
Geneesmiddelallergie in beeld op de IC

Ingrid Terreehorst
Allergoloog
KNO en Kindergeneeskunde
AMC

Introductie

- Mechanismen
- Diagnostiek in perspectief
- Ontwikkelingen
- Betekenis voor de praktijk

Mechanismen

- Indeling Edwards en Aronson, Lancet, 2000
- Type A
- Type B

Mechanismen

- Type A
 - Veel voorkomend
 - Verklaarbaar uit werking
 - Meestal mild
- Type B
 - 10-15%
 - Niet verklaarbaar uit werking
 - Onvoorspelbaar
 - Hoge mortaliteit

Mechanismen

- Indeling volgens EAACI
 - Bijwerkingen
 - Geen diagnostiek
 - Beleid afhankelijk van ernst reactie
 - Overgevoelighedsreacties
 - Betrokkenheid immuunsysteem -> geneesmiddelallergie
 - Geen betrokkenheid immuunsysteem -> niet allergische overgevoeligheid

Mechanismen

- Geneesmiddelallergie
 - Implicaties voor diagnostiek
 - Implicaties voor beleid

Geneesmiddelreacties – belangrijk probleem?

- Meta analyse Lazarou
- 39 studies tussen 1966 en 1999
- 15% van de ziekenhuispatienten maakt ADR door
- bij 3.1 tot 6.2% reden van opname

Geneesmiddelreacties – een belangrijk probleem

- Prospectieve studie Pirmohamed
- 6.5% opnames patiënten \geq 16 jaar veroorzaakt door geneesmiddelreactie
- 95% type A

Geneesmiddelreacties – een belangrijk probleem

- Prospectieve studie Frankrijk
- Incidentie 3.6 op 1000 opnames
- Cutane reacties
- 34% ernstig

Geneesmiddelreacties – een belangrijk probleem

- Belangrijkste veroorzakers ADR
 - Antibiotica
 - NSAID's

Geneesmiddelallergie

- Type I – IgE gemedieerd
- Type II – IgG gemedieerd
- Type III - Immuuncomplex
- Type IV – Tcel gemedieerd

Subclassification of drug-hypersensitivity

Type IVa-d reactions volgens Pichler

TYPE IV a	TYPE IV b	TYPE IV c	TYPE IV d
Th1	Th2	Cytotoxic T cells	T cells
IFN- γ , TNF- α	IL-5, IL-4, IL-13, eotaxin	Perforin, granzyme B, FasL	CXCL-8, GM-CSF IL-17 ?
Monocyte, Macrophage	Eosinophilic inflammation	Cytotoxic T cells	Neutrophils
Tuberculin skin test, Contact dermatitis	Maculopapular exanthem with eosinophilia	Contact dermatitis bullous & maculo- papular exanthema	Pustular exanthema

