

Provokasyon testleri

Dr. Ebru Çelebioğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
12.10.2018

Provokasyon testi



- İlaç hipersensitivitesi tanısı koymak için bir ilacın kontrollü olarak bölünmüş dozlarda hastaya verilmesidir.
- Kontrollü challenge, re-exposure, graded challenge, incremental challenge, test dozu, rechallenge, toleransı test etme gibi farklı isimlerle de anılır.

- İlaç alerjisi değerlendirmesinde son basamakta yer alır.
- Deri testi ve in vitro testlerden sonra yapılır.
- Potansiyel olarak tehlikeli bir yöntem olması nedeniyle alerji uzmanları tarafından uygulanmalıdır.
- Tüm testler arasında duyarlılığı en yüksek olan testtir.
- Tanıyı dışlamak> tanıyı doğrulamak, reaksiyon!
- Kar/zarar oranı önemli, hasta bazında karar verilir.

- Endikasyon ve kontrendikasyonlar
- Metodlar
- Kısıtlılıklar
- Protokoller

İşlem merkezler arasında farklılıklar gösterebilir, standardize etmek güç

Chiriac AM, et al. Allergy Asthma & Clinical Immunology 2013;9-12
Aberer A, et al. Allergy 2003;58:854-63

Endikasyonlar

1. Öykünün ilaç aşırı duyarlılığı düşündürmediği hastalarda tanıyı dışlamak
2. Farmakolojik ve/veya yapısal olarak farklı gruptan güvenli alternatif ilaç önermek
3. İspatlanmış aşırı duyarlılık varlığında benzer ilaç gruplarında çapraz reaksiyonları dışlamak
4. Aşırı duyarlılık düşünülen ancak testlerin negatif ya da sonuçsuz kaldığı ya da yapılamayan testler olduğu durumda tanıyı doğrulamak/dışlamak

1- Öykünün ilaç aşırı duyarlılığı düşündürmediği hastalarda tanıyı dışlamak

- Hastayı '**alerjik**' tanısından kurtarmak
- Lokal anestezi ile olan vazovagal ya da adrenerjik yanıt
- Subjektif semptomların ön planda olduğu hastalar

2- Farmakolojik ve/veya yapısal olarak farklı gruptan güvenli alternatif ilaç önermek

- Penisilin alerjisinde diğer antibiyotiklerle 10x artmış risk
- Kontrollü olarak farklı gruptan antibiyotikle test
- Anksiyetesi olan hasta

3- İspatlanmış haşırı duyarlılık varlığında benzer ilaç gruplarında çapraz reaksiyonları dışlamak

- NSAİİ aşırı duyarlılığı varlığında alternatif NSAİİ ile provokasyon
- Penisilin alerjisinde sefalosporinlerle test
- Amoksisilin alerjisinde penisilin ile test

4- Aşırı duyarlılık düşünölen ancak testlerin negatif ya da sonuçsuz kaldığı ya da yapılamayan testler olduğu durumda tanıyı doğrulamak/dışlamak

- Makülopapüler erüpsiyonlar
- Erken reaksiyon varlığında deri testleriyle aynı günde yapılabilir
- Kontrast madde alerjisi (deri testlerinin duyarlılığı düşük)

Karar



- Risk yarar oranı kabul edilebilir olmalı
- İlaç hasta için önemli olmalı (alternatiflerden daha etkili)
- Tedavi edilecek durum ciddi olmalı
- Diğer test yöntemlerine ulaşamıyor ya da sonuçsuz kalmış olmalı
- Hastaya alternatif ilaçlar ve testin riskleri iyi anlatılmış olmalı
- Hasta onay veriyor olmalı

Kontrendikasyonlar

- **Şüpheli ilaçla provokasyon:**

1. Gebeler*
2. Riski artıran komorbiditeler (akut enfeksiyon, kontrolsüz astım, kardiyak, hepatik, renal ağır hastalıklar)*

- Ağır, hayatı tehdit eden immünoşitotoksik reaksiyon, vaskülitik sendrom, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme majör, SJS, DRESS, toksik epidermal nekrolizis de mutlak yapılmamalı
- Tek ya da az sayıda lezyonun olduğu fiks ilaç erüpsiyonlarında yapılabilir (büllöz olmayacak, SJS?)

