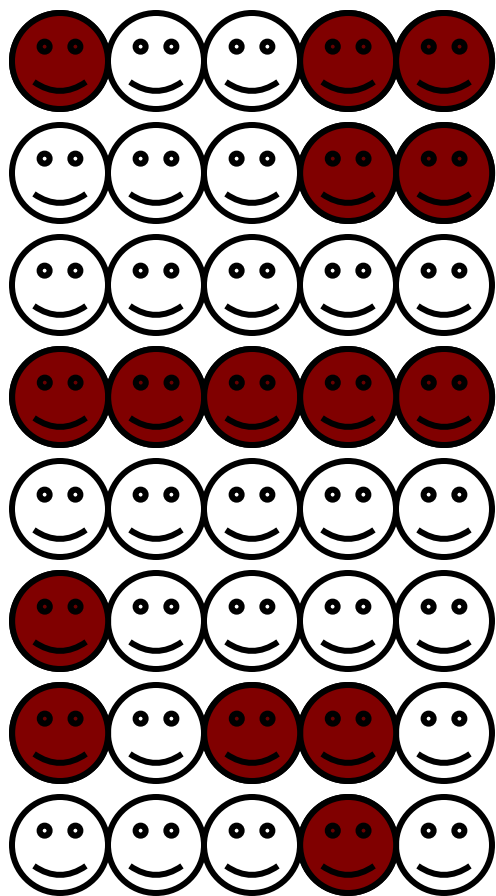


# Geneesmiddelenallergie

W.M.C. Mulder  
Afd. Farmacie, AMC  
13 oktober 2011

# Incidentie geneesmiddelenallergie

---



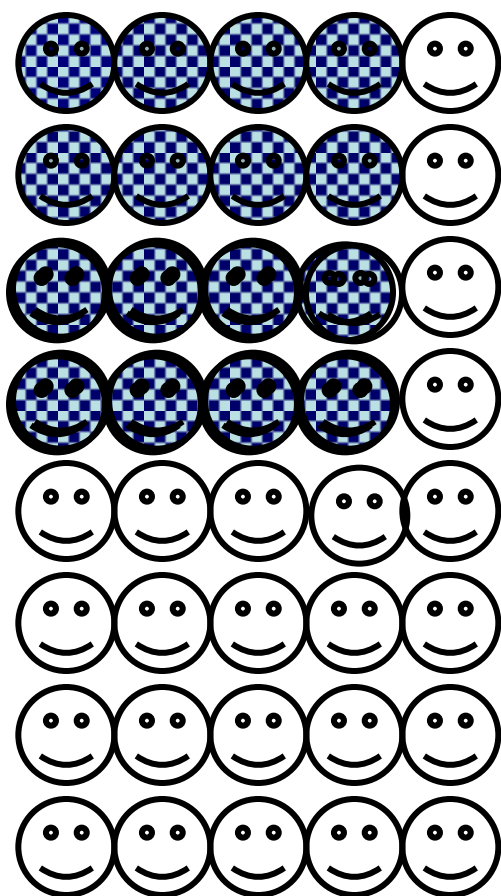
Precieze cijfer is onbekend!



- niet opgemerkt
- afgedaan als bijwerking
- niet gerapporteerd
- .....

# Wat we wel weten

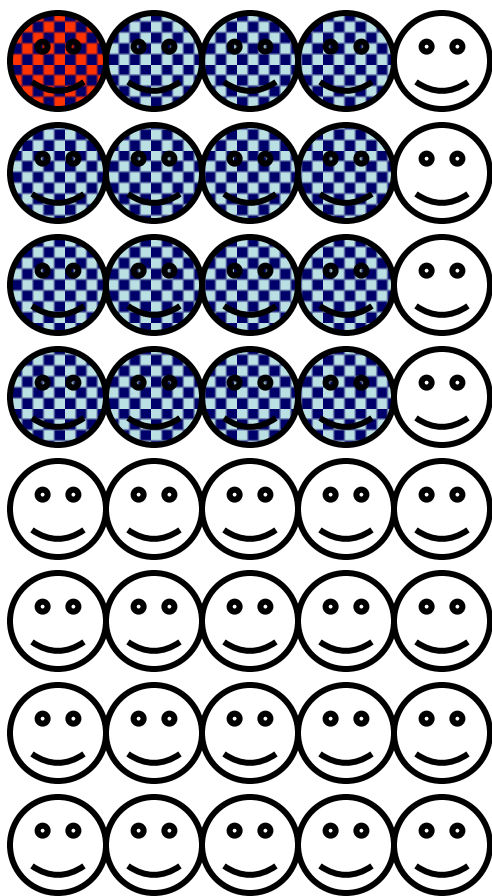
---



- 10-20% van de patiënten in een ziekenhuis krijgt een bijwerking
- ....en 10-40% van de patiënten erbuiten

# Wat we wel weten

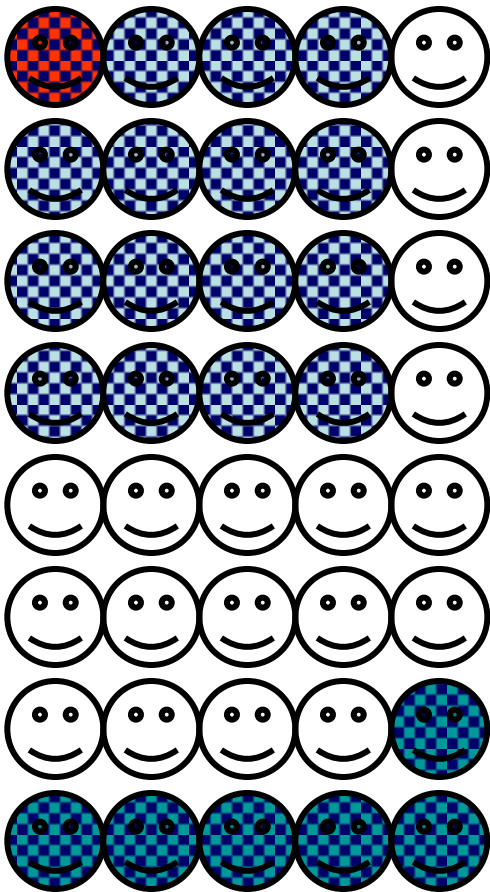
---



- 10-20% van de patiënten in een ziekenhuis krijgt een bijwerking
- ...en 10-40% van de patiënten erbuiten
- 5-10% van de bijwerkingen betreft allergie; Type I allergie betreft een minderheid

