

Allergologisch onderzoek bij geneesmiddelenallergie: toepasbaarheid van verdunningsreeksen en een patiëntencasus

A.F.Y. Al Hadithy ^{a*}, M.S. van Maaren ^b en A. Vermes ^c

^a Ziekenhuisapotheeker in opleiding, Apotheek, Erasmus MC, Rotterdam.

^b Internist-allergoloog, Afdeling Allergologie, Erasmus MC, Rotterdam.

^c Sectorziekenhuisapotheeker, afdeling productie, Apotheek, Erasmus MC, Rotterdam.

* Correspondentie: a.alhadithy@erasmusmc.nl.

KERNPUNTEN

- Verdunningsreeksen nemen een waardevolle plaats in bij de diagnostiek van geneesmiddelenallergie.
- Wanneer allergie niet door een geneesmiddel, maar door een hulpstof veroorzaakt wordt, kan onzorgvuldig uitgevoerde diagnostiek leiden tot onterechte of ongewenste vermijding van preparaten met het geneesmiddel.
- De apotheker kan een belangrijke rol spelen bij het voorkómen daarvan.

Inleiding

Regelmatig krijgt de apotheek van het Erasmus MC aanvragen voor verdunningsreeksen ten behoeve van allergologische diagnostiek middels intracutane injecties. Een deel van de aanvragen heeft betrekking op verdunningsreeksen van farmaca en hulpstoffen die niet eenvoudig bereid kunnen worden. Verdunningsreeksen zijn in principe magistrale bereidingen, waarvan de ziekenhuisapotheeker de rationaliteit en de technisch-farmaceutische haalbaarheid moet beoordelen.

In dit artikel zal, aan de hand van een recente casus, een overzicht gegeven worden van de mogelijkheden voor de injecteerbare verdunningsreeksen en hun waarde in de diagnostiek van geneesmiddelenallergie.

Casus

Patiënt A (vrouw, 72 jaar) kreeg in de zomer van 2007 een injectie Xylocaïne (lidocaïne 10 mg/ml) en een injectie Kenacort-A (triamcinolonacetonide injectiesuspensie 40 mg/ml) in haar rechterheup in verband met een slijmbeursontsteking. Binnen 10 minuten na de toediening, toen ze de huisartspraktijk al had verlaten, kreeg mevrouw A rode, verheven, jeukende vlekken op haar armen en een gezwollen gezicht. Ze ging snel terug naar de huisarts en kort na aankomst werd zij slap, beroerd, misselijk en ze begon over te geven. Ze raakte niet buiten bewustzijn. Met ondersteuning werd ze naar het ziekenhuis gebracht, waar ze ter observatie bleef tot de volgende dag. Het is niet bekend of er een lage bloeddruk is gemeten en of ze medicatie heeft gekregen. Vóór deze reactie kreeg de patiënte frequent pijnstillende injecties

ABSTRACT

Allergologic tests for drug hypersensitivity: the use of serial dilutions and a patient case

Skin testing for drug hypersensitivity reactions is a valuable diagnostic tool. Various forms of skin testing may be performed, depending on the allergic condition. One variant, intracutaneous testing with injections of suspected allergens, is commonly applied in allergologic practice to evaluate skin reactivity to various allergens. Hospital pharmacists may be frequently confronted with prescriptions for extemporaneous serial dilutions for sterile intradermal injections. Since compounding of such dilutions may be complicated and time-consuming, pharmacists are likely to question the rationale behind such prescriptions. In this paper we provide an overview of the diagnostic options available for drug hypersensitivity reactions and we illustrate the importance of intracutaneous tests by discussing a recent clinical case from our hospital.

Al Hadithy AFY, van Maaren MS, Vermes A. Allergologisch onderzoek bij geneesmiddelenallergie: toepasbaarheid van verdunningsreeksen en een patiëntencasus. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1114.

in haar schouder en rug, maar zij weet niet of deze injecties ook Kenacort-A-injecties geweest konden zijn. Haar reguliere medicatie bestond uit paracetamol en oxazepam.

