

# Registratie van geneesmiddelallergieën

M.L. van Noort, E.A. van Dijk en N.J.J. Oldenhof

## Kernpunten

- Tussen vier bestanden met allergiemeldingen komt slechts 9,4 % van de meldingen overeen.
- In de beoordeling van allergiemeldingen is onvoldoende overeenstemming.
- Een regionaal allergieregistratiesysteem is noodzakelijk voor adequate vastlegging en beheer van geneesmiddelallergieën.
- Een expertgroep moet gestandaardiseerde criteria definiëren voor de vaststelling van een geneesmiddelallergie.

Ongeveer 5-10 % van alle bijwerkingen van geneesmiddelen betreft een allergische reactie [1]. Naast preventie van onnodige blootstelling aan geneesmiddelen waarvoor patiënten allergisch zijn, is minstens zo belangrijk patiënten geen noodzakelijke medicatie te onthouden bij een (vermeende) allergie. Dit vraagt om adequate invoer, opslag en signalering van allergieën in een elektronisch patiëntendossier of medicatiedossier. Problemen die zich voordoen bij registratie en bewaking van allergieën zijn [2-5]:

- ‘voorspelbare’ bijwerkingen worden geregistreerd als allergie;
- allergieën worden geregistreerd op basis van onvoldoende onderbouwing;
- allergieën worden niet op de juiste plek geregistreerd;
- door registratie als vrije tekst is het gegeven niet beheersbaar;
- registratie leidt niet tot een signaal bij voorschrijven en/of toedienen.

Het doel van dit onderzoek is een deel van deze problemen te karakteriseren en te kwantificeren.

## Methoden

### Inventarisatie bestaande registratie

Door middel van retrospectief statusonderzoek zijn aard en omvang van geneesmiddelallergieën gekarakteriseerd. Hiervoor zijn de gegevens gebruikt van patiënten die tijdens het intakegesprek in verband met een electieve ingreep spontaan hun geneesmiddelallergie meldden. Van deze patiënten zijn verzameld: patiëntnummer, leeftijd, geslacht, woonplaats en ATC-code van het geneesmiddel waarvoor de allergie gemeld werd. Vervolgens is per patiënt onderzocht of deze geneesmiddelallergie geregistreerd was in het medisch dossier van de hoofdbehandelaar, bij de huisarts en/of bij de openbare apotheek. De gegevens die in het medisch dossier van VieCuri Medisch Centrum (VCMC) werden verzameld, zijn: ATC-code van de geneesmiddelen waarvoor een allergie geregistreerd is, arts, specialisme en overige informatie over de allergie. Tevens werd

## Abstract

*Registering drug allergies. An inventory of current practice and a pilot study for validation of an assessment system*

### Objective

The objective of this study is to investigate how reliable information about drug allergies can be obtained for registration in electronic patient and medication records.

### Methods

Frequency and nature of drug allergies were determined by retrospective research of patient records. Drug allergies which had been reported by patients before hospital admission were compared with three types of records: hospital medical records, general practitioner records and pharmacy records. A questionnaire was used to collect standardized information about drug allergies. 60 filled-out questionnaires were evaluated by four medical specialists. Only two criteria were allowed: the allergy must be or need not be detected by an electronic system. The validation of the questionnaire is based on similarity in evaluation of the questionnaires using the Kappa index ( $K > 75\%$ ).

### Results

Of 1677 patients 10.3 % reported a drug allergy before hospital admission. Of these reported allergies 9.4 % was recorded in each of the four sources. The evaluation of the questionnaires by the four specialists does not match sufficiently.

### Conclusion

A regional allergy registration system is necessary to register and monitor drug allergies adequately. Standardized collection of information about drug allergies should be the basis for this system. An expert group has to define standardized criteria for the determination of a drug allergy.

*PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(4):74-77*

onderzocht of het geneesmiddel tijdens de opname is voorgeschreven via het ziekenhuisapothekinformatiesysteem Zamicom. Bij de huisarts zijn de ATC-codes van de geneesmiddelen waarvoor een allergie is geregistreerd afkomstig uit de probleemlijst van het huisartsinformatiesysteem. Bij de openbare apotheek leverde het apothekinformatiesysteem deze gegevens. De verschillen tussen deze bronnen werden statistisch getoetst middels een chi-kwadrattest (dubbelzijdig;  $p < 0,05$ ).

