

Effect van een gestandaardiseerd anamneseprotocol op het aantal en de kwaliteit van antibiotica-allergieregistraties

W.C. Lee ^{a*}, M.A. Ramrattan ^b, R.A.S. Phaff ^c, H. Spijker ^b en E.J. Ruijgrok ^b

^a Ziekenhuisapothekeer i.o., Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam.

^b Ziekenhuisapothekeer, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam.

^c Allergoloog, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam.

* Correspondentie: LeeW@maasstadziekenhuis.nl.

KERNPUNTEN

- Onterechte en onvoldoende gedocumenteerde allergieregistraties leiden tot onnodig uitwijken naar alternatieve, vaak duurere en mogelijk minder effectieve therapie; bij antibiotica draagt alternatieve therapie daarnaast bij aan resistentie-ontwikkeling.
- Een gestandaardiseerd anamneseprotocol voor geneesmiddelallergieën geeft een significante reductie van het aantal geregistreerde allergieën en een verbetering van de kwaliteit van de registraties.
- Het percentage patiënten dat wegens een geregistreerde penicilline-allergie een alternatief middel als perioperatieve antibioticaprofylaxe toegediend krijgt, is niet significant veranderd.

Inleiding

Het vastleggen van en bewaken op geneesmiddelallergieën is essentieel om te voorkomen dat een patiënt wordt blootgesteld aan een geneesmiddel waarop hij eerder allergisch heeft gereageerd. Ook bij andere overgevoeligheden (bijvoorbeeld bijwerkingen) is het soms noodzakelijk de betrokken geneesmiddelen als ongewenst aan te merken en hierop te bewaken. Bij een onterechte allergieregistratie wordt patiënten echter de juiste therapie onthouden en wordt onnodig uitgeweken naar alternatieve therapie, die in de meeste gevallen bovendien duurder is. In het geval van antibiotica is alternatieve therapie daarnaast mogelijk minder effectief en draagt die bij aan resistentie-ontwikkeling. Onterechte registraties van geneesmiddelallergieën komen in de praktijk veel voor. Dit wordt met name veroorzaakt doordat de meeste informatie hierover bestaat uit anamnestiche gegevens die door de patiënt zelf worden gerapporteerd. Veel patiënten denken allergisch te zijn voor een of meer geneesmiddelen, maar meestal gaat het om bijwerkingen. De meest gerapporteerde geneesmiddelallergie betreft antibiotica. Eerder onderzoek bij klinisch opgenomen patiënten liet zien dat maar liefst 25% van de onderzochte patiënten een allergieregistratie heeft voor een of meer antibiotica, waarvan 15% voor penicilline [1]. Ander onderzoek toonde echter dat slechts 10-20% van de geregistreerde penicillineallergieën met allergietests kon worden bevestigd [2]. Naast onterechte registraties leiden ook allergieregistraties met onvoldoende gegevens over aard en ernst van de allergische

ABSTRACT

Effect of the implementation of a standardized questionnaire on the number and quality of drug allergy registrations

OBJECTIVE

To determine the effect of a standardized questionnaire for the history taking of drug allergies on the registration of drug allergies.

DESIGN AND METHODS

An observational study was conducted in an outpatient clinic for preoperative screening. At this clinic, a standardized questionnaire for recording drug allergies has been implemented. All allergy registrations were collected and analyzed during a two month period before and after the implementation of the questionnaire. The outcomes of the study were the percentage of patients with an allergy registration, the quality of the allergy registrations and the percentage of patients with a penicillin allergy and a non-standard therapy for perioperative antibiotic prophylaxis.

RESULTS

The proportion of patients with a drug allergy registration was significantly reduced from 17.4% to 14.2% after implementation of the questionnaire. The quality of the documented allergies also improved significantly. Although the proportion of patients with a penicillin allergy and non-standard perioperative antibiotic prophylaxis was reduced after the implementation of the protocol, this reduction was not significant.