Diagnostiek

Diagnostiek

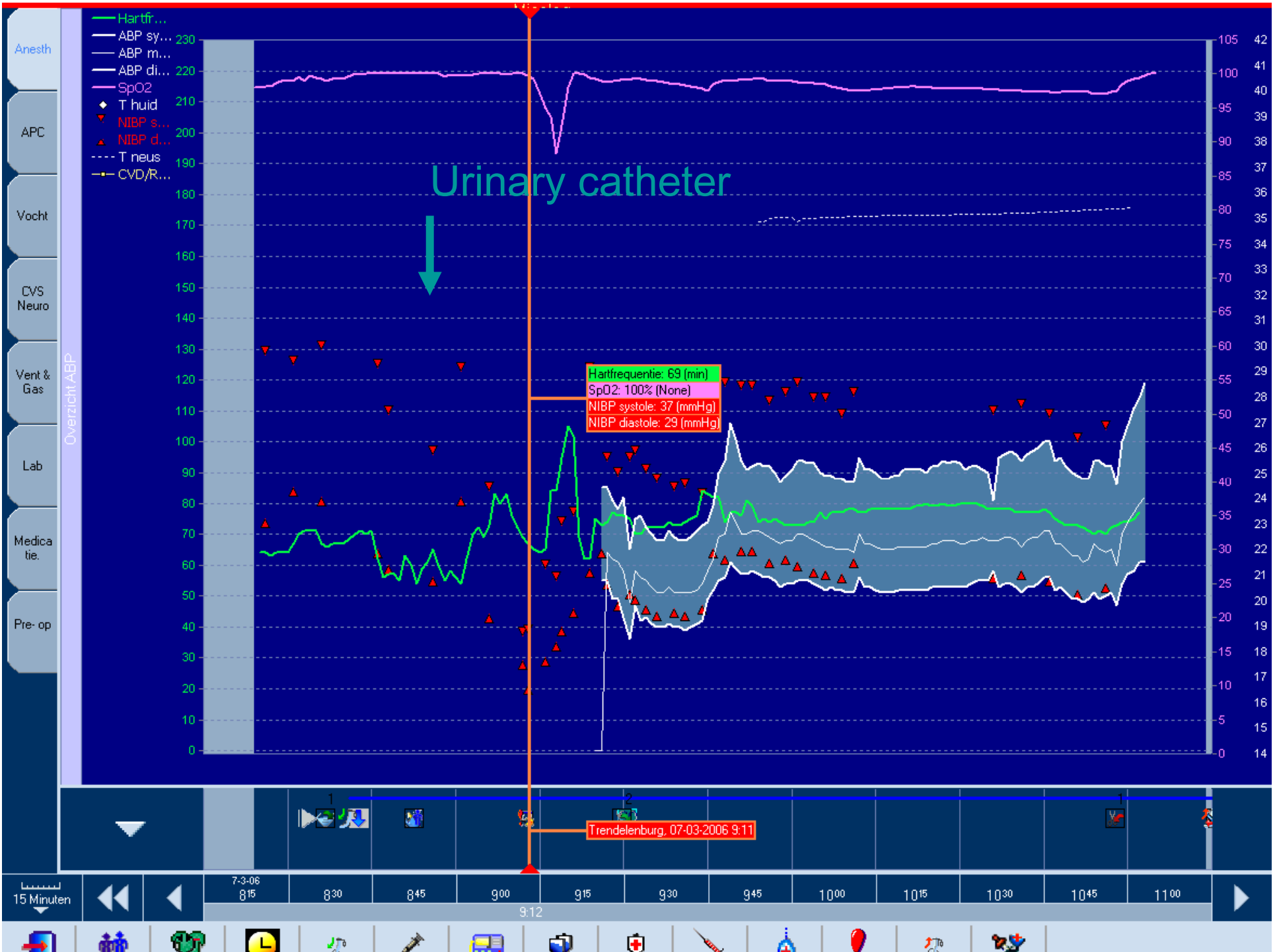
- Anamnese
- Huidtesten
- Lab
- Provocatietest
- Acute fase
- Evaluatie in later stadium

Betrouwbaarheid van de anamnese

- Van de patiënt
 - Opvragen lijsten apotheek
- Van de dokter...







Benodigde gegevens

- Alle medicatie inclusief
 - vitaminetabletten, OTC, homeopathie etc
 - Infuusvloeistoffen
 - desinfectantia
- Startdatum van de medicatie
- Eerdere reacties
- Beroep patient

Diagnostiek acute fase

- Anafylaxis → tryptase
- Angioedeem → C4, C1INH activiteit

Diagnostiek na acute fase

Diagnostiek

- Huidtesten

- Skin prick test (SPT) → type I
- Intracutane huidtest (ICT) → type I en type IV
- Plakproef (ECT) → type IV

- RAST/CAP

- Provocatie test

- Oraal
- Intraveneus



So far, so good....



