

## Geneesmiddelenallergie: de impact van overregistratie en te weinig verificatie

Drug hypersensitivity: the impact on registration and insufficient verification

dr. H. Röckmann<sup>1</sup>

### Samenvatting

Geneesmiddelenreacties zijn geassocieerd met aanzienlijke mortaliteit en morbiditeit. Kennis, alertheid en het stellen van de correcte diagnose zijn cruciaal om ernstige reacties bij toekomstige behandelingen te voorkomen. Echter maar een deel van de patiënten met een verdenking op geneesmiddelenallergie ondergaat ook diagnostisch onderzoek. Een accurate diagnose bij een verdenking op geneesmiddelenallergie is van groot belang voor toekomstige behandeling en sociaaleconomische aspecten. Studies bij patiënten met een verdenking op penicillineallergie laten zien dat de meerderheid van de patiënten na diagnostische testen niet allergisch blijkt te zijn en dit middel goed tolereert. Recente studies laten ook zien dat niet bewezen allergie voor bètalactamantibiotica een grote impact heeft op de klinische zorg en de daarmee samenhangende zorgkosten. Het is daarom van groot belang om te streven naar een consequent uitsluiten of bevestigen van een geneesmiddelenallergie, in het bijzonder wanneer er sprake is van een bètalactamantibiotica-allergie.

*(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2015;15:101-105)*

### Summary

Drug hypersensitivity reactions are associated with significant mortality and morbidity. To avoid severe future reactions, attention and good diagnosis are essential. Recent studies showed that in the majority of patients that undergo diagnostic evaluation, allergy is excluded and it is shown that these patients tolerate the culprit drug. However, the majority of patients with suspicion of penicillin allergy do not undergo diagnostic work up. Recent studies have shown that correct registration of penicillin allergy in hospitalized patients is of high impact for health care and cost of treatment. Therefore consequent and accurate diagnostic work up is of high importance in all patients with suspicions of drug hypersensitivity. This seems in particular of high importance in patients with suspicion of antibiotics allergy, where we should pursue reliable exclusion or confirmation of real allergy.

### Geneesmiddelenallergie - ziekte met potentieel hoge morbiditeit en mortaliteit

Omdat geneesmiddelenallergie geassocieerd is met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit, zijn alertheid, kennis, het stellen van de juiste diagnose en uiteindelijk vermijden van het causale middel cruciaal om ernstige reacties bij toekomstige behandelingen te voorkomen.

Hierbij is het belangrijk om vooral ernstige reacties met hoge mortaliteit zoals anafylaxie ('immediate type'-reactie) en ernstige cutane reacties (vertraagdyperereacties) zoals DRESS ('drug rash with eosinophilia and systemic symptoms'), TEN (toxische epidermale necrolyse) en AGEP (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose) te diagnosticeren en het causale geneesmiddel te identificeren.

<sup>1</sup> dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Huispost G02.124, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, e-mail: h.rockmann@umcutrecht.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** anafylaxie, antimicrobial stewardship, geneesmiddelenallergie, gezondheidszorg

**Keywords:** anaphylaxis, antimicrobial stewardship, drug hypersensitivity, health care, penicillin allergy

Ontvangen 13 mei 2015, geaccepteerd 7 juli 2015.