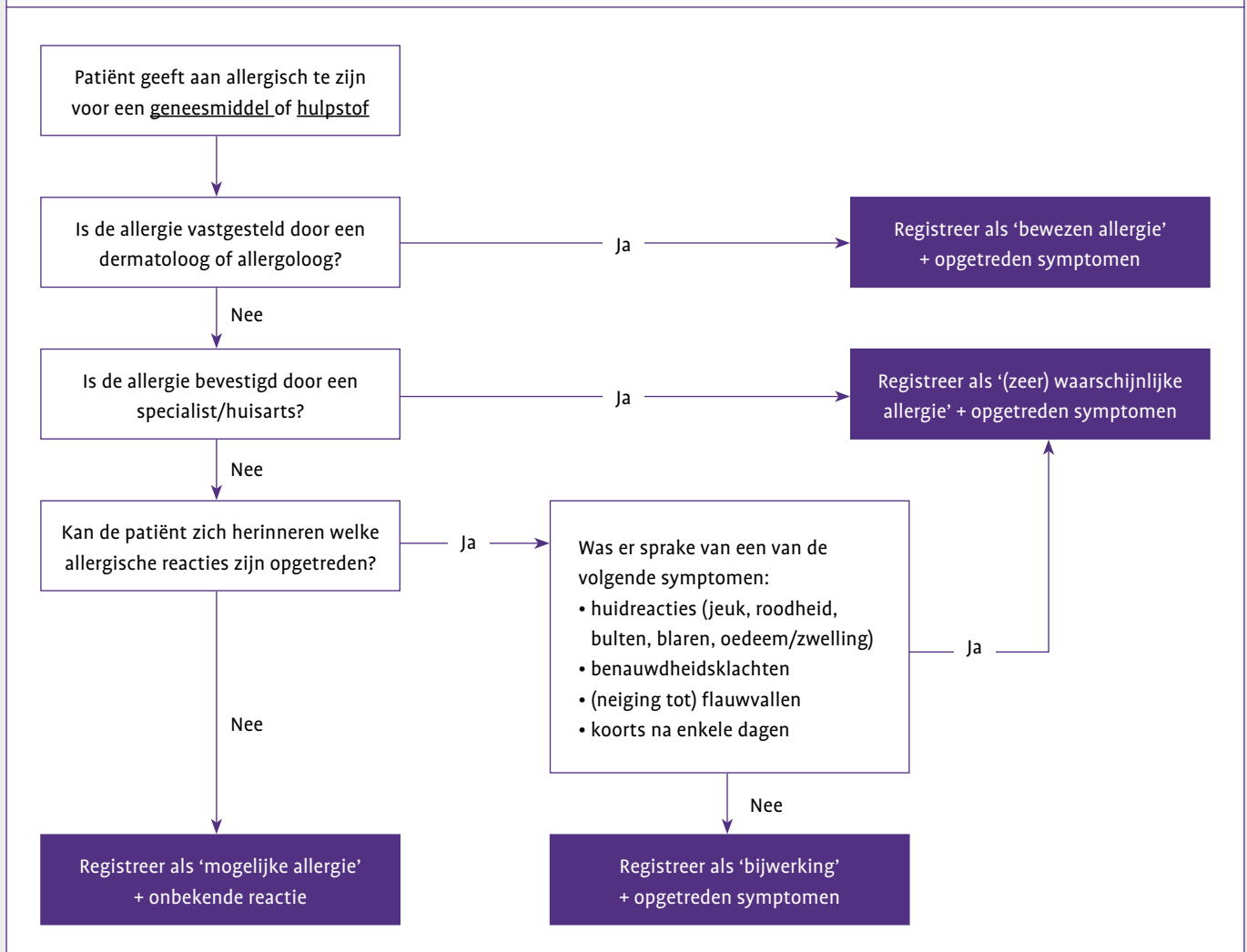
CONCLUSION

By using a standardized questionnaire for the history taking of drug allergies, the number of allergy registrations is reduced and the quality of drug allergy documentation improves.