Aangezien de patiënte nog een keer deze injecties in haar knie moest krijgen, kwam ze, ter uitsluiting van een allergie, bij de allergoloog. De allergoloog voerde in eerste instantie huidpriktests uit met Xylocaïne 10 mg/ml injectie en met Kenacort-A 40 mg/ml injectiesuspensie in de verdunningen 1:1000, 1:100 en 1:10 (0,01-1 mg/ml lidocaïne respectievelijk 0,04-4,0 mg/ml triamcinolonacetonide). De uitkomsten van de huidpriktests waren negatief voor alle Xylocaïne-verdunningen en zwak positief voor de Kenacort-A-verdunning 4,0 mg/ml.

De arts besloot – gezien de positieve reactie op de Kenacort-A-huidpriktest – aanvullende diagnostiek te verrichten en verzocht daarom de apotheek om tienvoudige verdunningsreeksen (1:10.000 t/m 1:10, in NaCl 0,9%) van de Kenacort-A-injectiesuspensie en de afzonderlijke bestanddelen: triamcinolonacetonide, carmellose (natriumcarboxymethylcellulose; CMC-Na), polysorbaat 80 en benzylalcohol. De apotheker overlegde met de voorschrijver en besloot alle verdunningsreeksen te maken, met uitzondering van triamcinolonacetonide (in verband met de slechte oplosbaarheid van triamcinolonacetonide en het simultaan testen van de rest van de bestanddelen).

De uitkomsten van deze intracutane huidtests waren:

- negatief voor alle verdunningen van polysorbaat 80 en benzylalcohol (0,001-1,0 mg/ml);
- positief (toenemend) voor de hoogste twee verdunningen van Kenacort-A en carmellose (0,004 en 0,04 mg/ml respectievelijk 0,001 en 0,01 mg/ml); lagere verdunningen werden, gezien de positieve reactie, niet getest.

De arts testte, ter uitsluiting van vals-positieve uitslagen, de hoogste Kenacort-A-verdunning (0,004 mg/ml) bij twee niet verwante controlepersonen; bij beide personen was de test negatief.

Allergische reacties

Allergische reacties zijn overgevoeligheidsreacties met een immunologische etiologie, waarbij sprake is van een immunologische factor (een antilichaam of een T-lymfocyt) die het allergeen (in dit geval een geneesmiddel of diens metabooliet) herkent en die uiteindelijk een inflammatoire reactie oproept [1]. Kenmerkend voor een allergische reactie, in tegenstelling tot pseudoallergie, is dat er een herhaalde blootstelling nodig is voordat een reactie waarneembaar is.

De allergische reacties worden op basis van het onderliggende mechanisme in vier typen verdeeld [1-3]. Geneesmiddelen kunnen alle vier soorten allergieën veroorzaken.

De type-I-reactie (het directe type) is IgE-gemedieerd en treedt op binnen een uur na toediening van het allergeen. Na een sensibilisatiefase worden IgE-antilichamen tegen het desbetreffende geneesmiddel aangemaakt en gebonden aan IgE-receptoren op mestcellen. Een tweede blootstelling zorgt voor *cross-linking* van deze receptoren en voor afgifte van histamine en andere ontstekingsmediatoren (zoals prostaglandines, leukotriënen en tumornecrosefactor α). Wanneer histamine alleen lokaal in de huid vrijkomt, is angio-oedeem (urticaria) het gevolg; massale vrijzetting van histamine in de circulatie kan echter tot een anafylactische shock leiden.