# Maar....

---



- $\pm 15\%$  volwassenen denkt allergisch te zijn voor 1 of meer geneesmiddelen

# Heterogene symptomatologie



exantheem



exantheem



vasculitis



Angioedem



Anafylaxie



Fixed drug eruption



psoriasiform



SJS/TEN

# Eén geneesmiddel kan verschillende typen allergie veroorzaken

---



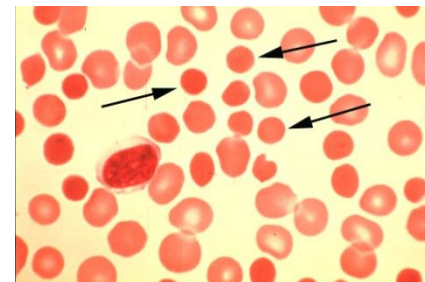
urticaria

exantheem



Penicilline

purpura



Hemolytische anemie

# Dezelfde symptomen kunnen door verschillende geneesmiddelen veroorzaakt worden



urticaria

- diverse antibiotica
- pijnstillers
- insuline
- spierverslappers
- .....

exantheem



- diverse antibiotica
- carbamazepine
- goudverbindingen
- polyvidon jodium
- sulindac
- .....

# Het belang van de diagnose geneesmiddelenallergie

---

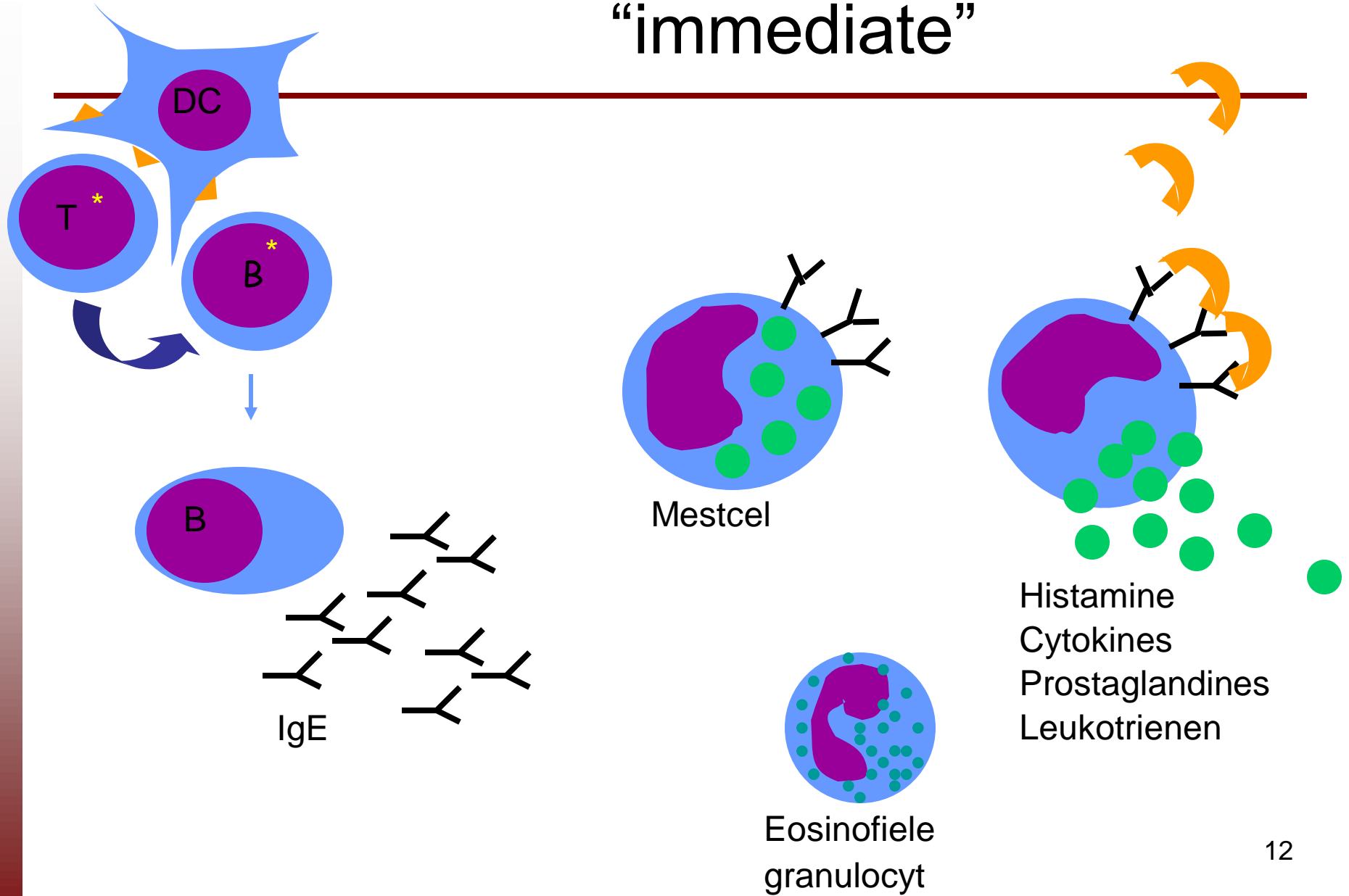
- Voorkómen dat iemand opnieuw aan een (voor hem of haar) gevaarlijk geneesmiddel wordt blootgesteld
- Voorkómen dat iemand onnodig het gebruik van nuttige geneesmiddelen wordt verboden

# Geneesmiddelenallergie: classificatie (Gell and Coombs)

---

- Type I (urticaria, anafylaxie)
  - Type II
  - Type III
  - Type IV
    - Contact allergie
    - Eczemateuze reacties
    - Stevens Johnson Syndroom/TEN
  - “Pseudoallergie”
- Antilichaam (B-lymfocyt) gemedieerd
- T-lymfocyt gemedieerd
- Onafhankelijk van lymfocyten