### Opzet en validatie vragenlijst

Aard, ernst en tijdsrelatie van de klachten werden door de patiënt na het intakegesprek ingevuld op een vragenlijst die is opgesteld in samenwerking met een dermatoloog [6]. Onder het begrip genees-

**Tabel 1****Allergieregistraties in geneesmiddelgroepen**

	Patiënt <sup>□</sup>	Huisarts <sup>□</sup>	Apotheek <sup>□</sup>	Status <sup>□</sup>	Vragenlijsten <sup>◇</sup>
Antibiotica	115	69	29	50	41
Opiaten	10	3	2	5	4
NSAID's, COX-2-remmers, acetylsalicylzuur	24	15	8	11	15
Paracetamol	10	2	1	2	3
Joodproducten (desinfectie)	17	0	0	7	1
Contrastmiddelen, jodiumhoudend	5	0	0	2	2
Latex	4	0	0	3	1
Overige	32	28	5	14	19
Geen allergie	-	0	0	2	0
Totaal	217	117	45	96	86

□ gegevens afkomstig uit inventarisatie

◇ gegevens afkomstig uit validatieonderzoek

middelallergie vallen naast ongewenste idiosyncratische reacties ook de jodium- en latexallergieën.

De ingevulde vragenlijsten werden vervolgens tweemaal met een tussenperiode van een maand beoordeeld door dezelfde beoordelaar. De beoordelaars waren een ziekenhuisapotheker, een dermatoloog, een anesthesioloog en een longarts. Bij de eerste beoordeling diende aangegeven te worden of de allergie al dan niet bewaakt moet worden. Tijdens de tweede beoordeling is de mate van zekerheid over deze beoordeling hieraan als criterium toegevoegd.

De validiteit van de vragenlijst is beoordeeld op volledigheid van de vragenlijst en op mate van overeenstemming tussen beoordelaars. De interindividuele variatie in de beoordeling werd onderzocht door middel van de kappa-index, die de mate van overeenstemming tussen de beoordelaars aangeeft, gecorrigeerd voor toevallige overeenstemming. De mate van overeenstemming is acceptabel bij een kappa-index > 75 % [7, 8].

De reproduceerbaarheid van de beoordeling werd onderzocht door de twee beoordelingen van één beoordelaar statistisch te toetsen met de kappa-index en de chi-kwadraattest.

## Resultaten

### Inventarisatie bestaande registratie

In april 2005 zijn 217 allergiemeldingen geregistreerd. Dit betrof 173 (10,3 %) van 1677 patiënten, van wie 71 % vrouw is.

Bij het statusonderzoek werd 63,3 % van deze meldingen teruggevonden, bij de huisarts 30,0 % en bij de apotheek 11,5 %. Dit zijn significante verschillen. Bij 9,4 % van de meldingen is bij alle vier de bronnen dezelfde allergie geregistreerd. Ten opzichte van de andere

bronnen zijn bij de huisarts significant meer patiënten, met meerdere registraties per patiënt, bekend.

Op basis van verdeling op frequentie en ATC-code zijn geen significante verschillen tussen de bronnen aangetoond wat betreft de verdeling van de registraties in geneesmiddelgroepen (tabel 1). Uitzondering hierop vormen joodproducten, contrastmiddelen en latex, die door huisarts en apotheek niet werden vastgelegd. Uit het statusonderzoek blijkt dat de bron in meer dan 50 % de patiënt zelf is. Diens melding werd niet geverifieerd door de hoofdbehandelaar. Ondanks registratie bij de intake wordt het geneesmiddel in kwestie bij 9,7 % van de patiënten toch voorgeschreven tijdens opname.

### Opzet en validatie vragenlijst

De beoordelaars hebben 60 vragenlijsten beoordeeld. Ze gaven aan dat de vragenlijst volledig is.

Het percentage beoordelingen waarover de beoordelaars onzeker zijn, varieert tussen 30 en 86. De kappa-index van alle (sub)analyses varieert van -7,3 tot 77,2 % (tabel 2). Er is een subanalyse uitgevoerd door uitsluitend vragenlijsten te selecteren waarop één geneesmiddel vermeld wordt. Een tweede subanalyse is uitgevoerd met een selectie van vragenlijsten waarop uitsluitend één allergie voor antibiotica wordt vermeld.

