesky, E. M. (2020). Überempfindlichkeitsreaktionen auf nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) - eine retrospektive Studie. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*, 18(12), 1405–1416. [https://doi.org/10.1111/ddg.14292\\_g](https://doi.org/10.1111/ddg.14292_g)
2. Arm, J. P. & Austen, K. F. (2002). Leukotriene receptors and aspirin sensitivity. *The New England Journal of Medicine*, 347(19), 1524–1526. <https://doi.org/10.1056/NEJMe020116>
3. Benito-Garcia, F., Pires, I. & Lima, J. (2021). Aspirin Desensitization: Implications for Acetylsalicylic Acid-Sensitive Pregnant Women. *Medicina (Kau-nas, Lithuania)*, 57(4). <https://doi.org/10.3390/medicina57040390>
4. Biedermann, T., Heppt, W., Renz, H. & Röcken, M. (Hrsg.). (2016). *Allergologie* (2. Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-37203-2>
5. Brockow, K. [Knut], Przybilla, B. [Bernhard], Aberer, W., Bircher, A. J., Brehler, R., Dickel, H. et al. (2015). Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo Journal International*, 24(3), 94–105. <https://doi.org/10.1007/s40629-015-0052-6>

6. Christian Martin Winter. (2017). Retrospektive Betrachtung von Patienten mit Analgetika-Hypersensitivität. Medizinische Fakultät der Universität Ulm, Ulm.
7. Claudia Sonnefeld. (2014). Longitudinale Untersuchung des Riechvermögens von Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit und ohne Analgetikaintoleranz. Doktorarbeit. Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Dresden.
8. Dillman, D. A., Singer, E., Clark, J. R. & Treat, J. B. (1996). Effects of Benefits Appeals, Mandatory Appeals, and Variations in Statements of Confidentiality on Completion Rates for Census Questionnaires. *Public Opinion Quarterly*, 60(3), 376. <https://doi.org/10.1086/297759>
9. Dollner, R., Klimek, L. [L.], Pfaar, O. [O.], Stuck, B. A. & Hörmann, K. (2007). In-vitro-Testverfahren bei Analgetikaintoleranz. *Allergologie*, 30(07), 240–248. <https://doi.org/10.5414/ALP30240>
10. Fox, R. J., Crask, M. R. & Kim, J. (1988). Mail Survey Response Rate: A Meta-Analysis of Selected Techniques for Inducing Response. *Public Opinion Quarterly*, 52(4), 467. <https://doi.org/10.1086/269125>
11. Gall, H. & Sterry, W. (1994). Gibt es eine Analgetika-Intoleranz? *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* [Does analgetic intolerance exist?], 119(13), 480–481. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1058719>
12. Green, J. (1996). Warning that reminders will be sent increased response rate. *Quality and Quantity*, 30(4). <https://doi.org/10.1007/BF00170147>
13. Heberlein, T. A. & Baumgartner, R. (1978). Factors Affecting Response Rates to Mailed Questionnaires: A Quantitative Analysis of the Published Literature. *American Sociological Review*, 43(4), 447. <https://doi.org/10.2307/2094771>
14. Hippler, H.-J., Meier, F. [Friedhelm] & Schwarz, N. (1988). Erste Erfahrungen mit der Erprobung eines interaktiven Befragungs- und Instruktionssystems (IBIS). Mannheim.