Bij de IgG-gemedieerde type-II-allergie (cytotoxische overgevoeligheid) worden de cellen waaraan de geneesmiddelmoleculen zijn gebonden, selectief vernietigd. De symptomen zijn afhankelijk van het celtype waaraan het geneesmiddel gebonden is. Meestal zijn erythrocyten (anemie), leukocyten (leukopenie), trombocyten (trombocytopenie) of hemopoëtische precursorcellen (pancytopenie) betrokken bij type-II-allergie. Een bekend voorbeeld van de type-II-reactie is de heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT). De type-III-allergie (overgevoeligheidsvasculitis) wordt veroorzaakt door circulerende immuuncomplexen die tegen het farmacon gericht zijn. Deze complexen slaan neer in kleine bloedvaten, activeren daar het immuunsysteem en leiden tot een primaire aantasting van het vaatendotheel. De symptomen zijn afhankelijk van het orgaan waarin de endotheelbeschadiging optreedt; ze variëren van petechiae via purpura tot glomerulonefritis.

De type-IV-allergie (het vertraagde type) treedt meestal enige dagen na start van het geneesmiddel op. In tegenstelling tot de andere allergietypen, wordt dit type niet door antilichamen gemedieerd maar door T-lymfocyten. Het farmacon wordt, na opname door een antigeen presenterende cel, intracellulair verwerkt en covalent gekoppeld aan een eiwit dat samen met het geneesmiddel op het celoppervlak gepresenteerd wordt.

Antigeenspecifieke T-lymfocyten herkennen deze allergeenmoleculen en worden dan geactiveerd. De cellen waaraan het farmacon gebonden is, worden daarna via verschillende ontstekingsprocessen selectief vernietigd. Dit type allergie uit zich meestal in de huid als maculo-papuleus exantheem of eczeem. Ernstiger vormen van dit type reactie zijn het Stevens-Johnson-syndroom en de toxische epidermale necrolyse.

Diagnostiek van geneesmiddelenallergie

Diagnostische opties voor het vaststellen van een geneesmiddelenallergie kunnen eveneens in vier categorieën verdeeld worden: anamnese, laboratoriumonderzoek, provocatietests en in-vivo-huidtests [1-6]. De keuze van de test(s) is afhankelijk van het type allergische reactie.

Anamnese

Bijna altijd begint allergologische diagnostiek met een anamnese en lichamelijk onderzoek, waarbij aandacht geschonken wordt aan de tijdsrelatie tussen het optreden van de klachten en (eerdere) blootstelling aan het geneesmiddel in kwestie. Met uitzondering van pseudoallergische reacties, waarbij een geneesmiddel zonder tussenkomst van IgE-antistoffen mestcellen kan laten degranuleren en waarbij de klachten al bij de eerste blootstelling op kunnen treden, is er bij een allergische reactie sprake van een herhaalde blootstelling aan het geneesmiddel [1, 4]. Na sensibilisatie kan een volgende blootstelling binnen minuten (type-I-reactie) tot enkele dagen (type-IV-reactie) tot klachten leiden.

Hoewel een goede anamnese onontbeerlijk is voor een accurate diagnose, blijkt het verkrijgen van een betrouwbare anamnese in de praktijk zelden mogelijk, onder meer omdat de omschrijving van de klachten vaak onnauwkeurig of onvolledig is of omdat er een lang tijdsinterval bestaat tussen het optreden van de reacties en het (lichamelijk) onderzoek.

- In de beschreven casus was het niet mogelijk met zekerheid vast te stellen of de patiënte eerder aan Kenacort-A-injecties blootgesteld was.

Laboratoriumonderzoek

Laboratoriumonderzoek omvat onder andere analyse van het bloedbeeld, een basofiëlactivatietest (flowcytometrie) en serologisch onderzoek. Bloedbeeldanalyse kan vooral tijdens de acute fase nuttig zijn. Zo staat eosinofilie vaak op de voorgrond bij type-I- en type-IV-reacties, terwijl een geïsoleerde anemie, trombocytopenie en/of leukopenie kan duiden op een type-II-reactie. Wanneer een type-I-reactie tot de mogelijkheden behoort, kan de aanwezigheid van IgE-antilichamen tegen het geneesmiddel onderzocht worden met diverse immunologische technieken, zoals de radioallergosorbenttest (RAST).