De intra-individuele reproduceerbaarheid laat een kappa-index < 75 % zien voor alle beoordelaars. Bij de chi-kwadraattest verschillen alleen de beoordelingen van de ziekenhuisapotheker niet significant ( $p = 0,092$ ).

Op basis van een door de onderzoeker vastgestelde combinatie van een aantal kenmerken zijn de ingevulde vragenlijsten ingedeeld in

**Tabel 2****Kappa-index tweede beoordeling**

Beoordelaars	Waargenomen overeenstemming (%)	Toevallige overeenstemming (%)	Kappa-index (%)
Longarts en dermatoloog $\square$	70,6	57,8	30,3
Longarts en anesthesioloog $\square$	66,7	55,0	26,0
Longarts en ziekenhuisapotheker $\square$	35,3	35,1	0,4
Ziekenhuisapotheker en dermatoloog $\square$	49,0	46,0	5,6
Ziekenhuisapotheker en anesthesioloog $\square$	56,9	47,8	17,4
Anesthesioloog en dermatoloog $\square$	80,4	50,9	60,1
Longarts en dermatoloog $\diamond$	80,5	53,1	58,4
Longarts en anesthesioloog $\diamond$	70,7	53,1	37,6
Longarts en ziekenhuisapotheker $\diamond$	34,1	31,9	3,3
Ziekenhuisapotheker en dermatoloog $\diamond$	48,7	45,7	5,7
Ziekenhuisapotheker en anesthesioloog $\diamond$	53,7	45,7	14,7
Anesthesioloog en dermatoloog $\diamond$	85,4	50,7	70,3

$\square$  vergelijking vragenlijsten met registratie van 1 geneesmiddel

$\diamond$  vergelijking vragenlijsten met een allergie voor een antibioticum

vier categorieën reacties (tabel 3). De beoordeling van de categorieën ‘anafylactische shock’ en ‘rash’ laat een grote mate van overeenstemming zien. De ziekenhuisapotheker was in tegenstelling tot de andere beoordelaars van mening dat rash niet bewaakt dient te worden.

### Beschouwing en conclusie

Op het gebied van registratie van geneesmiddelallergieën bestaat slechts 9,4 % overeenstemming tussen gegevens van de patiënt en diverse zorgverleners uit de eerste en de tweede lijn. In het ziekenhuis vindt bij het registreren van allergieën geen verificatie van de allergie plaats. Bovendien wordt het bewuste geneesmiddel ondanks registratie bij 9,7 % van de patiënten toch voorgeschreven. Deze resultaten pleiten voor een centrale eenduidige registratie van allergieën.

De validatie van de vragenlijst laat zien dat het beoordelen van, op gestandaardiseerde wijze van de patiënt verkregen, informatie niet eenduidig en met grote mate van onzekerheid plaatsvindt. Ondanks dat de anamnestiche informatie niet volledig is, geven de beoordelaars aan dat de vragenlijst wel voldoet voor de beoordeling van spontane allergiemeldingen.

In recent onderzoek is het bevestigen van de diagnose allergie onderzocht op basis van een algoritme [9]. Het algoritme werd getest op een serie mogelijke allergieën. De gegevens werden onder andere verzameld aan de hand van een niet gevalideerde vragenlijst. De conclusie van het onderzoek was dat het algoritme niet kan

**Tabel 3****Indeling vragenlijsten naar type reactie**

Type reactie	Aantal
Anafylactische shock	5
5th day rash op penicillines (rash)	8
Bijwerking	10
Overig (allergische/anafylactoïde verschijnselen)	37

dienen als vervanging van geneesmiddelallergietests, die overigens niet altijd beschikbaar zijn. Het doel van dit onderzoek was echter niet het bevestigen van de allergie maar het vastleggen van een eenduidige beoordeling ervan.

Om de beoordeling uit te voeren, zijn wegens de complexiteit ervan vooraf vastgestelde criteria nodig. Een werkgroep van lokaal deskundigen kan deze criteria vaststellen. Het opstellen van de criteria moet van twee kanten benaderd worden, namelijk op basis van:

- een aantal karakteristieke verschijningsvormen van een allergische reactie (bijvoorbeeld anafylactische shock);
- geneesmiddelen met daaraan gekoppeld een aantal verschijnselen (bijvoorbeeld 5th day rash op een penicilline).