*lokal anestezi allerjisi olan gebe, Nörosifiliz ve penisilin allerjisi, pnömoni ve antibiyotik ihtiyacı !!

Metod

1. Detaylı öykü (rx tipi, başlama zamanı, risk faktörleri, kontrendikasyonlar)
2. In vivo deri testleri ve in vitro testler
3. İlaç provokasyon testi (bilgilendirilmiş onam formu)

Gerekli ekipman

1. Eđitimli personel
2. Resüsitasyon için gerekli malzemeler

Metod

1. Aydınlatılmış onam
2. Piyasada bulunan ajanlar
3. Oral, parenteral, kütanöz, topikal (nazal, bronşiyal, deri, konjunktiva)- oral yol parenteral yola tercih edilir
4. Ayaktan, yatarak
5. Öncesinde kesilecek ilaçlar
6. Plasebo kontrollü ve tek kör (bazı durumlarda çift kör)
7. Başlangıç dozu
8. Doz aralığı (en az 30 dakika, 30-90 dk)

Reaksiyon test arası süre

- Reaksiyon tam olarak düzelmiş olmalı (klinik, laboratuvar)
- İlacın tam olarak elimine olduğundan emin olmak gerekli (ilaç yarılanma ömrünün en az 5 katı süre)
- En az 4 hafta geçmiş olmalı
- Test sonucunu ve reaksiyon olursa tedaviyi etkileyecek ilaçlar uygun sürede kesilmeli
- Hastanın genel sağlık durumu iyi olmalı
- Reaksiyon üzerinden >6 ay zaman geçmişse duyarlılık azalabilir (beta laktam)

Table 2. Drugs, that may alter reactivity and thus influence the outcome of the test if taken concomitantly (adapted from 6,18)

Medication	Route	Immediate reaction	Non-immediate reaction	Free interval
Antihistamines (H1-blockers)	oral, intravenous	+	–	5 days
Antidepressants (imipramines, phenothiazines)	oral, intravenous	+	–	5 days
Glucocorticosteroids*	topical	–	?**	?**
Long-term	oral, intravenous	±	+	3 weeks
Short-term, high-dose (> 50 mg p.e.)	oral, intravenous	±	+	1 week
Short-term, low-dose (< 50 mg p.e.)	oral, intravenous	±	–	3 days
Betablocking agents	oral	+	+	1 day
	topical (eye)	–	–	
ACE-inhibitors***	oral	+	+	1 day

* withdrawal may not be possible; ** probably irrelevant in most instances; *** controversial discussion, see text.

Başlangıç dozu

- Birçok duruma bağımlıdır (ilacın türü, reaksiyonun ciddiyeti, ilacın verilme yolu, reaksiyon üzerinden geçen süre, hastanın sağlık durumu, eş zamanlı kullanılan ilaçlar)
- Düşük dozdan başlanır, objektif semptom olursa işlem sonlandırılır.
- Toplamda maksimum tek seferde alınabilen doz verilir.
- Günlük dozun verilmesi tercih edilir.
- Reaksiyon erken ise (<1 saat) 1/10.000- 1/10 arası bir dozda başlanır.
- Reaksiyon geç ise (>1 saat) başlangıç dozu 1/100 olabilir.

Takip süresi



- Değişkenlik gösterebilir.
- Hafif reaksiyon kontrol altına alındıktan sonra en az 2 saat gözlem.
- Ağır reaksiyon varlığında hastane yatışı (bifazik reaksiyon).
- Bölgesel düzenlemelere ve reaksiyonun şiddetine göre farklılık göstermekle birlikte 24 saat gözlem yeterlidir.
- Hasta eve gönderilirken yanına antihistaminik, glukokortikoidler, beta mimetikler verilebilir.