Serologisch onderzoek wordt beperkt doordat het slechts bij zeer weinig geneesmiddelen (zoals penicilline, amoxicilline en ampicilline) mogelijk is IgE-antilichamen specifiek te bepalen. Zo zijn tests op IgE-antilichamen tegen lidocaïne of triamcinolonace-tonide commercieel niet beschikbaar. Voorts is sensitiviteit een belangrijk probleem bij serologische onderzoeken: doordat er binnen de zes weken na een type-I-reactie (nog) geen IgE-antilichamen in het bloed aantoonbaar zijn en geneesmiddelspecifieke

IgE-antilichamen in de loop van de tijd uit de circulatie verdwijnen, kan ten onrechte worden gedacht dat er geen sprake is van IgE-gemedieerde allergie (vals-negatieve uitslag) [5].

Provocatietests

Het terugkeren van de oorspronkelijke klachten na een provocatie met het desbetreffende geneesmiddel is de beste bewijsvoering voor een allergische reactie. In een provocatietest wordt een toenemende hoeveelheid van het allergeen stapsgewijs toegediend met tussen de verschillende toedienstappen intervallen van 30-60 minuten. Provocatietests zijn nuttig wanneer er een discrepantie is tussen de anamnese en de uitkomst van een allergietest en wanneer de reactie binnen de duur van de test te verwachten is. Provocatietests zijn echter over het algemeen lastig uit te voeren en ze kunnen bij ernstige allergieën, zoals anafylactische shock en het Stevens-Johnson-syndroom, voor de patiënt schadelijk of zelfs fataal aflopen. Provocatietests worden derhalve alleen uitgevoerd onder strikt gecontroleerde omstandigheden, na een zorgvuldige risicoafweging.

Huidtests

In-vivo-huidtests worden uitgevoerd om een allergische oorzaak voor een geneesmiddelenreactie van type I of IV aan te tonen of uit te sluiten. Er zijn verschillende varianten van deze tests: epicutane huidtests (plakproeven oftewel *patch tests*), percutane huidtests (huidprik- en huidkrastests oftewel *skin prick/scratch tests*) en intracutane huidtests (*intra-dermal injections*) [5, 7].

Epicutane huidtests

Bij plakproeven worden de verdachte allergenen op de huid (meestal rug) aangebracht met speciale pleisters (*patches*). De stoffen moeten 48-72 uur contact houden met de huid. Hierna worden de pleisters verwijderd en wordt het resultaat beoordeeld. Een positieve reactie op de allergenen houdt in dat op de desbetreffende plek roodheid, jeuk of blaren zijn ontstaan, waarbij een echte reactie moet worden onderscheiden van een aspecifieke irritatie. Plakproeven worden met name uitgevoerd wanneer er sprake is van een contactallergie of van een type-IV-reactie; deze plakproeven zijn ongeschikt voor het aantonen van anafylactische reacties of type-II/III-reacties. Voorts zijn plakproeven alleen zinvol wanneer het verdachte geneesmiddel betrekkelijk kleine moleculen heeft (moleculgewicht < 800 Da) en goed penetreert door de epidermis. De lipofiliteit van het vehiculum is mede bepalend voor de mate van penetratie (een lipofiel geneesmiddel in een lipofiel vehiculum zal over het algemeen een suboptimale penetratie vertonen).

Percutane huidtests

Huidpriktests en huidkrastests berusten op een vergelijkbaar principe: percutane penetratie van het allergeen in de dermis. In beide tests worden druppeltjes van oplossingen/suspensies van de allergenen (in oplopende concentraties) aangebracht op het huidoppervlak van de rug of op de binnenkant van de onderarm. Bij een huidpriktest wordt daarna een minieme hoeveelheid vloeistof met een bloedlancetje door de huid heen geprikt. Bij de huidkrastest worden geen lancetten gebruikt, maar een soort