De geneesmiddelen die relatief vaak een allergische reactie geven,

zijn gedetermineerd in deze inventarisatie. Overige gevallen kunnen vervolgens door de werkgroep worden beoordeeld. Een regionaal allergieregistratiesysteem is noodzakelijk om geneesmiddelallergieën adequaat vast te leggen en te beheren. Op gestandaardiseerde wijze verzamelen én beoordelen van anamnestiche gegevens betreffende de geneesmiddelallergie moet de basis zijn voor een dergelijk systeem.

M.L. van Noort: ziekenhuisapotheker, Elkerliek Ziekenhuis, Helmond; ten tijde van het registratieonderzoek ziekenhuisapotheker i.o., VieCuri Medisch Centrum, Venlo.

E.A. van Dijk en N.J.J. Oldenhof: ziekenhuisapothekers, VieCuri Medisch Centrum, Venlo.

Gebaseerd op de registratielezing van M.L. van Noort.

Correspondentie: drs. M.L. van Noort, Apotheek, Elkerliek Ziekenhuis, Postbus 98, 5700 AB Helmond.

#### LITERATUUR

- 1 DeSwarte RD, et al. Drug allergy. In: Patterson R, Grammar LC, Greenberger PA. Allergic diseases. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 317-412.
- 2 Bowrey DJ, Morris-Stiff GJ. Drug allergy: fact or fiction? Int J Clin Pract. 1998;52(1):20-1.
- 3 Pilzer JD, Burke TG, Mutnick AH. Drug allergy assessment at a university hospital and clinic. Am J Health Syst Pharm. 1996;53:2970-5.
- 4 Jones TA, Como JA. Assessment of medication errors that involved drug allergies at a university hospital. Pharmacotherapy. 2003;23(7):855-60.
- 5 Buurma H, De Smet PA, Kruijtbosch M, Egberts AC. Disease and intolerance documentation in electronic patient records. Ann Pharmacother. 2005;39:1640-6.
- 6 Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM. Allergy. 2de ed. Londen: Mosby International; 2001. p. 155-74.
- 7 Bouter LM, Van Dongen MCJM. Epidemiologisch onderzoek. Opzet en interpretatie. 4de ed. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2000. p. 263-328.
- 8 Wolfe CD, Taub NA, Woodrow EJ, Burney PG. Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients. Stroke. 1991;22:1242-4.
- 9 Benahmed S, Picot MC, Dumas F, Demoly P. Accuracy of a pharmacovigilance algorithm in diagnosing drug hypersensitivity reactions. Arch Intern Med. 2005;165:1500-5

#### NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

## Combinatietherapie met anticonvulsiva: veel gebruikt maar slecht begrepen

Marten Heeringa

Combinatietherapie met anti-epileptica wordt vaak toegepast bij refractaire epilepsie. De farmacodynamische mechanismen die ten grondslag liggen aan de werkzaamheid van deze combinaties zijn echter onbekend, wat rationeel geneesmiddelengebruik in de weg staat.

Jonker e.a. onderzochten de evidentie voor farmacodynamische synergie tussen anti-epileptica met behulp van preklinisch literatuuronderzoek. Doel was ondermeer om bruikbare combinaties van mechanismen te identificeren. Met behulp van Medline werden 107 placebo-gecontroleerde dierexperimentele studies (in vivo en ex vivo) geïdentificeerd, met 536 interactie-experimenten. In 54 % van de experimenten werd de mogelijkheid van een farmacokinetische interactie niet onderzocht. De meest gebruikte methode was evaluatie van het effect van een drempeldosis van een anti-epilepticum op de median effective dose (ED<sub>50</sub>) van een ander anti-epilepticum. De AMPA-receptorantagonisten leken de enige geneesmiddelengroep met synergistische effecten.

De auteurs concluderen dat de gepubliceerde preklinische onderzoeken tot dusver niet geleid hebben tot meer inzicht in werkingsmechanismen van combinaties van anti-epileptica. Door de gekozen designs was het veelal niet mogelijk onderscheid te maken tussen additieve, synergistische en antagonistische interacties. Goed opgezet kwantitatief onderzoek dat zich richt op zowel de farmacokinetiek als de farmacodynamiek is nodig voor rationele toepassing van combinatietherapie met anti-epileptica.

Jonker DM, Voskuyl RA, Danhof M. Synergistic combinations of anticonvulsant agents: what is the evidence from animal experiments? Epilepsia. 2007;48(3):412-34.