Hacettepe protokolü

- Haftada 3 gün, hastaların onamı alındıktan sonra, saat 09:00 da testler başlar.
- Hasta kahvaltı etmeden gelir (beyaz peynir, su ve ekmek).
- Kan basıncı, nabız, PEF değerlerine bakılır (astım hastasına SFT yapılır).
- İlaçlar genellikle 4 doz ve 30 dk arayla uygulanır.
- Deneyimli teknisyen ve doktor her an için test ortamındadır.
- Saat 11:00 gibi tüm testler biter ve hastalar 16:00'ya kadar izlenir.
- Tüm semptomlar ve müdahaleler kaydedilir, ciddi rx gelişen ve/veya adrenalin uygulanan hastalar hastaneye yatırılır.

TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İLAÇ PROVOKASYON TESTİ
BİLGİLENDİRME FORMU

Hastanın Adı – Soyadı :
Protokol No. :

Sayın Hastamız,

Sorgulama, muayene ve laboratuvar testleri ile sizde ilaç allerjisi olabileceği düşünülmüştür. Ancak sayılan bu yöntemlerle ilaç allerjisinin kesin tanısını koymak ve/veya size güvenli alternatif bir ilaç önermek mümkün değildir. Bir ilaçla allerji olup olmadığının kesin tanısı ancak bu ilaçla karşılaşma sonucu hastanın bir reaksiyon gelişmesine bakılarak konulabilir.

İlaç allerjisi tanısı ve/veya güvenli alternatif ilaç bulmak için önerilen "ilaç provokasyon testi" hakkında bilgi sahibi olmak en doğal hakkınızdır. İlaç testinin yararlarını ve olası risklerini öğrendikten sonra yapılacak işleme rıza göstermek ya da göstermemek yine kendi kararınıza bağlıdır.

Bu açıklamanın amacı sizi korkutmak ya da endişelendirmek değil, sağlığınız ile ilgili konulara sizi daha bilinçli bir biçimde ortak etmektir. Arzu ettiğiniz takdirde sağlığınız ile ilgili tüm bilgi ve dokümanlar size veya uygun göreceğiniz bir yakınınıza verilebilir. Yasal ve tıbbi zorunluluk taşıyan durumlar dışında bilgilendirmeyi reddedebilirsiniz.

Doktorunuz size ilaç provokasyon testi yapılmasını uygun görmüştür. Bu şekilde ilaç allerjisi olup olmadığının kesin tanısı konabilecek ve/veya size güvenli kullanılabileceğiniz alternatif bir ilaç önerilebilecektir. Bu test için allerji yaptığınızdan şüphelenilen ilaç veya allerji yapan ilacın yerine önerilmesi planlanan güvenli ilaç çok düşük miktarlardan başlanarak giderek artan dozlarda verilecektir. Verilen miktar her 10-15 dakikada bir artırılarak günlük kullanımdaki miktarlara çıkılması hedeflenmektedir. Bu miktara ulaşıldığı halde herhangi bir reaksiyon görülmemesi durumunda bu ilacın kullanımı serbest bırakılacak ve daha sonraki dönemlerde de buna ait bir reaksiyon gözlenmez ise bu ilaca karşı allerji olmadığı kanısına varılacaktır. Bu işlem esnasında herhangi bir reaksiyon görülmesi durumunda ise ilaç allerjisi tanısı kesinleşecektir. Güvenle kullanılabilecek alternatif ilaç için birkaç test yapmak gerekebilir.

Bu test esnasında ilaç allerjisi tanısı konulmasını sağlayacak reaksiyonlar kendini deride döküntü, şişlik ve kaşıntı, burunda kaşınma, hapsirme ve akıntı, solunum sisteminde nefes darlığı, öksürük ve hırıltı, mide-barsak sisteminde ise karın ağrısı bulantı-kusma olarak kendini gösterebilir. Çok daha nadir olarak hayatı tehdit edecek "anafilaksi" adı verilen reaksiyonlar olabilir. Bu olası reaksiyonlar nedeniyle herhangi bir reaksiyona anında uygun olarak müdahale edilebilmesi için bu test size hastane koşullarında yapılmaktadır.