# Type I allergie "immediate"





# IgE-gemedieerd: urticaria, angioedema, anafylaxie

---

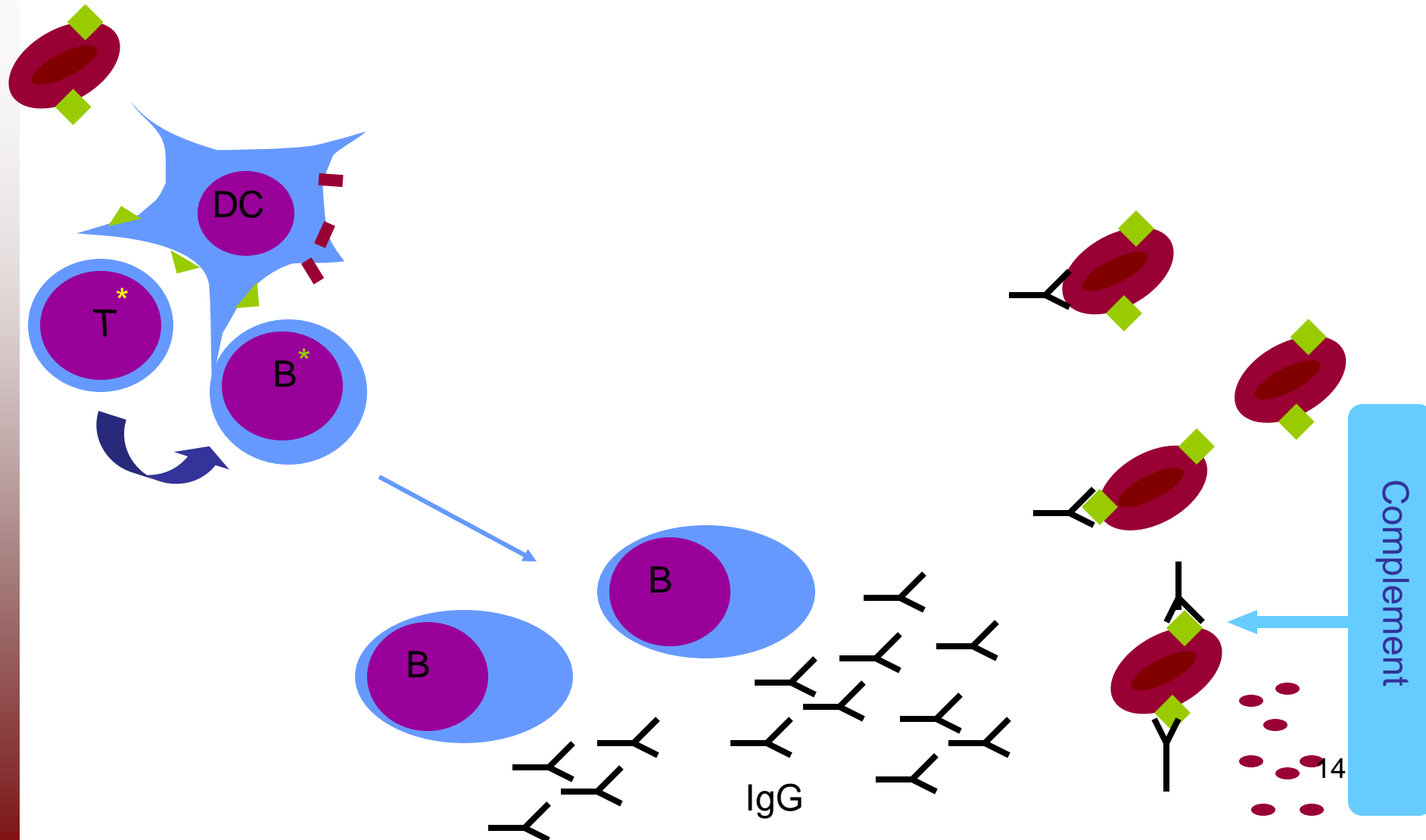


Anafylaxie

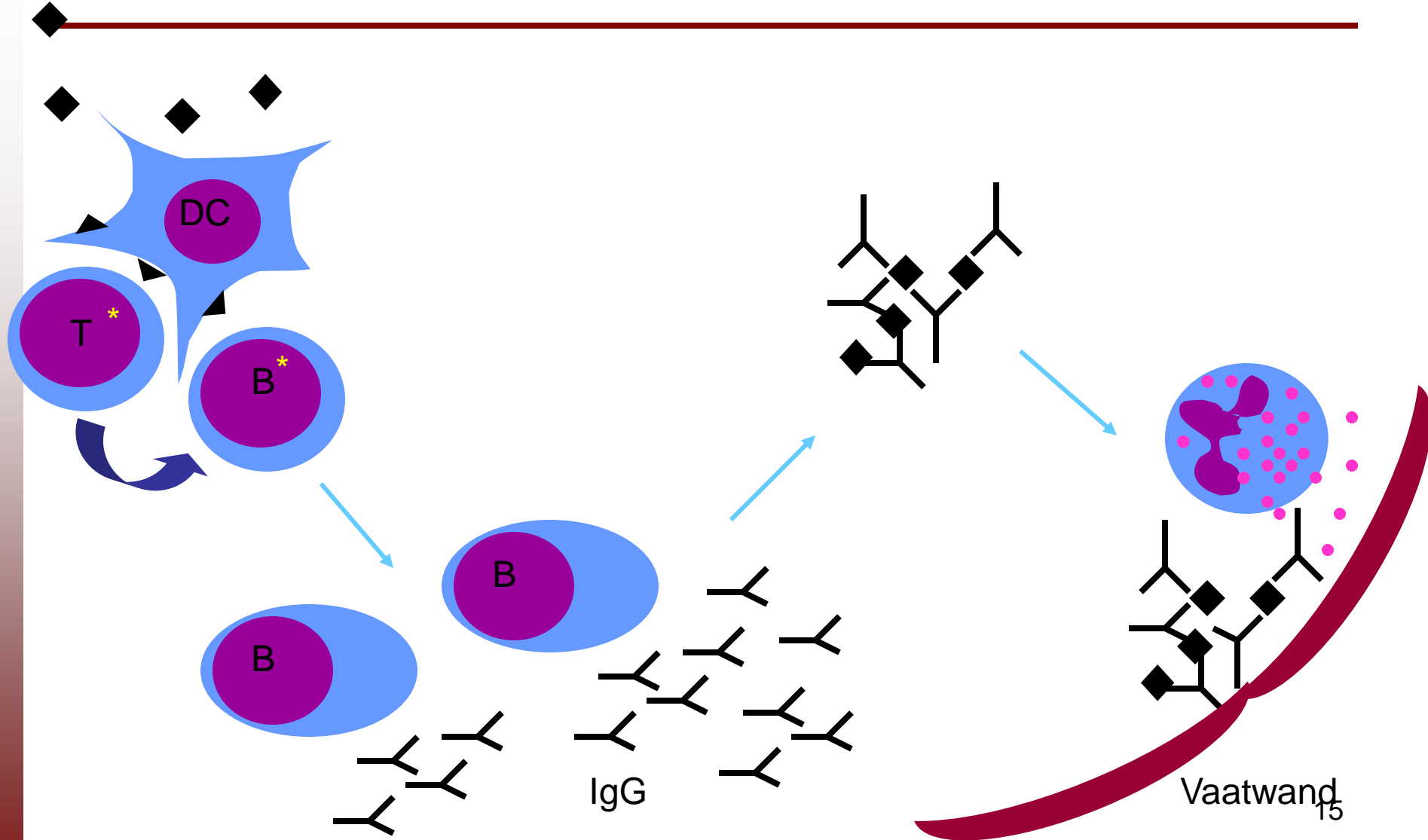


Arthur Nouel

# Type II Antilichaam-gemedieerde cytotoxie



# Type III Immuuncomplexen, serumziekte