15. Klimek, L. [Ludger]. (2015). Allergiediagnostik in der Praxis: Was der Hausarzt wissen sollte. Deutsches Ärzteblatt Online. <https://doi.org/10.3238/PersPneumo.2015.10.02.03>
16. Kowalski, M. L. [M. L.], Asero, R., Bavbek, S., Blanca, M. [M.], Blanca-Lopez, N., Bochenek, G. et al. (2013). Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 68(10), 1219–1232. <https://doi.org/10.1111/all.12260>
17. Kowalski, M. L. [Marek L.], Makowska, J. S., Blanca, M. [M.], Bavbek, S., Bochenek, G., Bousquet, J. et al. (2011). Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA\*. *Allergy*, 66(7), 818–829. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02557.x>
18. Kowalski, M. L. [Marek L.], Woessner, K. & Sanak, M. (2015). Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(2), 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.021>
19. Mehta, R. & Sivadas, E. (1995). Direct marketing on the internet: An empirical assessment of consumer attitudes. *Journal of Direct Marketing*, 9(3), 21–32. <https://doi.org/10.1002/dir.4000090305>
20. Merk, H. (2015). Allergische Arzneimittelreaktionen der Haut: Aktuelles zu Klinik, Diagnostik und Differenzialdiagnostik. *Aktuelle Dermatologie*, 41(10), 407–417. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392489>
21. Merk, H. F. (Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt, Hrsg.). (2000). Allergische Krankheitsbilder – Arzneimittelreaktionen. Zugriff am 27.05.2021. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/24971/Allergische-Krankheitsbilder-Arzneimittelreaktionen>

22. Moll, I., Jung, E. G. & Augustin, M. (2010). *Dermatologie. 104 Tabellen (Duale Reihe, 7., komplett überarb. u. erw. Aufl.)*. Stuttgart: Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-11376>
23. Nebeker, J. R., Barach, P. & Samore, M. H. (2004). Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Annals of Internal Medicine*, 140(10), 795–801. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00009>
24. Nizankowska-Mogilnicka, E. [E.], Bochenek, G., Mastalerz, L., Swierczyńska, M., Picado, C., Scadding, G. et al. (2007). EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*, 62(10), 1111–1118. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01409.x>
25. Ortega, N., Doña, I., Moreno, E., Audicana, M. T., Barasona, M. J., Berges-Gimeno, M. P. et al. (2014). Practical guidelines for diagnosing hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 24(5), 308–323.
26. Prof. Dr. med. Peter Altmeyer (2014, 15. Mai). CAST. Altmeyers Enzyklopädie. Zugriff am 06.06.2021. Verfügbar unter: <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/cast-14084>
27. Ratzon, R., Reshef, A., Efrati, O., Deutch, M., Forschmidt, R., Cukierman-Yaffe, T. et al. (2016). Impact of an extended challenge on the effectiveness of  $\beta$ -lactam hypersensitivity investigation. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 116(4), 329–333. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.01.018>
28. Ring, J. [Johannes], Beyer, K., Biedermann, T., Bircher, A., Fischer, M., Heller, A. et al. (2021). Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie - Update 2021: S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU), des Berufsverbands der Kinder- und Jugendärzte

(BVKJ), der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Patientenorganisation Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB) und der Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie - Training und Edukation (AGATE). *Allergo Journal: interdisziplinäre Zeitschrift für Allergologie und Umweltmedizin: Organ der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung*, 30(1), 20–49. <https://doi.org/10.1007/s15007-020-4750-0>

29. Röcken, M., Schaller, M., Sattler, E. & Burgdorf, W. (2010). *Taschenatlas Dermatologie. Grundlagen, Diagnostik, Klinik* (Thieme Electronic Book Library, [Online-ausg.]. Stuttgart: Thieme.
30. Romano, A. [Antonino], Torres, M. J. [Maria J.], Castells, M., Sanz, M. L. & Blanca, M. [Miguel]. (2011). Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3 Suppl), S67-73. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.047>
31. Roszkowski, M. J. & Bean, A. G. (1990). Believe it or not! longer questionnaires have lower response rates. *Journal of Business and Psychology*, 4(4), 495–509. <https://doi.org/10.1007/BF01013611>
32. Ruëff, F., Bergmann, K.-C., Brockow, K. [K.], Fuchs, T. [T.], Grübl, A., Jung, K. et al. (2011). Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinischen Immunologie (DGAKI). *Pneumologie* (Stuttgart, Germany) [Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology], 65(8), 484–495. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1256476>