Bu test sonlandırdıktan sonra 4 saat süreyle hastanede gözlem altında tutulacaksınız. Bu dönemde reaksiyon gözlenmezse size kuşkuyla ilacı kendi evinizde serbest olarak almanız söylenecektir. Bazı ilaçlara bu dönem esnasında geç reaksiyon ortaya çıkabilir. Ancak bu reaksiyonların yukarıda sayılan erken reaksiyonlar kadar şiddetli olması beklenmez. Üç gün içinde durumunuzdaki değişiklikleri hastaneye başvurarak bildirmeniz / göstermeniz önerilmektedir.

Bu testin yapılmasını istemeyebilir ve reddedebilirsiniz. Bu durumda allerjiye yol açtığı düşünülen ilacın yasaklanmasına devam edilecek ve/veya allerji yapan ilacın yerine güvenli kullanılabileceğiniz başka bir ilaç önerilmeyecektir.

NOT: tarihlerinde ilaç testine gelirken sabah saat 08.30'da aç olarak geliniz. Gelirken yanınızda öğlen yemek için peynir, ekmek ve su getiriniz.

Lütfen sizden test için istenilen ilaçları kullanımdan kutusu ile görevli personele teslim ediniz. Saat 16.00' a kadar testiniz devam edecektir.



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HASTANELERİ

HASTA NO:

TARİH:

ADI-SOYADI:

ERİŞKİN ALLERJİ ve İMMÜNOLOJİK HASTALIKLAR BİLİM DALI
İLAÇ YÜKLEME TESTİ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ
HASTA ONAM FORMU

İlaç yükleme testi nedir?

Bazı bireylerde bazı ilaçların kullanımı sonrası nefeste daralma ve hırıltı, göğüs sıkışma hissi, öksürük, gözlerde kaşıntı, burun ve boğazda kaşıntı, hapsirlik, burun tıkanıklığı veya akıntısı, deride kızarıklık ve kaşıntı, dudaklarda ve göz kapaklarında şişme, tansiyon düşüldüğü ve allerjik şok gibi allerjik durumlar oluşabilmektedir. Bu durum, bu bireylerin ilaç kullanımını sınırlamaktadır.

Bu testler ilaçlara bağlı allerji tanımlayan hastalara, ihtiyaçları doğrultusunda kullanılabilecekleri uygun bir ilaç seçeneği bulma amacı ile veya ilaç allerjisini kesinleştirmek için uygulanır. Allerji ve Klinik İmmünoloji uzmanı hekimler tarafından gerekliliğine karar verilir ve uygulanır.

Kimlere; ne amaçla uygulanır?

İlaç yükleme testi iki amaçla yapılır.

1. Tıbbi tanıyı doğrulamak için: Tıbbi öykünüz ile herhangi bir ilaç kullanımı sonrası bildirmiş olduğunuz allerjiyi kanıtlamak için uygulanır.
2. Uygun ilaç seçeneği bulmak: Bu şekilde ilaçlara allerji tanımlıyorsanız doktorunuz ihtiyaçlarınızı doğrultusunda size etkili ve emniyetli bir ilaç seçeneği bulmak amacı ile bu testleri yapacaktır. Bu ilaçlar ile de düşük oranda da olsa allerjik durum gelişme olasılığı olduğu için mutlaka test yapılarak önerilmelidirler.

Hazırlık aşamasında neler yapılır?