kammetje dat de epidermis krast en zodoende voor (hopelijk adequate) vloeistofpenetratie zorgt. Oplossingen van 1% histamine en 0,9% NaCl dienen als positieve respectievelijk negatieve controle. Na 20 minuten worden de resultaten afgelezen, waarbij de grootte van de kwaddel (*urticaria*), uitgedrukt in oppervlakte of grootste dwarsdoorsnede, toeneemt met de concentratie van de verdunning indien er sprake is van een IgE-gemedieerde reactie. De krastest is obsoleet vanwege de slechte reproduceerbaarheid van het krassen. Ook bij de huidpriktest is de kans op vals-negatieve uitslagen betrekkelijk hoog, omdat de test sterk afhankelijk is van de penetratie van de vloeistof in de dermis. De huidpriktest is niettemin nog in gebruik.

De te testen oplossingen/suspensies van allergenen dienen bij voorkeur gestandaardiseerd te zijn. Slechts voor een beperkt aantal geneesmiddelen zijn kant-en-klare oplossingen commercieel beschikbaar. Voor verreweg de meeste geneesmiddelen moeten waterige extracten van het preparaat bereid worden op patiëntniveau. In de praktijk bereidt een allergologieverpleegkundige of arts deze extracten meestal zelf door bijvoorbeeld een tablet met water te vermengen en de verkregen vloeistof toe te passen. Deze werkwijze is gevoelig voor vals-negatieve en vals-positieve uitslagen, omdat niet alle geneesmiddelen in water oplossen en omdat farmaceutische preparaten ook hulpstoffen kunnen bevatten waarvoor de patiënt overgevoelig kan zijn. De diagnostische waarde van deze percutane tests is derhalve beperkt: slechts indicatief bij een screening.

- In de beschreven casus ontwikkelde de patiënte een positieve reactie op Kenacort-A, maar niet op Xylocaïne, hetgeen suggestief is voor mestceldegranulatie bij Kenacort-A. Op basis van deze test is echter niet duidelijk of de reactie veroorzaakt is door triamcinolonacetonide of door een van de hulpstoffen. Aanvullende diagnostiek was derhalve nodig.

Intracutane huidtests

Bij een intracutane huidtest wordt een kleine hoeveelheid oplossing (0,03-0,05 ml) van het te testen allergeen in de dermis gespoten (intracutane injecties). Meestal gebeurt dit op de rug of op de binnenkant van de onderarm. Oplossingen van 0,1% histamine en 0,9% NaCl dienen als controles. Een positieve reactie op 0,9% NaCl doet zich voor bij patiënten met een dermatografische huid. Een negatieve reactie op 0,1% histamine kan optreden bij het gelijktijdig gebruik van antihistaminica.

Intracutane huidtests zijn gevoeliger en nauwkeuriger dan de percutane tests, doordat het allergeen rechtstreeks in de huid gespoten wordt. Een eventuele positieve reactie is dezelfde als bij de huidpriktest, maar kan heftiger zijn en langer aanhouden. Bij intracutane tests worden daarom lagere concentraties toegepast. Altijd wordt begonnen met de hoogste verdunning (laagste concentratie). Bij uitblijven van een reactie worden stapsgewijs oplopende concentraties toegepast.

Bij een positieve uitslag wordt de test ook bij een niet-allergische proefpersoon uitgevoerd, omdat sommige farmaca, indien intracutaan ingespoten, tot aspecifieke huidirritatie kunnen leiden (vals-positieve uitslag). Opiaten en niet-depolariserende spierverlappers bijvoorbeeld maken histamine vrij uit mestcellen zonder dat daar een IgE-gemedieerd mechanisme aan ten grondslag ligt.