Lee WC, Ramrattan MA, Phaff RAS, Spijker H, Ruijgrok EJ. Effect van een gestandaardiseerd anamneseprotocol op het aantal en de kwaliteit van antibiotica-allergieregistraties. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1313.

reactie, tot onnodig uitwijken naar alternatieve therapie. Bij bijvoorbeeld een penicillineallergie zonder aanvullende gegevens worden cefalosporines vaak uit voorzorg vermeden, hoewel deze bij een milde type-IV-reactie wel toegepast kunnen worden. Het belang van het vastleggen van de (ernst van de) overgevoelheidsreacties is al langer bekend. In 2007 is dan ook in opdracht van het Nationaal ICT Instituut in de Zorg (NICTIZ) een EMD-werkgroep Allergie opgestart om een eenduidige vastlegging mogelijk te maken [3]. Deze werkgroep heeft enkele aanbevelingen gedaan voor de registratie van ernst en aard van de overgevoelheidsreactie.

FIGUUR 1
Stroomschema behorend bij protocol ‘Registratie geneesmiddelovergevoeligheden’



ties en relevante aanvullende informatie; maar tot op heden zijn er geen concrete richtlijnen voor de realisatie hiervan.

Ook in het Maasstad Ziekenhuis werd ervaren dat allergieregistraties onvoldoende informatie bevatten voor een adequate beoordeling en dat er sprake is van overrapportage en overregistratie. Het Maasstad Ziekenhuis heeft daarom in samenwerking met de vakgroepen allergologie en anesthesie een anamneseprotocol voor geneesmiddelallergieën opgezet, ten behoeve van de uitvraag door apothekersassistenten op de poli preoperatieve screening. Een van de onderdelen van het protocol is een stroomschema voor het categoriseren van de door de patiënt gerapporteerde allergie als een allergie – onderverdeeld in bewezen, (zeer) waarschijnlijke of mogelijke allergie – of een bijwerking (figuur 1). Daarnaast moeten bij iedere registratie de klachten van de overgevoeligheidsreactie vastgelegd worden.

Het anamneseprotocol is in februari 2012 geïmplementeerd. Het doel van dit onderzoek is na te gaan of de implementatie van dit protocol leidt tot een reductie in het aantal onterechte registraties van geneesmiddelallergieën. Daarnaast is onderzocht of de kwali-

teit van de registraties van antibiotica-allergieën van invloed is op de keuze van het antibioticum bij perioperatieve profylaxe.

Methoden

Een observationeel onderzoek werd uitgevoerd op de poli preoperatieve screening van het Maasstad Ziekenhuis. Alle patiënten die een bezoek aan deze poli brachten, werden door de apothekersassistenten bevroegd op allergieën. Gedurende twee maanden voor en twee maanden na implementatie van het protocol werden bij alle patiënten de allergieregistraties verzameld en geanalyseerd. Dit onderzoek omvat geen invasieve aspecten en is derhalve niet WMO-plichtig.

In deze studie zijn drie eindpunten onderzocht:

- het aantal patiënten bij wie een geneesmiddelallergie is vastgelegd;
- de kwaliteit van de overgevoeligheidsregistraties – om de kwaliteit te scoren werden aan elke registratie maximaal 3 punten toegekend: 1 punt voor een duidelijk omschreven (genees)middel of geneesmiddelgroep, 1 punt voor een aanvullende omschrijving

TABEL 1

Karakteristieken van de patiënten en de geregistreeerde overgevoeligheden voor en na implementatie van het protocol

	Voor implementatie	Na implementatie
Totaal aantal patiënten	2195	2248
• vrouw (%)	1124 (51,2)	1240 (55,2)
• gemiddelde leeftijd ± standaarddeviatie	47,4 ± 0,9	46,0 ± 0,9
Aantal patiënten met overgevoelighedsregistratie	385	344
• vrouw (%)	274 (71,5)	252 (79,0)
• gemiddelde leeftijd ± standaarddeviatie	60,0 ± 2,2	60,4 ± 2,2
Aantal geregistreeerde overgevoeligheden	573	470
Aantal allergieën (% van totaal)	571 (= 100)	433 (= 100)
• antibiotica	276 (48,3)	220 (50,1)
• NSAID's (inclusief salicylaten)	72 (12,6)	52 (12,0)
• opioïden	41 (7,2)	32 (7,4)
• jodium	17 (3,0)	14 (3,0)
• contrastmiddelen	12 (2,1)	13 (2,8)
• paracetamol	9 (1,6)	10 (2,3)
• ACE-remmers	6 (1,0)	2 (0,5)
• middel onbekend	11 (1,9)	2 (0,5)
• overige	120 (21,0)	79 (18,2)
• weet niet	7 (1,2)	11 (2,5)
Aantal bijwerkingen (% van totaal)	2 (= 100)	37 (= 100)
• antibiotica	1 (50)	11 (30)
• NSAID's (inclusief salicylaten)		4 (36)
• opioïden		9 (24)
• statines		2 (5)
• paracetamol		1 (3)
• ACE-remmers		1 (3)
• overige	1 (50)	8 (22)
• weet niet		1 (3)