Testleri etkileyecek Doktorunuzdan öğrendiğiniz ilaçları, bildirilen süreler öncesinde kullanmamalısınız. Ayrıca listede yer almasa da başka nedenlerle kullandığınız ilaçları (bitkisel ürünler dahil) varsa, doktorunuza söylemelisiniz. Test günü kahvaltı yapmadan gelmeniz istenmektedir. Her test günü önce muayeneniz yapılacaktır ve nabız, kan basıncı ölçümlerinizi alınacaktır. Ayrıca nefes göcünüzü ölçen ve "pefmetre" adı verilen bir cihaz yardımı ile hava yollarınızın mevcut durumu değerlendirilecektir. Bu değerlerdeki belli derecenin üstünde düşmeler hava yollarınızın daraldığını gösterir.



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Alerji Ünitesi

GIDA, KATKI, BOYA VE İLAÇ PROVOKASYON TESTLERİ FORMU

HASTANIN

Adı, Soyadı :

Dosya No :

Tarih	İlaç	Doz	20.dk	Yorum
		Laktoz		
Bazal PEF	1t/dk			
KB	mm/Hg			
Nabız	dk			
Solunum Hızı	dk			

Tarih	İlaç	Doz	20.dk	Yorum
		Laktoz		
Bazal PEF	1t/dk			
KB	mm/Hg			
Nabız	dk			
Solunum Hızı	dk			

Tarih	İlaç	Doz	20.dk	Yorum
		Laktoz		
Bazal PEF	1t/dk			
KB	mm/Hg			
Nabız	dk			



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Erişkin Alerji Ünitesi

İLAÇ ALERJİSİ KARTI

Soyadı, Adı :

Dosya No :

Tamı :

Alerji nedeniyle kullanımı yasak olan ilaçlar

Kat.No. 481977

Kullanılabilecek İlaçlar

Tarih

- ☐ Lokal Anestezik
Alerjisi
☐ Genel Anestezik
Alerjisi
☐ Radyokontrast
Madde Alerjisi

Öneriler

Objektif ve subjektif semptomlar

Objektif

- Bronkospazm (PEF değerinde en az %15 düşüş)
- Nazooküler reaksiyonlar
- Ürtiker, cilt döküntüleri
- Anjioödem
- Anafilaksi
- Kan basıncı değişiklikleri

Subjektif

- Kaşıntı
- Bulantı
- Halsizlik
- Baş ağrısı
- Uykululuk



Test sonuçlarının değerlendirilmesi

Test pozitif

- En az 1 obj
- Subjektif bu
- Tüm objektif ve subjektif belirtiler dökümanite ve test edilmeli (PEF, SFT, triptaz vb..)

Test negatif

Yan etkileri ayırt etmek önemli

- Negatif test %100 ileride reaksiyon olmayacak anlamına gelmez (kofaktörler)
- Tekrar kullanım ile ortaya çıkan rx lar genellikle geç ve hafif

olguda negatif test



Sonuçların değerlendirilmesi

Yanlış pozitif

- Psikolojik belirtiler
- Test öncesi var olan semptomlar

Yanlış negatif

- Kullanılan ilaçlar
- Kofaktörlerin yokluğu (egzersiz, viral enf, ışık, eş zamanlı alınan ilaçlar vb..)
- Kısa takip süresi
- Rx üzerinden çok az ya da uzun zaman geçmiş olması
- Çok az doz verilmesi
- Test sırasında desensitizasyon

Kısıtlılıklar



1. Advers reaksiyonların yaklaşık %15'i immünolojik
2. **Gelecekte olabilecek reaksiyonlar için kesin konuşmak zor** nediyi faktamlar
3. Kofaktörlerin yokluğunda yapılan testin negatif olması ilacı aklayamıyor

Table 2. Advantages and disadvantages of Drug provocation tests.