33. Samter, M. & Beers, R. F. (1968). Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Annals of Internal Medicine*, 68(5), 975–983. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-68-5-975>
34. Scherber Laura. (2019). Analgetika-Intoleranz (Nr.6), Verlagshaus der Ärzte Gesellschaft mbH. Verfügbar unter: <https://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-2019/oeaez-6-25032019/analgetika-intoleranz.html>
35. Sinclair, M., O'Toole, J., Malawaraarachchi, M. & Leder, K. (2012). Comparison of response rates and cost-effectiveness for a community-based survey: postal, internet and telephone modes with generic or personalised recruitment approaches. *BMC Medical Research Methodology*, 12, 132. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-132>
36. Szczeklik, A. [Andrew], Sanak, M., Nizankowska-Mogilnicka, E. [Ewa] & Kielbasa, B. (2004). Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 10(1), 51–56. <https://doi.org/10.1097/00063198-200401000-00009>
37. Trautmann, A. (2006). *Allergiediagnose, Allergietherapie. 75 Tabellen* (1. Auflage). Stuttgart: Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-39786>
38. Trautmann, A. & Kleine-Tebbe, J. (2013). *Allergologie in Klinik und Praxis. Allergene - Diagnostik - Therapie* (Thieme E-Book Kollektion Klinik & Praxis, 2., vollst. überarb. u. erw. Aufl.). Stuttgart: Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-37758>
39. Umbreit, C., Virchow, J. C., Thorn, C., Hörmann, K., Klimek, L. [L.] & Pfaar, O. [O.]. (2010). Analgetikaintoleranz: Ein häufiges, interdisziplinäres Krankheitsbild. *Der Internist [Aspirin-Intolerance-Syndrom: a common and interdisciplinary disease]*, 51(9), 1196-8, 1200-1. <https://doi.org/10.1007/s00108-010-2661-y>
40. Volcheck, G. W. (2014). *Clinical allergy*. [Place of publication not identified]: Humana.



41. Warrington, R. J., Lee, K. R. & McPhillips, S. (2000). The value of skin testing for penicillin allergy in an inpatient population: analysis of the subsequent patient management. *Allergy and Asthma Proceedings*, 21(5), 297–299. <https://doi.org/10.2500/108854100778248269>
42. Weberschock, T. B., Müller, S.-M., Boehncke, S. & Boehncke, W.-H. (2007). Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a systematic structured review of the literature. *Archives of Dermatological Research*, 299(4), 169–175. <https://doi.org/10.1007/s00403-007-0757-6>
43. Wöhrl, S. [Stefan] (österreichisches Ärzteblatt, Hrsg.). (2007). (PDF) Arzneimittelunverträglichkeit. Zugriff am 27.05.2021. Verfügbar unter: [https://www.researchgate.net/publication/216462126\\_Arzneimittelunvertraeglichkeit](https://www.researchgate.net/publication/216462126_Arzneimittelunvertraeglichkeit)
44. Yammarino, F. J., Skinner, S. J. & Childers, T. L. (1991). Understanding Mail Survey Response Behavior: A Meta-Analysis. *Public Opinion Quarterly*, 55(4), 613. <https://doi.org/10.1086/269284>
45. Zollner, T. M., Ahlback, S., Kaufmann, R. [R.] & Boehncke, W. H. (2001a). Verträglichkeit des selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitors Rofecoxib bei Intoleranz gegenüber nicht-steroidalen Antiphlogistika. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) [Tolerability of a selective cyclooxygenase-2-inhibitor (rofecoxib) in patients with intolerance reactions to nonsteroidal anti-inflammatory agents], 126(14), 386–388. <https://doi.org/10.1055/s-2001-12640>

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen, Abteilung Allergologie unter Betreuung von Prof. Dr. med. Yazdi durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Yazdi und mich.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 04.04.2022

\_\_\_\_\_  
Caroline Sophie Grathwol

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein Dank gilt vor allem meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Yazdi, für die ausgezeichnete Betreuung dieser Arbeit sowie der freundlichen Hilfe und Unterstützung.