Een meta-analyse van gepubliceerde data (1966 tot 1996) over geneesmiddelenreacties bij opgenomen patiënten liet zien dat bij 15,1% van alle opgenomen patiënten geneesmiddelenreacties optreden, waarbij het bij 6,7% van de patiënten gaat om ernstige reacties.<sup>1</sup> Een andere studie liet zien dat de helft van ernstige geneesmiddelenreacties van opgenomen patiënten te vermijden is, deels door alertheid en bewustzijn van mogelijke of bekende geneesmiddelenallergie.<sup>2</sup> Systematische en gestructureerde registratie van geneesmiddelenallergie inclusief type en ernst van de reactie in het (elektronisch) patiëntendossier is essentieel voor een goede medicatieveiligheid.<sup>3</sup> Hoe belangrijk dit is, laat ook een recente studie in de Verenigde Staten zien, waarin de causaliteit van fatale anafylaxie over een periode van tien jaar (1999-2010) werd onderzocht.<sup>4</sup> Van de 2458 dodelijke anafylactische reacties werd meer dan de helft (58,8%) veroorzaakt door geneesmiddelen, gevolgd door onbekende oorzaak (19,3%), insectensteken (15,2%) en voedsel (6,7%). Het percentage van geneesmiddelengeïnduceerde fatale anafylaxie is aanzienlijk toegenomen in de loop van de jaren ( $p = 0,001$ ). Vergelijkbare getallen werden eerder ook in studies uit het Verenigd Koninkrijk, Australië en Nieuw-Zeeland aangetoond.<sup>5-7</sup> De meest voorkomende veroorzaker van een fatale geneesmiddelengeïnduceerde anafylaxie verschilt per land, waarbij antibiotica (40,5%), contrastmiddelen (30,4%) en chemotherapeutica (13%) hoog scoren. Studies zagen hierbij een verband tussen het algemeen landelijk gezondheidsbeleid wat betreft geneesmiddelengebruik<sup>8</sup> en de prevalentie van een specifieke geneesmiddelengeïndiceerde fatale anafylaxie.

Naast anafylaxie (ernstige type-1-reactie), kunnen specifieke type-IV-reacties zoals AGEP, DRESS en TEN ernstig verlopen met mortaliteitscijfers van respectievelijk 5%, 2-10% en 30%.<sup>9</sup> De incidentie van deze ernstige cutane geneesmiddelenallergie is laag. Echter mogelijk is hier sprake van onderrapportage.

## **Geneesmiddelenallergie niet geverifieerd - diagnose met aanzienlijke sociaaleconomische impact**

De WHO definieert geneesmiddelenovergevoeligheidsreacties als een schadelijke en onopzettelijke respons op een normale geneesmiddelendosis. Deze reacties worden onderscheiden in type-A-reacties (80%), welke dosisafhankelijk en voorspelbaar zijn en onvoorspelbare type-B-reacties (20%). Een groot deel van patiënten die aangeven een allergie te hebben voor een bepaald geneesmiddel, is uiteindelijk niet allergisch, maar interpreteert hun klachten als een allergische reactie terwijl

het ging om bijwerkingen van het geneesmiddel of klachten veroorzaakt door de ziekte zelf. Er is een tendens om iedere reactie op een geneesmiddel, ook zonder verificatie, geneesmiddelenallergie te noemen, wat leidt tot het vermijden van het betreffende geneesmiddel. Consequenties van dit fenomeen zijn het beste onderzocht voor patiënten met een mogelijke allergie voor bètalactamantibiotica. Zelfgerapporteerde allergie tegen bètalactamantibiotica werd gezien in 3,1% van een populatie van Portugese studenten,<sup>10</sup> in 4,5% van een volwassen populatie van ouders van atopische kinderen die geïncludeerd waren in een astmastudie,<sup>11</sup> in 5% van een Deense populatie<sup>12</sup> en in 9,4% van een Franse poliklinische populatie.<sup>13</sup> Een studie bij opgenomen patiënten in de Verenigde Staten zag een registratie van penicillineallergie bij 11,2%.<sup>14</sup> In de afgelopen jaren hebben een aantal studies (*Tabel 1*) onderzocht bij hoeveel patiënten met een verdenking op bètalactamallergie deze kon worden bevestigd door middel van diagnostisch onderzoek (huidtesten en provocatietesten). Zij lieten zien dat bij maar 16,5-29,0% van de volwassenen een allergie werd bevestigd.<sup>15-20</sup> Het percentage bewezen bètalactamantibiotica-allergieën was nog lager (7,9-15,9%) in populaties met kinderen.<sup>21-23</sup> Dit suggereert dat het overgrote deel van patiënten met een vermoeden van een allergie voor bètalactamantibiotica niet allergisch is en het betreffende antibioticum goed verdraagt.