TABEL 1

Voorbeelden van (betrekkelijk frequent aangevraagde) verdunningsreeksen, afgeleverd door de apotheek van het Erasmus MC

Geneesmiddel	Merksnaam	Gangbare verdunningen
Amoxicilline + clavulaanzuur	Augmentin	0,05-50 + 0,005-5 mg/ml
Cefazoline	Kefzol	0,01-1 mg/ml
Ciprofloxacine	Ciproxin	0,0002-0,02 mg/ml
Co-trimoxazol	Bactrimel	0,00096-0,96 mg/ml
Sufentanil	Sufenta	0,005-5 µg/ml
Articaïne	Ultracain D	0,004-4 mg/ml

Intracutane huidtests worden na 15-20 minuten afgelezen in het geval van type-I-reacties, of na 48 en 72 uur in het geval van vertraagde reacties [6]. Wanneer er sprake is van type-IV-reacties worden meestal plakproeven verricht.

In tabel 1 worden voorbeelden genoemd van verdunningsreeksen die frequent door de apotheek van het Erasmus MC gemaakt worden.

Beschouwing

In de beschreven casus heeft de patiënte een anafylactische reactie ontwikkeld na toediening van Kenacort-A. Kenacort-A bevat triamcinolonacetonide als werkzame stof en carmellose, polysorbaat 80 en benzylalcohol als hulpstoffen. Op basis van de anamnese en de huidpriktest had de patiënte bestempeld kunnen worden als 'allergisch voor Kenacort-A of voor triamcinolonacetonide', waardoor ten onrechte alle triamcinolonacetonidepreparaten vermeden hadden moeten worden. Dankzij aanvullende huidtests met de afzonderlijke bestanddelen bleek dat de patiënte allergisch was voor carmellose en waarschijnlijk niet voor de andere bestanddelen.

Intracutane huidtests met verdunningen van alleen triamcinolonacetonide konden niet uitgevoerd worden vanwege de slechte oplosbaarheid. Het is echter onwaarschijnlijk dat de patiënte zowel voor triamcinolonacetonide als voor carmellose allergisch was. In de literatuur zijn verschillende gevalsoverzichten bekend van overgevoeligheidsreacties na toepassing van (intra-artculaire) corticosteroïde-injecties en bij het overgrote gedeelte van de patiënten waren de reacties toe te schrijven aan overgevoeligheid voor carmellose [8-20].

Carmellose (E466) is een viscositeitsverhoger, die in veel meer farmaceutische preparaten en levensmiddelen verwerkt wordt. Het is onduidelijk of orale blootstelling aan carmellose ook altijd tot reacties leidt bij de daarvoor gevoelige personen. Carmellose is een groot molecuul dat, indien toegediend in kleine hoeveelheden, waarschijnlijk niet geabsorbeerd wordt. Gegevens over orale provocatietests met carmellose zijn schaars; orale tolerantie van carmellose in hoeveelheden tot 250 mg is bij slechts 6 patiënten met bewezen carmellose-overgevoeligheid beschreven [21, 22]. Bij al deze patiënten zijn de uitslagen van orale provocatietests als negatief aangemerkt. Men suggereert daarom dat carmellose in voedsel en tabletten niet vermeden hoeft te worden [14, 18, 21, 22].

Sommige preparaten, zoals orale contrastvloeistoffen, kunnen echter grote hoeveelheden carmellose bevatten; dat kan in zulke gevallen wel geabsorbeerd worden. Zulke preparaten zijn daarom eveneens gecontraïndiceerd bij personen met een bewezen overgevoeligheid voor carmellose [23, 24]. Ook dermaal aangebrachte preparaten met carmellose kunnen tot urticaria leiden [25, 26].

Conclusies

Er zijn belangrijke argumenten waarom uitgebreid allergologisch onderzoek bij geneesmiddel(pseudo)allergiën belangrijk is [3, 5]. Ten eerste kan een herhaalde blootstelling aan een geneesmiddel waarvoor iemand overgevoelig is, leiden tot hernieuwde (ernstige) klachten. Ten tweede, wanneer het allergeen een hulpstof maar geen actief bestanddeel is, kan het ontbreken van alle preparaten met het actieve bestanddeel tot een ongewenste inperking leiden van het (schaars beschikbare) farmacotherapeutische arsenaal.