Meinen Eltern und meinen Geschwistern möchte ich ganz besonders für die liebevolle Unterstützung während dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums danken. Meinem Freund danke ich von ganzem Herzen für seine uneingeschränkte Unterstützung und motivierenden Worte.

Darüber hinaus gilt mein Dank all meinen Freunden, die als wichtiger Teil zum Erfolg meines Studiums beigetragen haben.

## 9 Anhang

### 9.1 Hauttestung Nicht-steroidale Antirheumatika



Universitätsklinikum  
Tübingen

Universitäts-Hautklinik  
Ärztlicher Direktor  
Prof. Dr. med. M. Röcken

#### Allergologie

Telefon 07071 29-83471  
Telefax 07071 29-25123



### Hauttestung Nicht-steroidale Antirheumatika

- Spättyp in EA  
 Soforttyp in EA  
 Reaktionstyp unklar

Verum: \_\_\_\_\_

	Analgetika	Prick		
		20'	48 Std.	72 Std.
1	Acetylsalicylic acid 10%			
2	Ibuprofen 5%			
3	Metamizol-Natrium 1%			
4	Paracetamol 10%			
5	Propyphenazon 1%			
6	Diclofenac 2,5%			
7	Piroxicam 1%			
8	Celecoxib			
9	Histamin 0,1mg/ml			
10	NaCl 0,9%			

Beurteilung:

Datum _____		Unterschrift _____			
V. 1.0	Erstellt am: 07.05.2019	von: Dr. med. J. Fischer	Geprüft von: Dr. med. univ. S. Voic	Freigegeben am: 16.05.2019	von: Prof. Dr. med. A. Strölin

## 9.2 Testungsbogen mit Analgetika

Patientenetikett


**Universitätsklinikum  
Tübingen**

**Universitäts-Hautklinik**  
 Ärztlicher Direktor  
 Prof. Dr. med. M. Röcken

### Allergologie

Telefon 07071 29-83471  
 Telefax 07071 29-25123



## Orale Exposition mit Analgetika

- Idiosynkrasie
- Anaphylaxie
- Reaktionstyp unklar
- fixe Arzneimittelreaktion
- Spättyp

Verum \_\_\_\_\_

	Datum	Standardreihe	Zeit	Dosis	Zeit	Dosis	Zeit	Dosis	Zeit	Dosis	[kumulativ]
<input type="checkbox"/>		Celecoxib*		20		60		120		200	[400]
<input type="checkbox"/>		Paracetamol*		50		250		500		1000	[1800]
<input type="checkbox"/>		Metamizol*		50		250		500		1000	[1800]
<input type="checkbox"/>		Ibuprofen		100		200		400		800	[1500]
<input type="checkbox"/>		Acetylsalicylsäure		50		250		500		1000	[1800]
<input type="checkbox"/>		Diclofenac*		5		25		50		100	[180]
<input type="checkbox"/>		Tramadol		5		25		50			[80]
		<b>Fakultativ*</b>									
<input type="checkbox"/>		Propyphenazon		5		50		250		500	[805]
<input type="checkbox"/>		Phenazon		50		250		500			[800]
<input type="checkbox"/>		Indometacin		5		25		50			[80]
<input type="checkbox"/>		Piroxicam		2		10		20			[32]
<input type="checkbox"/>		Meloxicam		1,5		4,5		7,5		15	[28,5]
<input type="checkbox"/>		Etoricoxib*		30		30		60			[120]

Bei Asthma-Symptomatik ist gegebenenfalls mit 10% der Initialdosis zu beginnen und mit Peakflow Messung vor und nach der Verabreichung.

Dosierungen gültig für Erwachsene.