Advantages	Disadvantages
Confirmation or exclusion of diagnosis of drug hypersensitivity	Potentially dangerous
Less use of more expensive alternatives	DPT protocol is chosen based on patients' /parents' report about the reaction suffered
Less use of broad spectrum antibiotics, decreased risk of antibiotic resistance	False positive and false negative results may occur
Reduced cost of drug allergy algorithm	Cofactors may be absent
Generally good safety profile	Potential risk of resensitization
Acceptable for most patients	Although gold standard, many contraindications to perform DPT may be present
Avoidance of unnecessary desensitizations	Lack of standardized protocols, especially for non-immediate reactions
Provision of safe alternative	Subjective symptoms could be difficult to interpret
Decreased social burden of drug allergy	Lack of objective and reliable biomarkers (e.g., serum tryptase)
	Negative results may not be sufficient to reuse the culprit drug
	Need experienced personnel and well-established clinical settings

Booster (amnestik) yanıt

- Testin pozitif olması beklenen hastada başlangıçta deri testleri negatif iken daha sonra pozitifleşmesi
- Beta-laktamlar ile erken reaksiyon olan hastalarda
- Öykü pozitif ancak testler negatif ise 2 hafta sonra tekrar test etmek

Protokoller



Table 2. Haptens and doses recommended for drug provocation tests

Drug	Benzyl penicillin	Penicillin V	Amoxicillin
Dose	10^3 IU/ml 10^4 IU/ml 10^5 IU/ml 5×10^5 IU/ml	5 mg 50 mg 150 mg 200 mg	5 mg 50 mg 100 mg 150 mg 200 mg
Cumulative dose	6×10^5 IU/ml	400 mg	500 mg
Route	i.m.	Oral	Oral
Interval (min)	45–60	45–60	45–60

***ağır reaksiyon varlığında başlangıç dozu daha düşük olabilir, çocuklar ve kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olanlarda doz ayarlanması gerekebilir**

Table 4. Aspirin challenge for diagnosis of aspirin-induced urticaria

Consecutive doses of aspirin (mg)	Cumulative doses of aspirin (mg)
71*	71
117	188
312	500
500	1000

*Optionally the challenge procedure may commence with smaller doses (10, 27, 44 mg) if severe skin sensitivity is predicted, in line with the flowchart for diagnosis of aspirin-induced asthma (see paragraph I).

***İlk gün plasebo ile provokasyon, 2. gün aspirin ile devam. Dozlar arasında 1.5- 2 saat. Fev1 30 dk aralarla ölçülür.**

Uzamiş provokasyon

- Daha çok çocuklarda çalışmalar var
- Beta laktam antibiyotik kullanırken ortaya çıkan geç deri döküntülerinde
- 5-7-10 güne uzatılan provokasyon

Protokol



- Aspirin

1. 100 mg
2. 250 mg
3. 500 mg

Kümülatif doz 850 mg

TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ



1. Ozturk AB, Celebioglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. Determining safe alternatives for multidrug hypersensitive patients with the alternative **triple antibiotic-analgesic test**. Allergol Immunopathol (Madr). 2013 May-Jun;41(3):189-93.
2. Karakaya G, Isik SR, Kalyoncu AF. Determining safe antibiotics for drug hypersensitive patients with the alternative method of **double-triple test**. Allergol Immunopathol (Madr). 2008 Sep-Oct;36(5):264-70.
3. Kalyoncu AF, Karakaya G, Bozkurt B, Artvinli M. A new method of oral drug provocation testing for determining safe alternatives for patients with non-steroidal anti-inflammatory drug intolerance: **the triple test**. Int Arch Allergy Immunol. 2005 Dec;138(4):319-23.



İkili/ üçlü test

- İlaçlar 9:00- 12:00 arasında veriliyor.
- Teste başlamadan önce kan basıncı, PEF, nabız sayısı kaydediliyor.
- Plasebo ile başlayarak dozlar 30 dk ara ile veriliyor.
 - Klaritromisin, siprofloksasin, tetrasiklin, ampisilin $500 + 500 \text{ mg} = 1000 \text{ mg}$
 - Roksitromisin $300 + 300 \text{ mg} = 600 \text{ mg}$
 - Klindamisin $150 + 150 \text{ mg} = 300$