van het type overgevoeligheid (allergie, al dan niet gespecificeerd, of bijwerking/andere intolerantie) en 1 punt voor het vastleggen van de klachten die tijdens de allergische reactie zijn opgetreden;

- het aantal patiënten met een geregistreeerde penicillineallergie bij wie in plaats van een cefalosporine een alternatief middel als perioperatieve antibioticaprofylaxe is gekozen.

Het verschil in het aantal patiënten met een geneesmiddelallergie en het aantal patiënten die een alternatief antibioticum voor perioperatieve profylaxe kregen, is getoetst met de chikwadratoets. Het verschil in de kwaliteit van de registraties is getoetst met de t-toets. Een P-waarde van 0,05 werd als significant beschouwd.

Resultaten

In totaal zijn in de twee observatieperiodes registraties van 4443 patiënten verzameld. In tabel 1 staan de karakteristieken van de geïnccludeerde patiënten en de geregistreeerde overgevoeligheden. In totaal zijn 1043 geneesmiddelovergevoeligheden bij 729 patiënten geregistreeerd. Ongeveer de helft van de registraties betrof een antibioticum. Het percentage vrouwen in de groep na

implementatie van het protocol was significant hoger dan in de groep voor implementatie. Hiervoor is niet gecorrigeerd, aangezien patiënten met een overgevoelighedsregistratie vaker vrouw zijn dan patiënten zonder overgevoelighedsregistraties. Correctie voor het geslacht zou bij een significante reductie in het aantal registraties het resultaat niet beïnvloeden.

Tabel 2 geeft een overzicht van de aantallen patiënten met een overgevoelighedsregistratie voor en na invoering van het protocol. Na implementatie blijkt niet alleen het aantal patiënten met een geneesmiddelallergie significant te zijn verminderd (van 17,4% naar 14,2%), maar blijkt ook het totaal aantal registraties (inclusief bijwerkingen) significant te zijn gedaald. De reductie in het aantal patiënten met een antibioticumallergie (van 9,9% naar 8,1%) is ook significant.

De kwaliteit van de geregistreeerde antibioticumovergevoeligheden is significant verbeterd na invoering van het protocol. Voor de implementatie scoorden de registraties gemiddeld 1,5 van de 3 kwaliteitspunten; na implementatie is dit gestegen naar 2,1. Met name het aantal registraties met de maximale score van 3 punten is aanzienlijk gestegen (van 0,4 naar 41,6%). In tabel 3 zijn de gegevens uitgewerkt.

TABEL 2

Aantal patiënten met een overgevoelighedsregistratie

Aantal patiënten met registratie	Voor implementatie (N = 2195)	Na implementatie (N = 2248)	P
Overgevoeligheid (%)	385 (17,5)	344 (15,3)	0,046
Geneesmiddelallergie (%)	383 (17,4)	319 (14,2)	0,003
Antibioticumallergie (%)	217 (9,9)	182 (8,1)	0,042
Bijwerking (%)	2 (0,1)	34 (1,5)	< 0,001

TABEL 3

Kwaliteit registraties antibiotica-allergie

Aantal registraties	Voor implementatie (N = 277)	Na implementatie (N = 231)	P
Middel duidelijk gespecificeerd (%)	263 (94,6)	224 (97,0)	
Type overgevoeligheid (%)	1 (0,4)	107 (46,3)	
Overgevoelighedsreacties (%)	187 (67,3)	163 (70,6)	
Registraties met 0 punten (%)	7 (2,5)	0 (0)	
Registraties met 1 punt (%)	92 (33,1)	64 (27,7)	
Registraties met 2 punten (%)	178 (64,0)	71 (30,7)	
Registraties met 3 punten (%)	1 (0,4)	96 (41,6)	
Gemiddeld aantal punten per registratie	1,6	2,1	< 0,001