Een recente studie uit de Verenigde Staten toont dat het label penicillineallergie<sup>14</sup> veel invloed heeft op de gezondheidszorg van deze patiënten en de hieraan gerelateerde kosten. In deze gematchte cohortstudie worden opgenomen patiënten met registratie van een penicillineallergie vergeleken met opgenomen patiënten zonder deze specifieke registratie. Patiënten met het label van een penicillineallergie hadden een langere opnameduur, meer gebruik van breedspectrumantibiotica en meer complicaties, zoals antibioticaresistentie (onder andere MRSA) en infecties met *Clostridium difficile*. Een eerdere vergelijkbare studie van Charneski et al. liet zelfs een significant hogere kans op mortaliteit zien bij patiënten met verdenking op antibiotica-allergie vergeleken met controlepersonen.<sup>24</sup> De auteurs suggereren dat op basis van deze data diagnostische testen ter verificatie van een mogelijke penicillineallergie voor alle opgenomen patiënten kosteneffectief zijn. Verder zou kosteneffectiviteit nogmaals kunnen worden verhoogd door vooral bij vrouwen met een leeftijd van 50 jaar of ouder een penicillineallergie uit te sluiten dan wel aan te tonen als de verdenking bestaat. Een substantiële kostentoeename door gebruik van alternatieve antibiotica bij patiënten met verdenking van een penicillineallergie en kosten-

**Tabel 1. Overzicht van recente studies (sinds 2000) over diagnostiek bij patiënten met een verdenking van bètalactamantibiotica-allergie.**

Auteur, jaar	Design	Land	Populatie	n	Allergie bevestigd N (%)
Bousquet 2008 <sup>15</sup>	Retrospectief	Frankrijk	Volwassenen, kinderen	1218	257 (21,2)
Ferré-Ybarz 2015 <sup>21</sup>	Prospectief	Spanje	Volwassenen, kinderen	100	6 (6%)
Doña 2012 <sup>16</sup>	Retrospectief	Spanje	Volwassenen, kinderen > 14 jaar	1471	339 (23,0)
Gamboa 2009 <sup>17</sup>	Prospectief	Spanje	Volwassenen, kinderen	344	100 (29,0)
Hjortlund 2013 <sup>19</sup>	Prospectief	Denmark	Volwassenen	342	98 (28,7)
Kopac 2012 <sup>20</sup>	Retrospectief	Slovenia	Volwassenen, kinderen > 14 jaar	489	82 (16,8)
García-Núñez 2012 <sup>18</sup>	Prospectief (alleen type I)	Spanje	Volwassenen, kinderen	1032	170 (16,5)
Ponvert 2011 <sup>22</sup>	Retrospectief	Frankrijk	Kinderen 4-18 jaar	1431	227 (15,9)
Zambonino 2014 <sup>23</sup>	Prospectief	Spanje	Kinderen 1-14 jaar	783	62 (7,9)

effectiviteit van diagnostisch work-up werd ook beschreven in een Canadese studie.<sup>25</sup> Een recente studie in een Nederlandse huisartsenpraktijk liet een prevalentie van 2% van een geregistreerde bètalactamantibiotica-allergie in de eerstelijnszorg zien.<sup>26</sup> Hier viel ook op dat jonge leeftijd (< 4 jaar), vrouwelijk geslacht, specifieke comorbiditeit voor astma, allergie algemeen en niet-gespecificeerde huidziektes significant vaker voorkwamen bij patiënten met bètalactamantibiotica-allergieregistratie in het patiëntendossier. Verder werd beschreven dat bij meer dan de helft van de patiënten met deze registratie geen documentatie aanwezig was waaruit duidelijk werd waarop de diagnose van penicillineallergie gebaseerd is, dan wel een beschrijving van karakteriserende klachten of tijdsrelaties tussen inname en reactie. Gedetailleerde analyse van symptomen en tijdsrelaties bij patiënten met bètalactamantibiotica-allergieregistratie liet zien dat maar bij 5,1% van de patiënten een allergie ook als waarschijnlijk werd ingeschat. Bij 11,7% was een allergie zeer onwaarschijnlijk. Bij de meerderheid van de patiënten over wie informatie beschikbaar was, was deze onvoldoende voor afdoende differentiatie van de waarschijnlijkheid van een echte allergie. De auteurs suggereren onder andere dat de matige documentatie mogelijk het gevolg is van het ontbreken van praktische richtlijnen over beleid bij verdenking op geneesmiddelenallergie in de eerste lijn. Verschillende andere recente