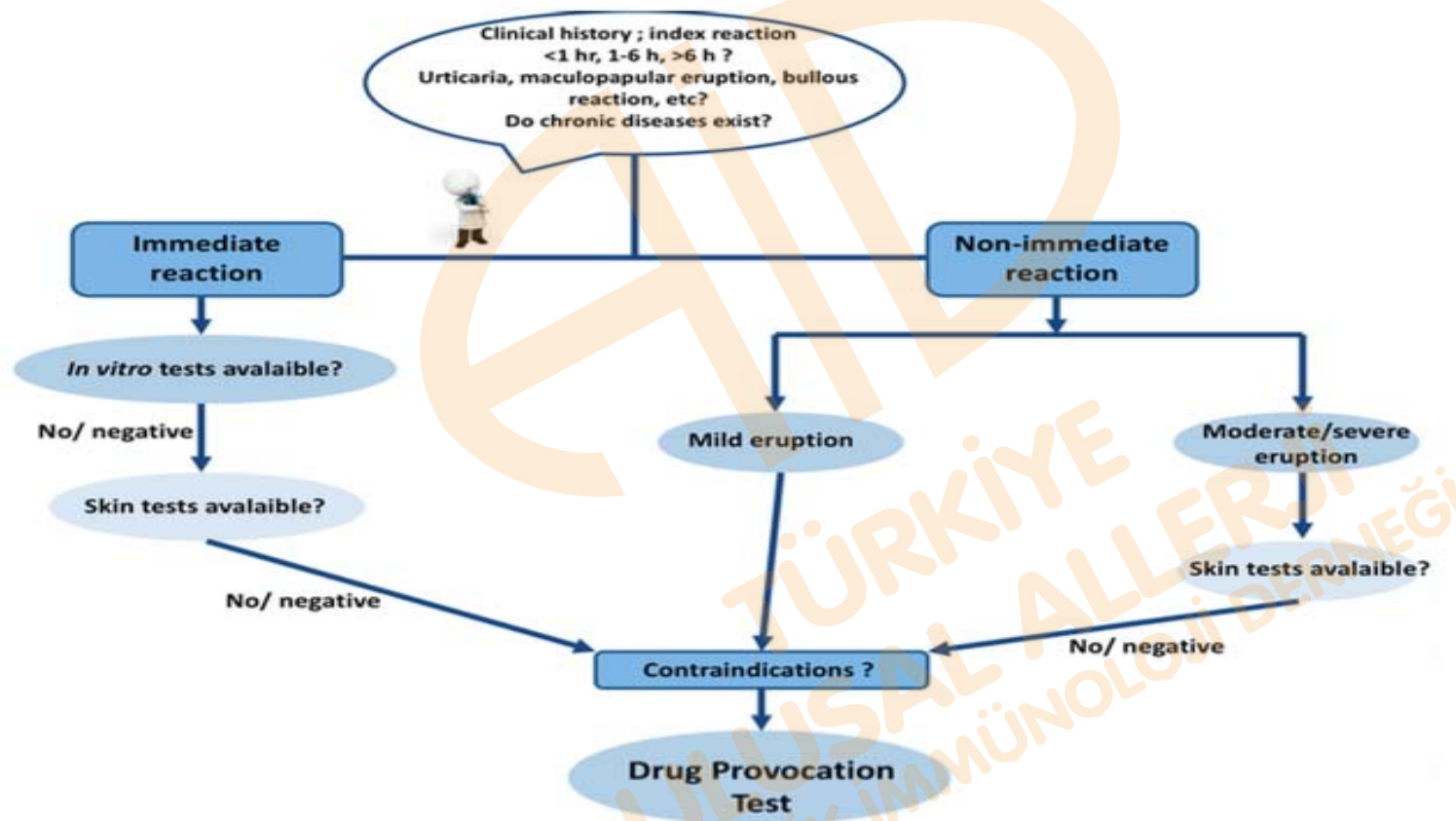
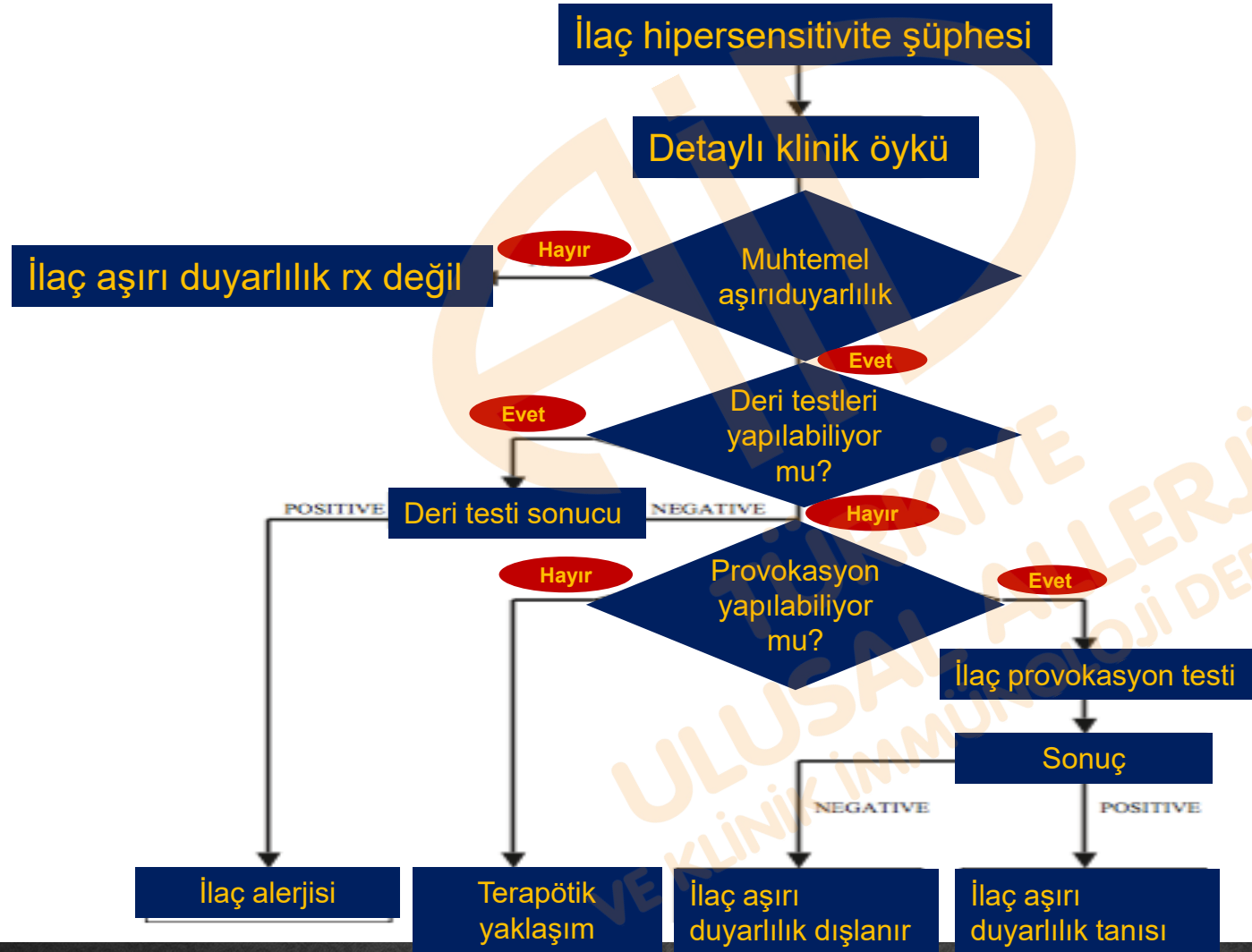


Figure 1. Diagnostic algorithm of drug hypersensitivity reactions.



Demoly P, et al. Allergy 2014;69:420-37.

ANY
QUESTIONS

Teşekkürler