\* Cave: IgE-vermittelte Reaktion möglich: Anaphylaxie-Risiko

° Fakultative Testungen: Patienten-bezogene Bestellung der Arzneimittel erforderlich

V. 1.0	Erstellt am: 07.05.2019	von: Dr. med. J. Fischer	Geprüft von: Dr. med. univ. S. Voic	Freigegeben am: 20.06.2019	von: Prof. Dr. med. A. Strölin
--------	----------------------------	-----------------------------	--	-------------------------------	-----------------------------------

## 9.3 Anschreiben der Studie



Universitäts-Hautklinik, Liebermeisterstraße 25, 72076 Tübingen


### *Anschrift*

## Universitätsklinikum Tübingen

### Universitäts-Hautklinik

Ärztlicher Direktor  
Prof. Dr. med. M. Röcken

PD Dr. Amir Yazdi  
Allergologie

 Tübingen 07071/  
29-84555 Pforte  
29-83741 Allergieambulanz  
29-4561 Telefax

### Verantwortliche Ärzte:

PD Dr. Amir Yazdi, Dr. Jörg Fischer, Allergologie der Universitäts-Hautklinik, Liebermeisterstr. 25,  
72076 Tübingen; Telefon: 07071-29-83471

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

immer wieder kommt es bei Einsatz von Arzneimitteln zu unerwünschten Reaktionen. Diese zeigen sich meist als Hautreaktionen, können aber selten auch zu Allgemeinsymptomen führen, die in ihrem Erscheinungsbild allergischen Schockreaktionen sehr ähnlich sind.

Häufig handelt es sich bei den angeschuldigten Arzneireaktion jedoch um Reaktionen auf den Infekt, wegen dessen das Arzneimittel eingenommen wurde. Um eine allergische Reaktion bestätigen und ausschließen zu können werden Hauttestung und, wie bei Ihnen eine Verträglichkeitsprüfung unter stationären Bedingungen durchgeführt.

Um die Akzeptanz dieser Testung und die Notwendigkeit dieser Testung zu überprüfen, führen wir eine wissenschaftliche Studie über das Verschreibe- und Einnahmeverhalten nach vertragener Testung durch.

Sie waren stationär zur allergologischen Testung von Medikamenten in der Universitäts-Hautklinik. Mit diesem Schreiben möchten wir eine Nachuntersuchung durchführen. Ziel dieser Untersuchung ist es, zu überprüfen, ob die nachgewiesene Verträglichkeit das Verschreibe- und Einnahmeverhalten verändert.

Es würde uns sehr freuen, wenn wir Ihr Interesse für unsere Studie wecken konnten, **denn Ihre Teilnahme ist von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung neuer Therapiestrategien.**

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Martin Röcken  
Ärztlicher Direktor

PD Dr. Amir Yazdi  
Oberarzt

### Anlagen:

- Informationen zur Studie
- 1 Fragebogen
- 1 Freiumschlag

## 9.4 Information zur Studie

### Informationen zur Studie

An dieser Nachuntersuchung werden circa 250 Patienten teilnehmen  
Mit dem beigelegten Fragebogen wollen wir erfragen, wie sich Ihre Situation heute allgemein darstellt, ob Sie speziell erneut mit dem angeschuldigten und bei uns getesteten Präparat behandelt wurden und ob weitere Reaktionen aufgetreten sind.

Außer dem Aufwand der zum Ausfüllen des Bogens (ca. 5 Minuten) notwendig ist, werden Ihnen keine Unannehmlichkeiten entstehen. Ihre ausgefüllten Fragebögen können Sie dann direkt mit dem beiliegenden frankierten Rückumschlag an uns zurück senden. Sollten wir aufgrund der Auswertung Ihrer Bögen zu der Einschätzung kommen, dass aus medizinischer Sicht dringend weitere allergologische Tests notwendig sind, würden wir erneut Kontakt zu Ihnen aufnehmen.

Ihre Teilnahme an der Studie mit dem Ausfüllen der Fragebögen ist für uns von entscheidender Bedeutung. Nur mit dem Eingang von nahezu allen ausgefüllten Fragebögen lassen sich gute und verwertbare Ergebnisse aus der Studie erarbeiten.