studies laten zien hoe zorgverleners in het algemeen omgaan met patiënten met verdenking op een geneesmiddelenallergie. Sturm et al. concludeerden een gebrek aan begrip en kennis wat betreft geneesmiddelenallergie bij artsen van verschillende specialismen.<sup>27</sup> Zij onderzochten door middel van een toetsende vragenlijst over klinische presentatie, diagnostiek, vermijdingsadviezen en indicatie voor geneesmiddelensensibilisatie de theoretische kennis en praktische toepassing op gebied van geneesmiddelenallergie. Een andere studie uit de VS evalueerde de nazorg van patiënten (n = 716) die in verband met een mogelijke geneesmiddelengeïnduceerde anafylaxie op een spoedeisende hulp of tijdens een opname werden behandeld. Van deze patiënten kreeg 82% geen enkele vorm van follow-up of diagnostische evaluatie van de reactie ter verificatie van de oorzaak of aanvullende adviezen.<sup>28</sup> Er werd geconcludeerd dat vergroting van kennis en aandacht bij verschillende niet-allergologisch gespecialiseerde artsen een belangrijke bijdrage kan leveren aan de verbetering van de zorg voor patiënten met verdenking op een geneesmiddelenallergie. Een andere strategie is het proactief intensiveren van diagnostisch onderzoek ter verificatie van een geneesmiddelenallergie (in het bijzonder antibiotica-allergie). Een review van Unger et al. uit 2013 evalueert verschillende studies waarin in verschillende settings (onder andere afdeling interne geneeskunde, intensive care,

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Geneesmiddelenreacties kunnen ernstig verlopen en zijn geassocieerd met morbiditeit en mortaliteit.
2. De meerderheid van de patiënten met verdenking op een geneesmiddelenallergie is waarschijnlijk niet allergisch, maar vermijdt het verdachte middel.
3. Door diagnostisch onderzoek:
  - a. kan de juiste diagnose worden gesteld en het causale geneesmiddel worden geïdentificeerd wat leidt tot verhoogde patiëntveiligheid;
  - b. kan de diagnose worden uitgesloten waardoor kan worden gekozen voor de eerstekeus-behandeling wat leidt tot verhoogde patiëntveiligheid.
4. Het is belangrijk om hierbij alle medische specialismen intensief te betrekken.

preoperatieve screening) wordt beschreven dat huidtesten een veilige en zinvolle strategie kunnen zijn om het gebruik van alternatieve antibiotica bij verdenking op een penicillineallergie te beperken en hiermee de zogeheten antimicrobiële stewardship te verbeteren.<sup>29</sup> Niet-geverifieerde verdenking op geneesmiddelenallergie lijkt een grote sociaaleconomische impact te hebben. Dit suggereert dat er meer moeite moet worden gedaan om bij iedere patiënt de diagnose geneesmiddelenallergie zorgvuldig te bevestigen dan wel uit te sluiten. Tot nu ontbreken er studies in grote populaties die onderzoeken in hoeverre consequente verificatie bij verdenking van een geneesmiddelenreactie door diagnostisch onderzoek daadwerkelijk het klinische beloop op lange termijn kosteneffectief beïnvloedt. Ook is onduidelijk bij hoeveel patiënten de diagnose van een geneesmiddelenallergie de toekomstige behandeling daadwerkelijk nadelig beïnvloedt. Hier is nader onderzoek nodig.