In de observatieperiode voor de implementatie hebben 60 patiënten met een penicillineallergie daadwerkelijk perioperatieve antibioticaprofylaxe ontvangen. 21 (35%) van hen hebben een alternatief middel gekregen conform het protocol *Perioperatieve antibioticaprofylaxe bij penicillineallergie*. In de periode na de implementatie van het protocol is het aandeel patiënten met een alternatief middel gedaald naar 21% (14 van de 66 patiënten), maar dit verschil is niet significant.

Beschouwing

Dit onderzoek laat zien dat een gestandaardiseerd anamneseprotocol voor geneesmiddelallergieën leidt tot een significante reductie in het aantal onterechte allergieregistraties. Zoals verwacht, verschuift een deel van de allergieregistraties naar bijwerkingenregistraties. Deze verschuiving verklaart echter slechts een deel van de reductie, aangezien het totaal aantal overgevoelighedsregistraties ook significant is verminderd. Het volledig verdwijnen van 'nietszeggende' registraties (met kwaliteitscore 0) heeft waarschijnlijk ook een bijdrage geleverd. Het aantal allergieregistraties blijft echter hoog, wat waarschijnlijk te verklaren is doordat het onderscheid tussen een bijwerking en een allergische reactie moeilijk te maken is op basis van de opgetreden reacties alleen, en doordat de opgetreden dan wel geregistreerde reacties niet specifiek genoeg zijn voor het stellen van de diagnose. Aanvullende diagnostiek is noodzakelijk om de allergie te bevestigen en bij geneesmiddelen waarbij alternatieve therapieën schaars of

ongewenst zijn, is dit dan ook sterk aan te bevelen. Een automatisch gekoppelde digitale verwijzing naar de allergoloog bij registratie van bepaalde geneesmiddelen zou mogelijk uitkomst kunnen bieden voor verdere reductie van het aantal allergieregistraties.

Het protocol heeft ook de kwaliteit van de registraties significant verbeterd. De verwachting was echter dat (met uitzondering van de 'mogelijke' allergieën) alle registraties een score van 3 zouden halen na de implementatie van het protocol. De reden dat dit niet is gehaald, is vermoedelijk dat apothekersassistenten een reeds geregistreerde allergie hebben laten staan en om diverse redenen niet hebben aangepast.

In eerder onderzoek bleek dat van patiënten met een antibioticumallergie 30% een antibioticum kreeg dat niet behoorde tot de standaardtherapie, mogelijk als gevolg van de allergieregistratie [4]. In dit onderzoek is alleen gekeken naar patiënten met een penicillineallergie, maar we vonden een overeenkomstig percentage patiënten die in plaats van het gebruikelijke cefalosporine een alternatief middel kregen als perioperatieve antibioticaprofylaxe. Aangezien de incidentie van een type-I-penicillineallergie aanzienlijk lager is dan het aantal patiënten die een penicillineallergie rapporteren, was de verwachting dat een verbeterde allergieregistratie zou leiden tot een verbeterd onderscheid in type-I- en type-IV-allergieën en hierdoor tot een aanzienlijk lager aantal patiënten met een alternatief antibioticum als perioperatieve profylaxe. Hoewel het aantal inderdaad is verminderd, is het

verschil niet significant. Mogelijk valt dit te verklaren doordat een aanzienlijk deel van de patiënten die een alternatief middel hebben gekregen, nog steeds een onvolledige registratie heeft voor de penicillineallergie (met name informatie over de aard van de allergische reactie ontbreekt).

Een beperking van dit onderzoek is dat de kwaliteit van de registraties is gescoord op de onderdelen die op dat moment geregistreerd konden worden. Het registreren van de ernst van de opgetreden (allergische) reacties, zoals geadviseerd door de EMD-werkgroep, was op het moment van de implementatie van het protocol nog niet mogelijk en is daarom niet meegenomen. Ook is de interpretatie door de behandelaar niet meegenomen in de beoordeling van de kwaliteit van de registraties.