Bij verdenking op een type-I-reactie, waarbij de intracutane huidtest positief is voor het desbetreffende geneesmiddel, is het daarom van belang de afzonderlijke bestanddelen te testen. Zou in bovenstaande casus alleen Kenacort-A (dus zonder de hulpstoffen) getest zijn, dan had ten onrechte verondersteld kunnen worden dat de patiënte allergisch was voor triamcinolonacetonide en dat alle preparaten met triamcinolonacetonide vermeden moesten worden.

Als partners in de zorg dienen apothekers zich te vergewissen van de waardevolle plaats die verdunningsreeksen innemen bij allergiediagnostiek. Zo nodig moeten ze met de arts over de mogelijkheden overleggen, ondanks dat bereiding van zulke preparaten soms betrekkelijk ingewikkeld is (veelvoudige verdunningen van substanties die niet eenvoudig aseptisch verdund kunnen worden) en veel tijd vraagt.

LITERATUUR

- 1 van Wijk RG, Vaessen MHJ. Het allergie formularium: een praktisch leidraad. 4e ed. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2008.
- 2 Mulder WMC, Meinardi MMHM. Als ons immuunsysteem ons parten speelt. Geneesmiddelenallergie. Pharm Weekbl. 2002;137(49):1752-7.
- 3 Mulder WMC. Geneesmiddelenallergie. Ned Tijdschr Allergie Huisartseditie. 2008;3(1):3-8.

- 4 Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57(1):45-51.
- 5 Mulder WMC, Meinardi MMHM. Diagnostiek van geneesmiddelenallergie. *Ned Tijdschr Allergie*. 2002;3:91-7.
- 6 Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(1):43-61.
- 7 Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S, et al. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45(5):265-8.
- 8 Beaudouin E, Kanny G, Gueant JL, Moneret-Vautrin DA. [Anaphylaxis caused by carboxymethylcellulose: report of 2 cases of shock from injectable corticoids]. *Allerg Immunol (Paris)*. 1992;24(9):333-5.
- 9 Patterson DL, Yunginger JW, Dunn WF, et al. Anaphylaxis induced by the carboxymethylcellulose component of injectable triamcinolone acetonide suspension (Kenalog). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;74(2):163-6.
- 10 Schuster C, Wüthrich B, Hartmann K, Kuhn M. Anaphylaxis to E466. *Allergy*. 2000;55(3):303-4.
- 11 Caduff C, Reinhart WH, Hartmann K, Kuhn M. [Immediate hypersensitivity reactions to parenteral glucocorticoids? Analysis of 14 cases]. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000;130(26):977-83.
- 12 Montoro J, Valero A, Elices A, et al. Anaphylactic shock after intra-articular injection of carboxymethylcellulose. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2000;28(6):332-3.
- 13 García-Ortega P, Corominas M, Badia M. Carboxymethylcellulose allergy as a cause of suspected corticosteroid anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(4):421.
- 14 Bigliardi PL, Izakovic J, Weber JM, Bircher AJ. Anaphylaxis to the carbohydrate carboxymethylcellulose in parenteral corticosteroid preparations. *Dermatology*. 2003;207(1):100-3.
- 15 Oppliger R, Hauser C. [Anaphylaxis after injection of corticosteroid preparations—carboxymethylcellulose as a hidden allergen]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004;2(11):928-30.
- 16 Venturini M, Lobera T, del Pozo MD, et al. Immediate hypersensitivity to corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(1):51-6.
- 17 Laing ME, Fallis B, Murphy GM. Anaphylactic reaction to intralesional corticosteroid injection. *Contact Dermatitis*. 2007;57(2):132-3.
- 18 Field S, Falvey E, Barry J, Bourke J. Type 1 hypersensitivity reaction to carboxymethylcellulose following intra-articular triamcinolone injection. *Contact Dermatitis*. 2009;61(5):302-3.
- 19 Grims RH, Kränke B, Aberer W. Pitfalls in drug allergy skin testing: false-positive reactions due to (hidden) additives. *Contact Dermatitis*. 2006;54(5):290-4.
- 20 Steiner UC, Gentinetta T, Hausmann O, Pichler WJ. IgE-mediated anaphylaxis to intraarticular glucocorticoid preparations. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(2):W156-7.
- 21 Bircher AJ, Izakovic J. Oral tolerance of carboxymethylcellulose in patients with anaphylaxis to parenteral carboxymethylcellulose. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(5):580-1.
- 22 Rival-Tringali AL, Gunera-Saad N, Berard F, et al. [Tolerability of oral administration of carboxymethylcellulose in two patients presenting anaphylactic reaction after carboxymethylcellulose injection]. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135(5):402-6.
- 23 Muroi N, Nishibori M, Fujii T, et al. Anaphylaxis from the carboxymethylcellulose component of barium sulfate suspension. *N Engl J Med*. 1997;337(18):1275-7.
- 24 Dumond P, Franck P, Morisset M, et al. Pre-lethal anaphylaxis to carboxymethylcellulose confirmed by identification of specific IgE—review of the literature. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009;41(6):171-6.
- 25 Koo FP, Piletta-Zanin P, Politta-Sanchez S, et al. Allergic contact dermatitis to carboxymethylcellulose in Comfeel hydrocolloid dressing. *Contact Dermatitis*. 2008;58(6):375-6.
- 26 Moreau L, Alomer G, Dubé N, Sasseville D. Contact urticaria from carboxymethylcellulose in white chalk. *Dermatitis*. 2006;17(1):29-31.