# Vasculitis



L. Fry 1997



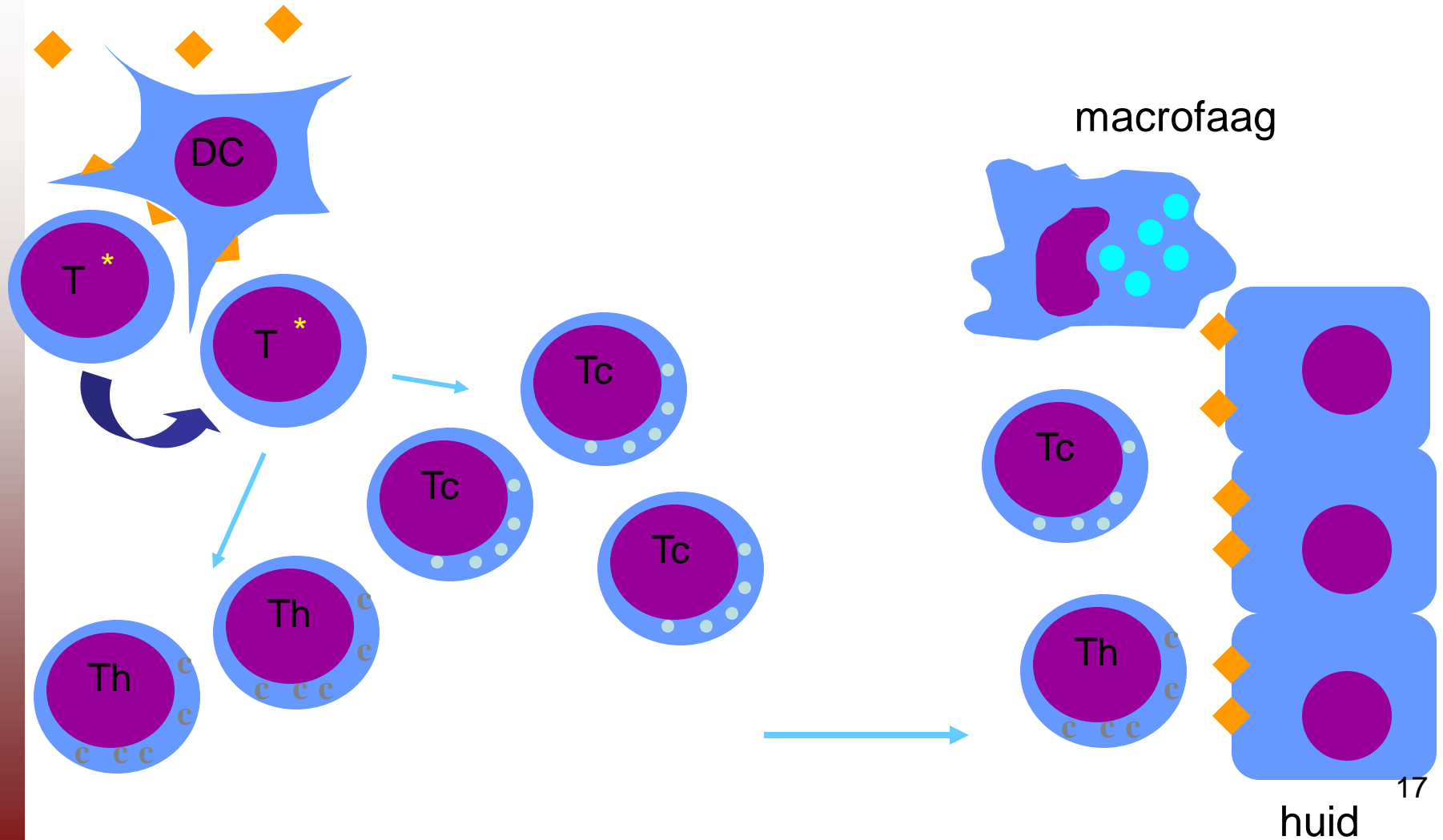
Ciprofloxacin



L. Fry 1997

# Type IV

## Vertraagd type overgevoeligheid

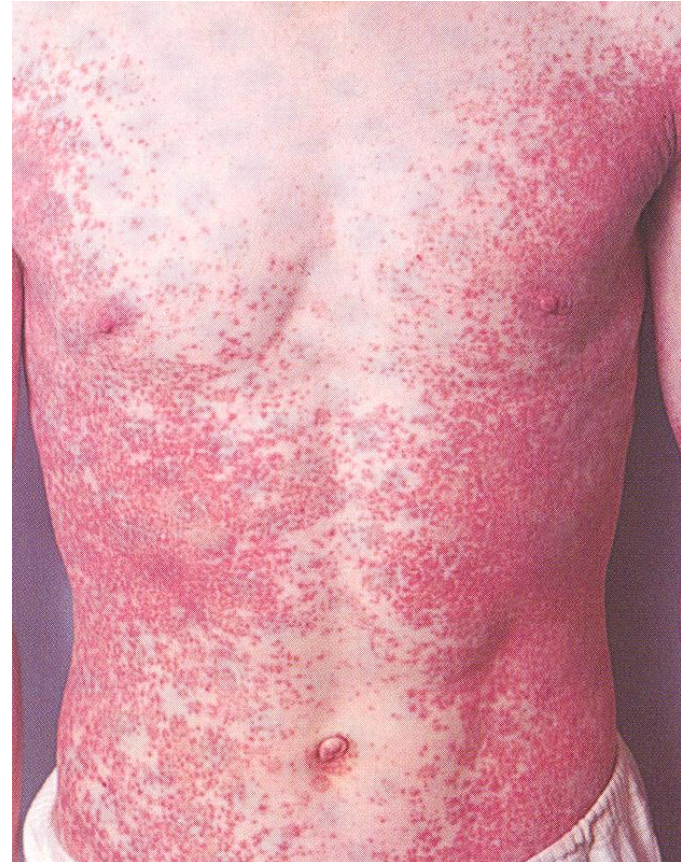


# Maculopapulaire huiduitslag

---



penicillin



Betalactam (vJoost 1995)