Daarnaast zijn de twee maanden direct na invoering van het protocol gebruikt voor de na-analyse. Aangezien de apothekers-assistenten in het begin nog moesten wennen aan het protocol en de nieuwe manier van registreren, heeft dit mogelijk geleid tot minder gunstige uitkomsten.

Met dit onderzoek is aangetoond dat het aantal onterechte ge-

neesmiddelallergieregistraties door apothekersassistenten met behulp van een gestandaardiseerd anamneseprotocol kan worden gereduceerd en dat de kwaliteit van de allergieregistraties kan worden verbeterd. De eerste stappen zijn inmiddels gezet om dit protocol ziekenhuisbreed uit te rollen.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van W.C. Lee.

LITERATUUR

- 1 Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med.* 2000 okt 9;160(18):2819-22.
- 2 Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA.* 2001 mei 16;285(19):2498-505.
- 3 Oude Elberink JNG, Wijbenga JA, Folmer H, van Noort ML. Registratie van geneesmiddelovergevoeligheid in het elektronisch patiëntendossier. *Ned Tijdschr Allergie.* 2008;8(3):82-8.
- 4 Lutomski DM, Lafollette JA, Biaglow MA, Haglund LA. Antibiotic allergies in the medical record: effect on drug selection and assessment of validity. *Pharmacotherapy.* 2008 nov;28(11):1348-53.

Moeten *non-inferiority*-studies worden uitgebannen?

Rogier Klok

In dit review behandelen Wange en collega's de voor- en nadelen van *non-inferiority trials*. Deze studies kunnen worden toegepast wanneer een nieuw geneesmiddel naar verwachting dezelfde primaire effectiviteit heeft, maar op andere punten voordelen bezit. Wange c.s. brengen vijf redenen voor het uitbannen van deze studies naar voren. Deze redenen richten zich op methodologische aspecten en op de ethiek van het testen van een onbewezen geneesmiddel bij mensen zonder dat het doel is een beter werkend middel te introduceren. In de methodologische aspecten komt onder andere naar voren dat opeenvolgende *non-inferiority trials* kunnen leiden tot de uitspraak dat een nieuw geneesmiddel niet slechter is dan het voorgaande geneesmiddel, terwijl het wél slechter is dan het eerste geneesmiddel in de reeks. Daarnaast is het moeilijk een objectieve en valide marge te bepalen voor *non-inferiority*.

Tevens worden vier redenen tégen het uitbannen van deze studies naar voren gebracht. Het is voor patiënten, artsen en ook verzekeraars goed als er meerdere gelijkwaardige geneesmiddelen op de markt zijn. Ook kunnen veel van de methodologische problemen worden opgelost. Daarvoor is goede kennis nodig van beschikbare

placebogecontroleerde studies, de aandoening en de onderzochte geneesmiddelen. Subjectiviteit zal altijd een mogelijk probleem zijn, maar dat geldt ook voor superioriteitsstudies. Als vangnet om de kwaliteit te garanderen kunnen de richtlijnen van de Europese registratieautoriteiten dienen, die speciaal zijn opgesteld voor *non-inferiority trials*. Verder kunnen mogelijke problemen worden besproken met de registratieautoriteit voordat een dergelijke studie gestart wordt.

De auteurs concluderen dat ondanks de ethische en methodologische problemen *non-inferiority trials* niet moeten worden uitgebannen. Er is nog voldoende ruimte om de methodologische problemen aan te pakken en de auteurs hopen dan ook dat dit review zal leiden tot een discussie over manieren om deze studies te verbeteren.

Wangge G, Klungel OH, Roes KC, de Boer A, Hoes AW, Knol MJ. Should non-inferiority drug trials be banned altogether? *Drug Discov Today.* 2013 jan 14. [online prepublicatie]

Klok R. *Moeten non-inferiority-studies worden uitgebannen?* *PW Wetenschappelijk Platform.* 2013;7:e1313.