Een standaard voor omgaan met indirecte medische kosten

Maarten Postma

De inclusie van indirecte medische kosten in farmaco-economisch onderzoek is al jaren onderwerp van discussie. Het betreft de kosten van medische zorg tijdens 'gewonnen levensjaren'. Stel dat een levensreddend geneesmiddel (bijvoorbeeld chemotherapie) leidt tot levensverlenging bij meneer X, dan zal hij in dat verlengde leven kosten genereren voor ziekten die mogelijk voor meneer X geheel nieuw zijn en niet gerelateerd aan eerdere gezondheidsproblemen (bijvoorbeeld hart/ vaatziekte). De consensus – conform de farmaco-economische richtlijnen van het College voor Zorgverzekeringen – is dergelijke kosten niet mee te nemen. Er zou dan immers een 'straf' komen te staan op levensverlenging. Daardoor kan echter de werkelijke economische impact van nieuwe levensreddende geneesmiddelen heel anders zijn dan de theoretische farmaco-economische modellen aangeven. Daarom ontwikkelden Van Baal e.a. een gestandaardiseerde methodologie om dergelijke indirecte medische kosten mee te nemen in een farmaco-economische analyse, bijvoorbeeld in een extra gevoeligheidsanalyse. Behalve een methode produceerden de auteurs een softwarepakket (PAID 1.0; *practical application to*

include future disease costs), inclusief een link naar een webbased versie.

De kosten werden gebaseerd op de 'Kosten van Ziekten'-studie die het RIVM uitvoerde in samenwerking met de universiteiten van Rotterdam, Utrecht en Tilburg, inclusief ziekenhuis-, huisarts-, verpleeghuis- en geneesmiddelkosten. Tevens werd een consequent onderscheid gemaakt tussen kosten in het laatste levensjaar en kosten in overige levensjaren – conform bevindingen in met name Amerikaans onderzoek dat daartussen grote verschillen bestaan. Totale levenslange zorgkosten werden geschat op € 240.000 en € 310.000 voor respectievelijk mannen en vrouwen, met 11-13% van de kosten in het laatste jaar van het leven.

van Baal PH, Wong A, Slobbe LC, Polder JJ, Brouwer WB, de Wit GA. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(3):175-87.

Postma M. Een standaard voor omgaan met indirecte medische kosten. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2011;5:e1116.