Diagnostiek

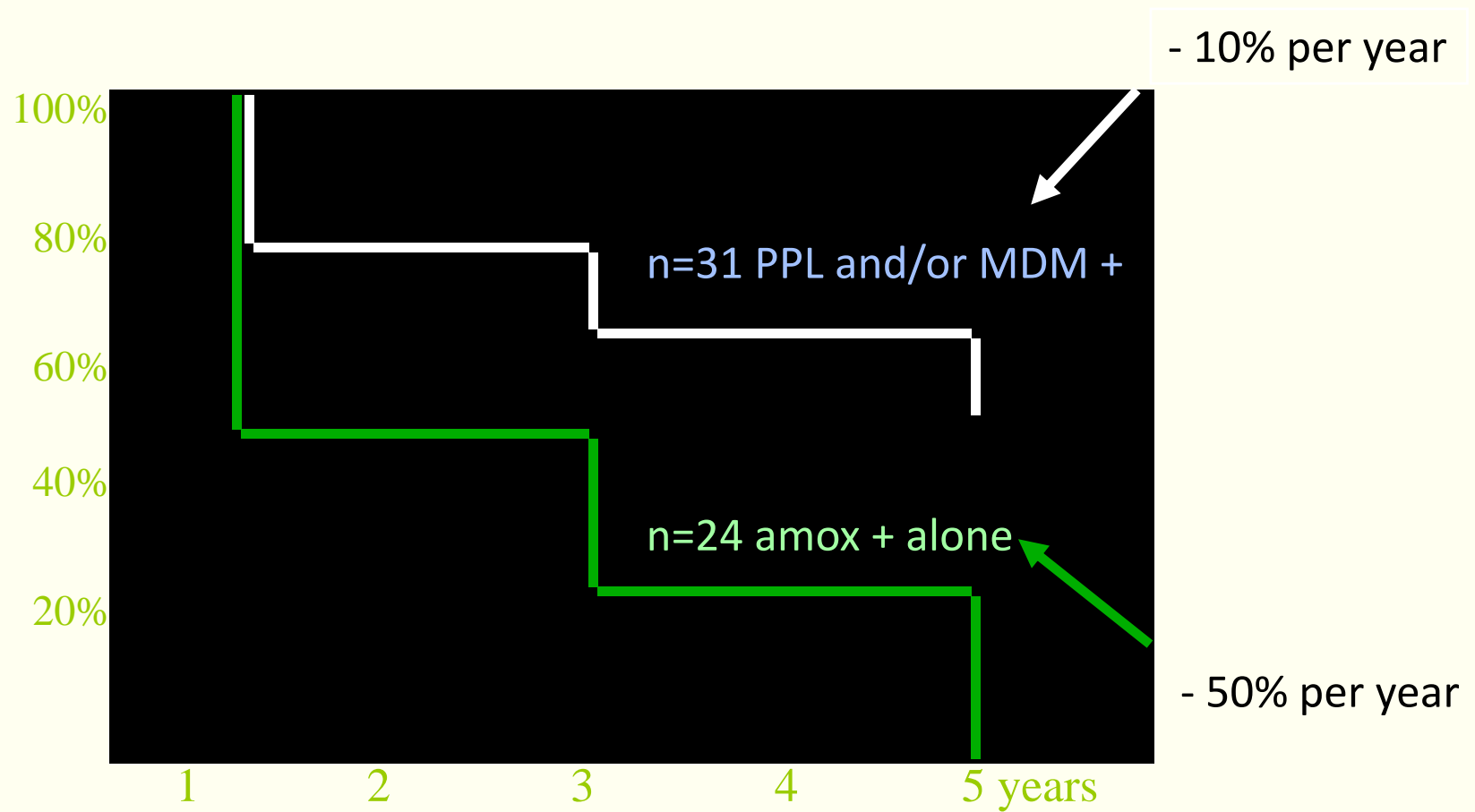
- Huidtesten
 - Weinig gestandaardiseerd materiaal
 - Optimale concentratie vaak niet bekend
 - Toxische reactie/vals positief
 - Vals negatief
 - Sensibiliteit/specificiteit
 - SPT en ICT voor veel geneesmiddelen case reports/case series zonder negatieve controles