# Diagnose geneesmiddelenallergie

---

- Anamnese: wat is er gebeurd?
- Lichamelijk onderzoek: wat is er te zien?
- Laboratorium onderzoek

- eosinofilie, leverfunctie stoornissen, complementactivatie

- RAST (specifiek IgE)

- Functieproeven:

- Lymfocyten proliferatie
    - Cytokine secretie
    - Macrofaag inhibitie

- Huidtesten

Acute fase



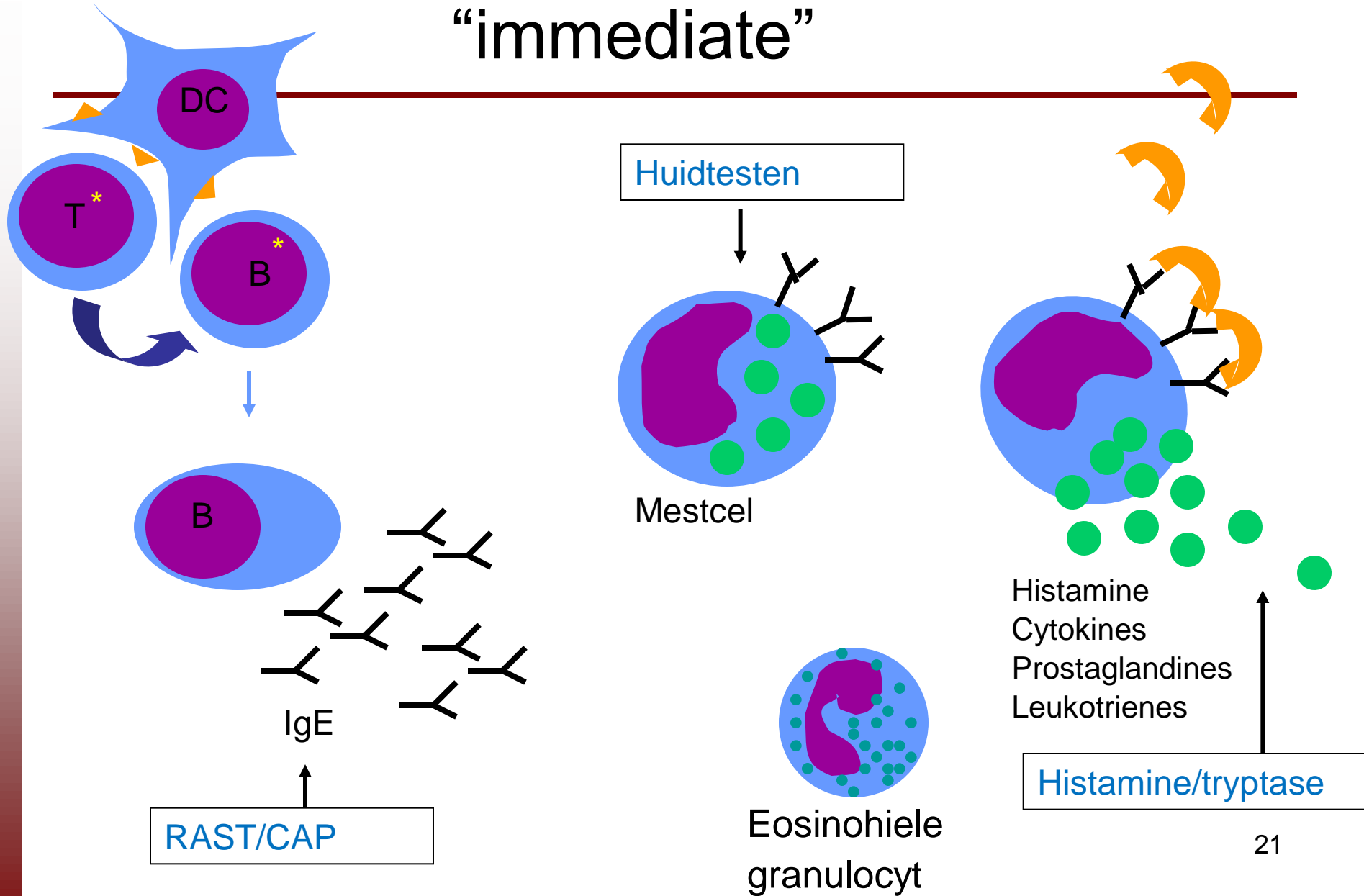
Na > 6 weken

# Anamnese, het verhaal:

---

- Wat is er ingenomen?
- Wanneer kwamen de klachten? (relatie met inname geneesmiddel)
- Eerder blootstelling? (NB verwante geneesmiddelen!)
- Eerdere geneesmiddelenreacties?
- Predisponerende factoren?

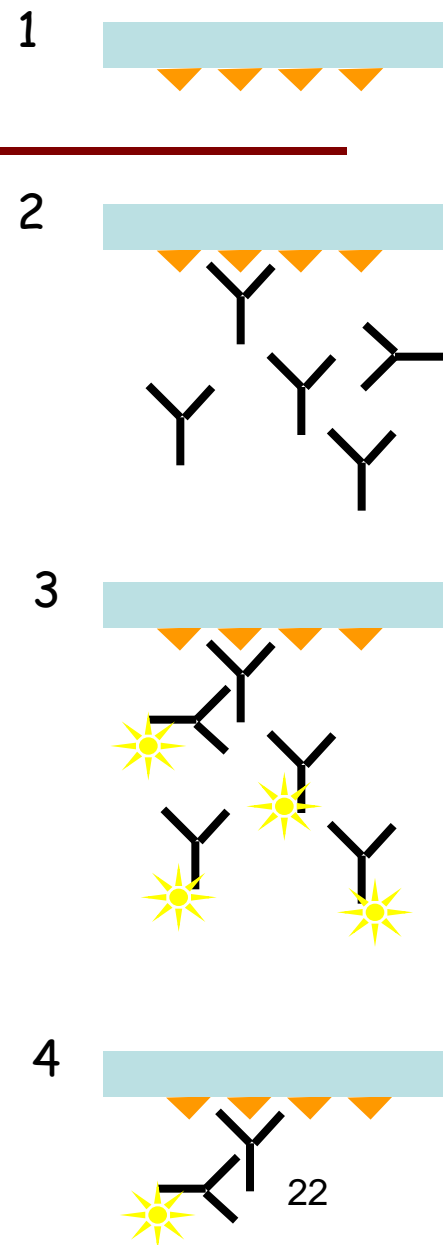
# Type I allergie "immediate"