### Conclusie

Geneesmiddelenovergevoelighedsreacties kunnen ernstig verlopen. Alertheid, het stellen van de juiste diagnose en adequate registratie zijn belangrijk om ernstige reacties in de toekomst te vermijden. Echter ook niet-geverifieerde verdenking van een geneesmiddelenallergie, leidend tot onterecht vermijden van geneesmiddelen, komt vaak voor en heeft een grote impact op de kwaliteit van zorg en veiligheid van patiënten. Het is van groot belang de juiste diagnose te stellen en hierbij alle medische specialismen intensief te betrekken.

### Referenties

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of

prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.

2. Cullen DJ, Bates DW, Leape LL. Prevention of adverse drug events: a decade of progress in patient safety. *J Clin Anesth* 2000;12:600-14.

3. Oude Elberink JNG, Wijbenga JA, Folmer H, et al. Registratie van geneesmiddelovergevoeligheid in het elektronisch patiëntendossier. *Ned Tijdschr Allergie* 2008;8:82-8.

4. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, et al. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1318-28 e7.

5. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:434-42.

6. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:285-90.

7. Low I, Stables S. Anaphylactic deaths in Auckland, New Zealand: a review of coronial autopsies from 1985 to 2005. *Pathology* 2006;38:328-32.

8. Squires R. The U.S. health system in perspective: a comparison of twelve industrialized nations.. *Issue Brief (common Fund)* 2011;16:1-14.

9. Dodiuk-Gad RP, Laws PM, Shear NH. Epidemiology of severe drug hypersensitivity. *Semin Cutan Med Surg* 2014;33:2-9.

10. Falcao H, Lunet N, Gomes E, et al. Drug allergy in university students from Porto, Portugal. *Allergy* 2003;58:1210.

11. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, et al. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597-601.

12. Borch JE, Andersen KE, Bindselev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:357-62.

13. Branellec A, Thomas M, Fain O, et al. [Frequency of self-reported penicillin allergy in the area of Seine-Saint-Denis (France)]. *Rev Med Interne* 2008;29:271-6.
14. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:790-6.
15. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, et al. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2008;38:185-90.
16. Dona I, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:363-71.
17. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology services: Alergologica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19 Suppl 2:45-50.
18. Garcia Nunez I, Barasona Villarejo MJ, Algaba Mármol MA, et al. Diagnosis of patients with immediate hypersensitivity to beta-lactams using retest. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:41-7.
19. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, et al. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy* 2013;68:1057-64.
20. Kopac P, Zidarn M, Kosnik M. Epidemiology of hypersensitivity reactions to penicillin in Slovenia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2012;21:65-7.
21. Ferre-Ybarz L, Salinas Argente R, Gómez Galán C, et al. Analysis of profitability in the diagnosis of allergy to beta-lactam antibiotics. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:369-75.
22. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, et al. Allergy to beta-lactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:411-8.
23. Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:80-7.
24. Charneski L, Deshpande G, Smith SW. Impact of an antimicrobial allergy label in the medical record on clinical outcomes in hospitalized patients. *Pharmacotherapy* 2011;31:742-7.
25. Picard M, Bégin P, Bouchard H, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:252-7.
26. Salden OA, Rockmann H, Verheij TJ, et al. Diagnosis of allergy against beta-lactams in primary care: prevalence and diagnostic criteria. *Fam Pract* 2015;32:257-62.
27. Sturm JM, Temprano J. A survey of physician practice and knowledge of drug allergy at a university medical center. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:461-4.
28. Banerji A, Rudders S, Clark S, et al. Retrospective study of drug-induced anaphylaxis treated in the emergency department or hospital: patient characteristics, management, and 1-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:46-51.
29. Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. Penicillin skin testing: potential implications for antimicrobial stewardship. *Pharmacotherapy* 2013;33:856-67.