Diese Studie wird von der Allergologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen (Priv.- Doz. Dr. med. Amir Yazdi, Dr. med. J. Fischer) durchgeführt.

Die Teilnahme an der Untersuchung ist vollkommen freiwillig, und Ihr Einverständnis können Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen.

Bei dieser Studie werden personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde erhoben, gespeichert und ausgewertet. Die Verwendung der Angaben über die Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie eine freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus. Sie drücken Ihr Einverständnis mit der Rücksendung der ausgefüllten Fragebögen aus.

Ihre im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und ausschließlich in verschlüsselter Form gespeichert und ausgewertet. Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden in verschlüsselter Form, also ohne Namensnennung, in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen.

Die Zuordnung der verschlüsselten Daten zu Ihrer Person ist nur anhand einer Patientenliste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, getrennt von den Studienunterlagen aufbewahrt wird und nur den Untersuchungsleitern Dr. J. Fischer und PD Dr. A. Yazdi zugänglich. Die Daten werden für die Dauer von 10 Jahren in einem verschlossenen Aktenschrank aufbewahrt.

## 9.5 Fragebogen zur Studie



Universitäts-Hautklinik, Liebermeisterstraße 25, 72076 Tübingen

Universitäts-Hautklinik Tübingen

Forschungsprojekt Arzneimittelunverträglichkeit  
Priv.-Doz. Dr. med. Amir Yazdi  
Liebermeisterstr. 25  
72076 Tübingen  
07071- 29 83471

Fragebogen Version 1.0- Schmerzmittel

### Umfrage – Erfahrungen mit Arzneimitteln

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ziel dieses Fragebogens ist es zu erfragen, welche Erfahrungen Sie mit Arzneimitteln nach Ihrer allergologischen Testung von Schmerzmitteln zwischenzeitlich gemacht haben. Für das Ausfüllen dieses Fragebogens benötigen Sie max. 5 Minuten. Sie füllen diesen Fragebogen pseudonymisiert (=ohne Namen) aus, so dass kein Rückschluss auf ihre persönlichen Daten erfolgen kann. Mit der Rücksendung des Fragebogens erklären Sie Ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie.

1. **Besitzen Sie Ihren Allergie-Pass noch, der Ihnen nach dem stationären Aufenthalt in der Hautklinik Tübingen zugeschickt wurde?**

JA  NEIN

2. **a) Konnten Sie Ihren Allergie-Pass einsetzen bzw. war dieser hilfreich?**

JA  NEIN

**b) Wenn ja: Bei welchen Gelegenheiten?** \_\_\_\_\_

3. **a) Wurde seit der stationären Testung in der Hautklinik eine Einnahme von Schmerzmitteln erforderlich?**

JA  NEIN

**Wenn ja: Mit welchem Präparat?** \_\_\_\_\_

**b) Wenn ja: Kam es unter der Einnahme/ Gabe zu Nebenwirkungen/Reaktionen?**

JA  NEIN

**Wenn ja: Welche Beschwerden?** \_\_\_\_\_

4. **a) Hat Ihr behandelnder Arzt - aus Vorsicht - auf Verordnung eines, in Ihrem Allergiepass als verträglich ausgewiesenes Schmerzmittel verzichtet, obwohl es in der Situation angezeigt gewesen wäre?**

JA  NEIN

**Wenn ja: Auf welches Schmerzmittel?** \_\_\_\_\_

**b) Haben Sie - aus Vorsicht - auf die Einnahme eines, in Ihrem Allergiepass als verträglich ausgewiesenes Schmerzmittel verzichtet, obwohl es in der Situation ärztlich empfohlen und verordnet worden war?**

JA  NEIN

**Wenn ja: Auf welches Schmerzmittel?** \_\_\_\_\_



c) Haben Sie oder Ihr behandelnder Arzt eine alternative Lösung für diese Situation gefunden?