# Aantonen specifiek IgE met RAST/CAP

Gevalideerde test beschikbaar:

- penicilline (penicilloyl)
- amoxicilline (amoxicilloyl)
- insuline
- ampicilloyl
- suxamethonium

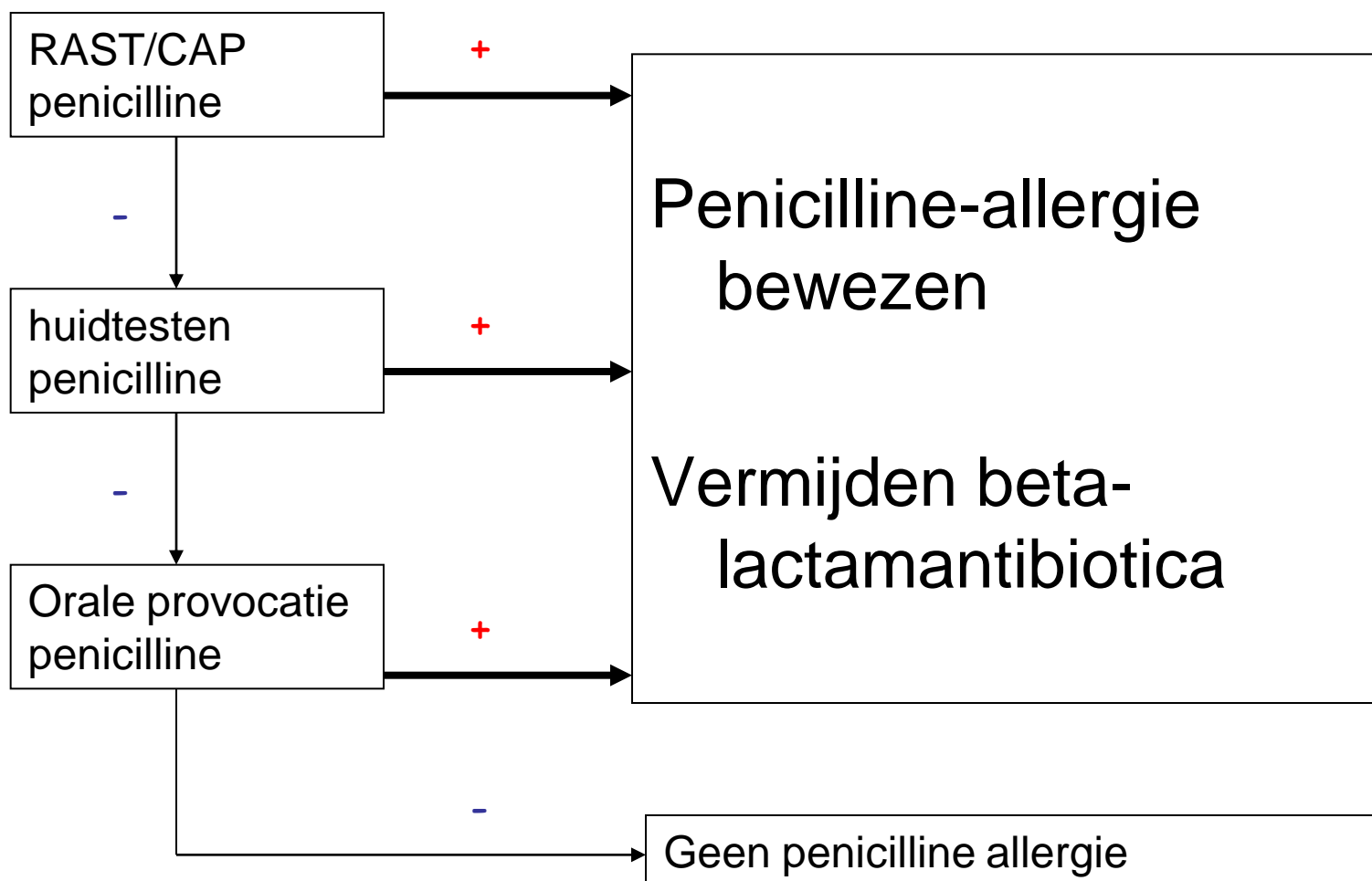


# Waarde van RAST/CAP voor de diagnose penicilline allergie

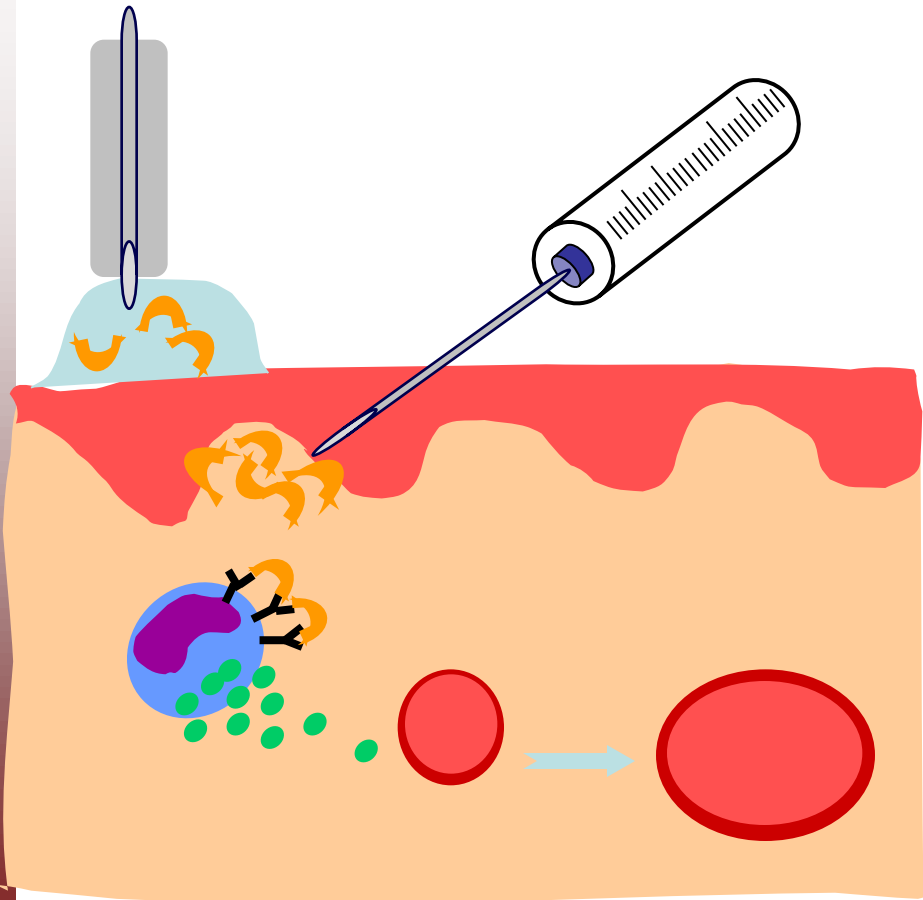
---

- Sensitiviteit 50-95%: dus bij 5-50% van de allergische patiënten negatief!
- Positieve test: 95% heeft ook positieve huidtest
- Negatieve test: 41% heeft toch wel allergie

# Plaatsbepaling RAST/CAP bij diagnose penicilline allergie



# Percutane en intracutane huidtest



Controles:

- Histamine 0.01%
- NaCl 0.9%

Aflezen na 20 minuten



# Voorspellende waarde van huidtesten voor penicilline allergie

---

- Negatieve huidtest: 1-4% allergische reacties bij volgende blootstelling, zelden ernstig
- Positieve huidtest: 30% geen reactie bij volgende blootstelling
- NB Theoretisch kunnen huidtesten iemand sensibiliseren

## Beperkingen van percutane en intracutane huidtesten met geneesmiddelen

---

- Alleen mogelijk met oplosbare antigenen
- Niet gestandaardiseerd (behalve penicilline en insuline)
- Sommige geneesmiddelen prikkelen mestcellen: vals positieve uitslag! (pseudoallergie)
- Onduidelijkheid over exacte allergenen

# Type II en type III allergie

---

- Immuun hemolytische anemie, immuun thrombocytopenie
- Vasculitis, serum ziekte

## Diagnostische mogelijkheden:

- directe Coombs test, complementactivatie, immuuncomplexen, huidbiopt (alleen tijdens acute fase!)

# Diagnostische tests Type IV allergie

---

- Epicutane huidtest
- Intracutane huidtest

Beoordelen na 48 en 72  
uur

(corticosteroiden 7  
dagen!)



# Beperkingen van epicutane huidtesten met geneesmiddelen

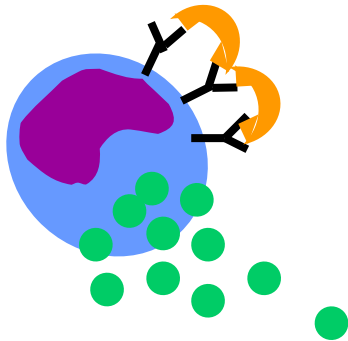
---

- Niet alle geneesmiddelen penetreren de huid
- Voor veel geneesmiddelen niet gestandaardiseerd
- Sommige geneesmiddelen irriterend
- Onduidelijkheid over exacte allergenen

# Pseudoallergie is geen allergie

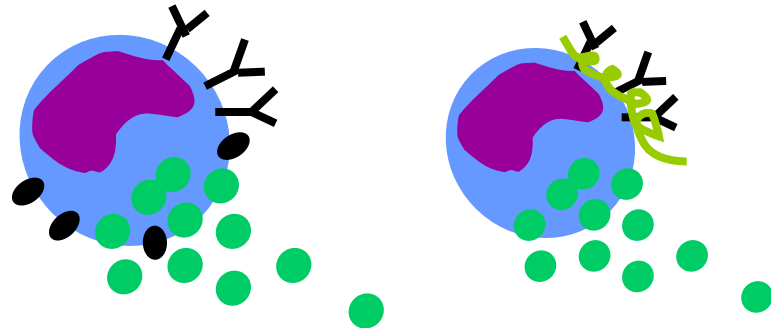
Pseudoallergische reacties ontstaan door aspecifieke interactie van het geneesmiddel met de mestcelmembraan

Type I allergie



Vancomycine  
Gentamicine  
Ciprofloxacine  
Dextranen

Pseudoallergie



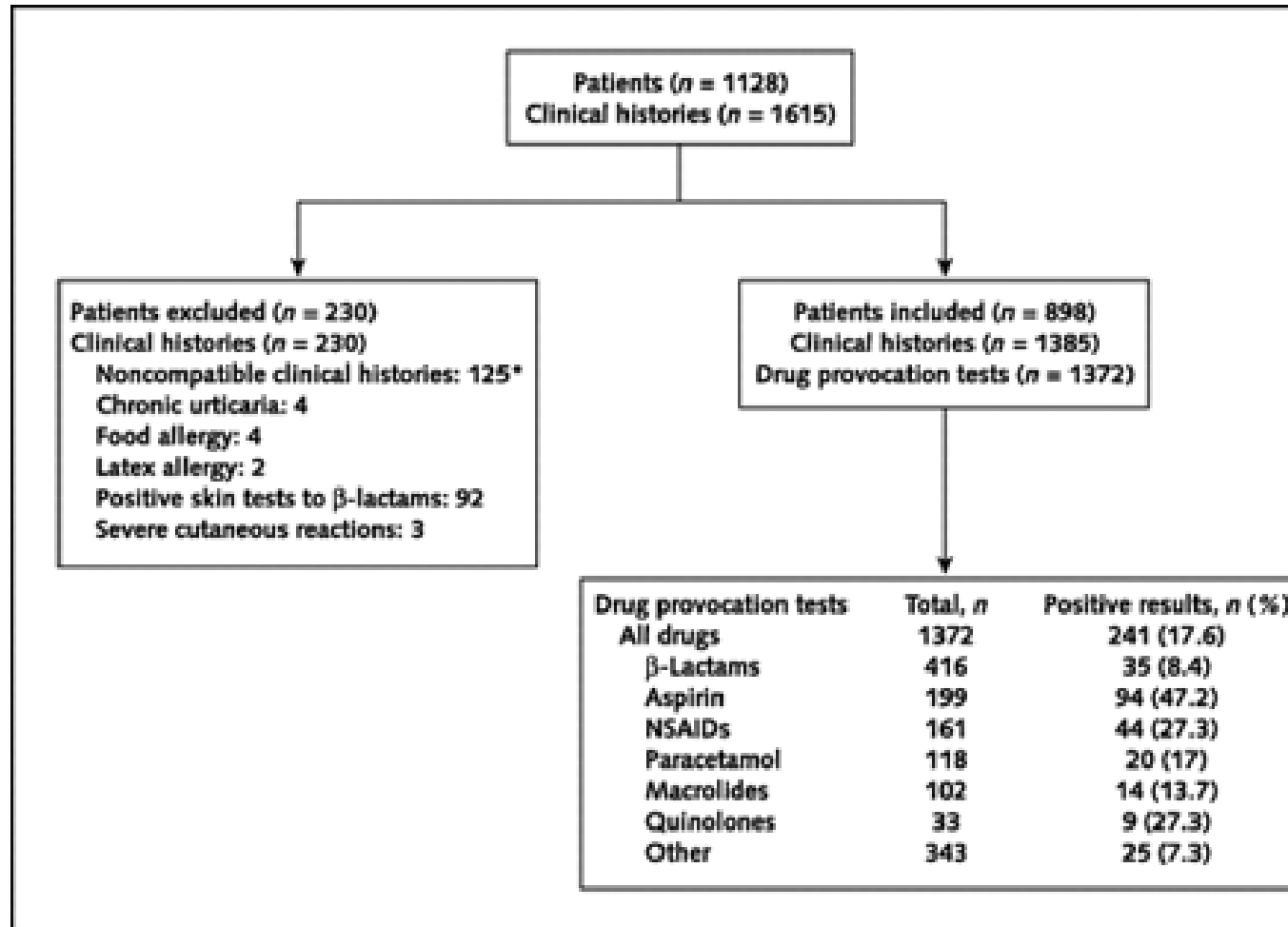
Radiocontrast middelen  
Sommige spierverslappers  
Opiaten