JA             NEIN

Wenn ja: Welche Alternative? \_\_\_\_\_

5. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Monaten einen Arzt aufsuchen?

- Kein Mal
- 1-mal
- 2-mal
- bis 5-mal
- mehr als 5-mal

6. Würden Sie aufgrund Ihrer Erfahrungen einem Bekannten mit Verdacht auf Arzneimittelallergie zu einer allergologischen Abklärung raten?

JA             NEIN

Welche Gründe haben Sie dafür? \_\_\_\_\_

7. Diesem Bekannte mit Verdacht auf Arzneimittelallergie wird vom betreuenden Allergologen zu einer Expositionstestung mit dem verdächtigen Arzneimittel geraten und fragt Sie aufgrund Ihrer Erfahrungen um Rat? Würden Sie ihm die Durchführung der Testung empfehlen?

JA             NEIN

Welche Gründe haben Sie dafür? \_\_\_\_\_

**VIELEN DANK FÜR DIE TEILNAHME AN DER UMFRAGE!**

*Bitte schicken Sie den Fragebogen in dem beiliegenden Rückumschlag zurück*

## 9.6 Einverständniserklärung

### Einverständniserklärung

Patient: \_\_\_\_\_

Vorname

Name

Geburtsdatum

Ich habe die schriftliche Patienteninformation und Einverständniserklärung erhalten und wurde über das Wesen und die Bedeutung der Studie, persönliche Vor- und Nachteile, Freiwilligkeit der Teilnahme und mein Recht zum Rücktritt von meinem Einverständnis ohne Angabe von Gründen und über den Umgang mit den Daten informiert. Ich hatte Gelegenheit, eventuelle zusätzliche Fragen zufriedenstellend beantwortet zu bekommen und bin mit der Durchführung der oben genannten wissenschaftlichen Untersuchungen, der Beantwortung des Fragebogens sowie der Einsichtnahmen in meine Patientenunterlagen **einverstanden**.

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Patient

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Arzt

**Die gegebene Einwilligung ist freiwillig und kann jederzeit ohne die Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass dies nachteilige Folgen für die weitere medizinische Behandlung hat.**

#### INFORMATION ZUM DATENSCHUTZ

Ihre im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und ausschließlich in verschlüsselter Form gespeichert und ausgewertet. Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden in verschlüsselter Form (pseudonymisiert = ohne Namensnennung) in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen.

Die Zuordnung der verschlüsselten Daten zu Ihrer Person ist nur anhand einer Patientenliste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, getrennt von den Studienunterlagen aufbewahrt wird und nur dem Untersuchungsleiter und seinem Vertreter zugänglich. Die Daten werden für die Dauer von 10 Jahren in einem verschlossenen Aktenschrank in der Hautklinik aufbewahrt.

#### Einwilligungserklärung

**Ich erkläre mich der Verwendung der im Rahmen der Studie erhobenen Daten in der oben beschriebenen Weise einverstanden. Ich kann jeder Zeit meine Daten beim Studienleiter einsehen. Bei meinem Rücktritt aus der Studie werden die bis dahin erhobenen Daten nicht vernichtet.**

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Patient

## 9.7 Expositionspass Muster

### Allergiepass

In zeitlichem Zusammenhang mit der Verabreichung von xxx Auftreten xxx.

### **Derzeit kein Anhalt einer Allergie gegenüber Schmerzmittel**

Keine Reaktion in der Prick-Testung/Epikutantestung mit verschiedenen nicht steroidal Antirheumatika.

Die orale Expositionstestung wurde in ansteigender Dosierung ( ) bis zu einer kumulativen Gesamtdosis [ ] reaktionslos vertragen:

- **Celecoxib** (20 mg, 60 mg, 120 mg, 200 mg) [400 mg]
- **Metamizol** ((50 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg) [1800 mg]
- **Paracetamol** (50 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg) [1800 mg]
- **Ibuprofen** (100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg) [1500 mg]
- **ASS** (50 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg) [1800 mg]