# Wanneer een (orale) provocatietest?

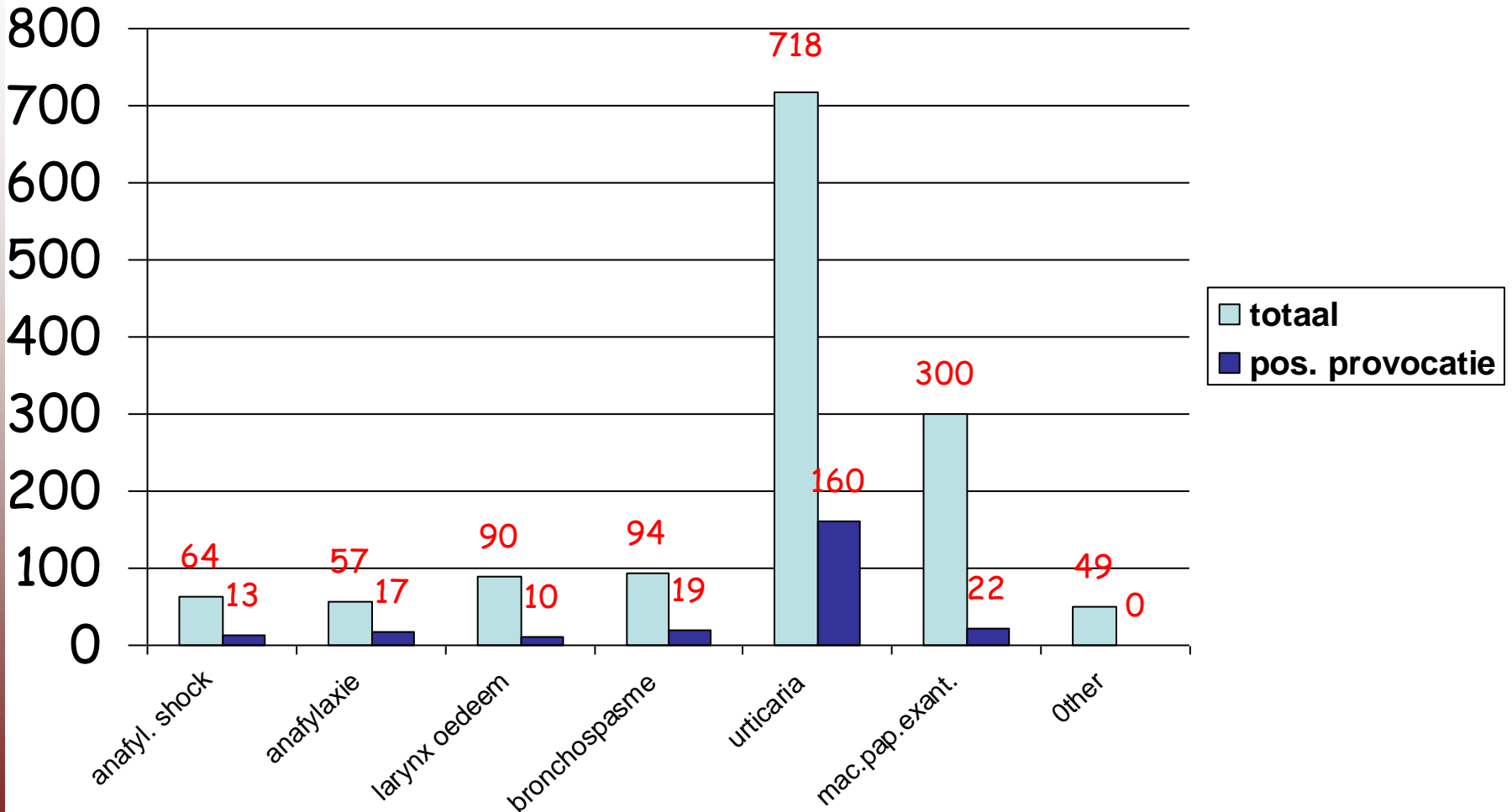
---

- Bewijzen dat iemand (pseudo)allergisch is, om nieuwe blootstelling te vermijden. Maar:
  - Niet zonder risico!
  - Alleen als er geen alternatief geneesmiddel beschikbaar is
- Uitsluiten dat iemand allergisch is of uitsluiten dat kruisovergevoeligheid optreedt

# Gouden standaard = orale provocatietest



# Symptomen



# Positieve reacties na orale provocatietest

---

Soort reactie	% met eerder dergelijke reactie	% van totaal aantal pos reacties
Anafylactische shock	20%	5.4 %
Anafylaxie zonder shock	31.5%	7.0 %
Larynxoedeem	11.1%	4.1 %
Bronchospasme	20.2%	7.9 %
Urticaria	22.3%	66.4 %
Maculopapuleuze eruptie	7.3%	9.1 %
Anders	0%	3.6%

# Geneesmiddelenallergie

## Conclusies

---

- Precieze percentage allergische mensen onbekend
- Allergie kan zich op vele manieren presenteren
- Diagnostische tests nog beperkt
- RAST/CAP vooral belangrijk bij verdenking allergie penicilline
- Anamnese en lichamelijk onderzoek blijven heel belangrijk om de diagnose te stellen