Diagnostiek

- Huidtest
 - Contraindicaties bij de patient
 - Zwangerschap
 - Stevens Johnson, TEN
 - Tijdstip van onderzoek

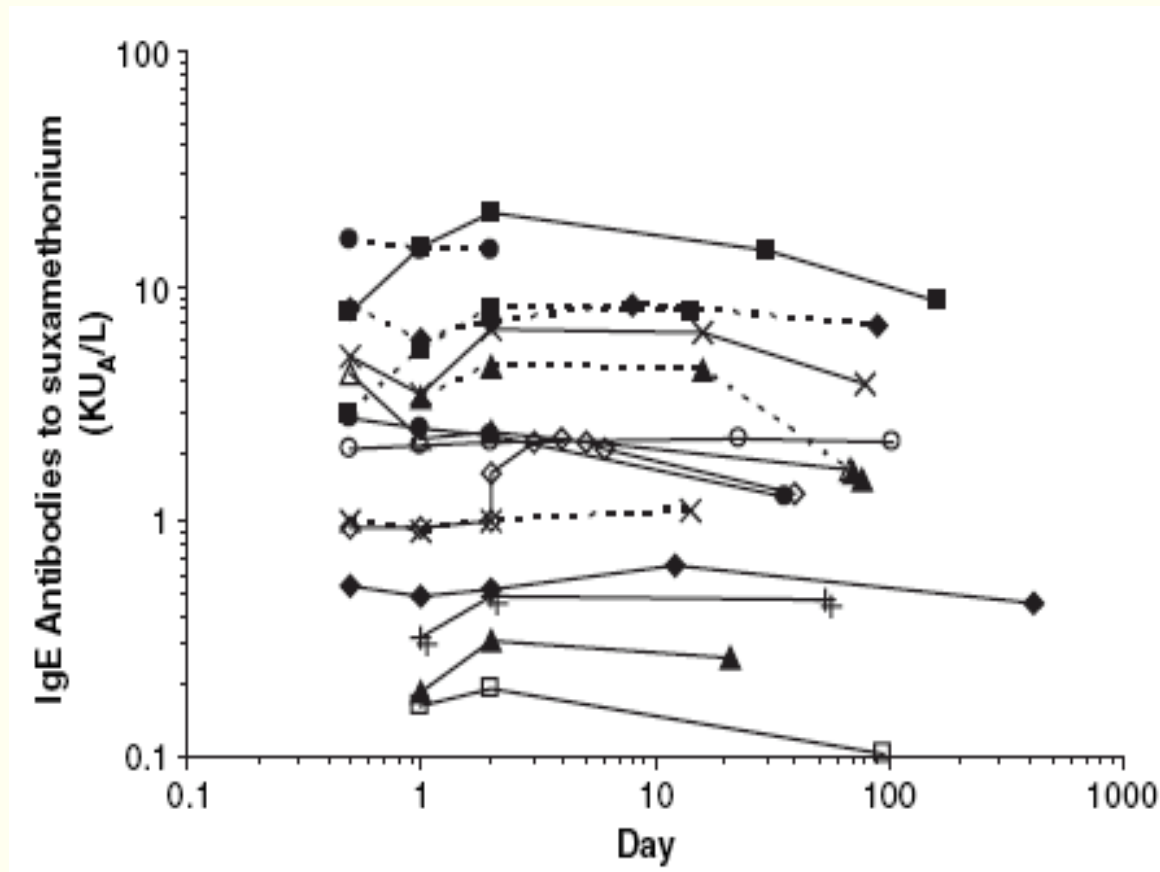
Cutaneous sensitivity over time

Blanca M, et al. JACI 1999



Dan doen we toch gewoon een
RAST?

Stable titers of SUX IgE in patients with previous anaphylaxis to NMBAs



-15 patients
-8 had elevated tryptase

RAST onderzoek

- RAST/CAP - Specific IgE in bloed
 - Penicilloyl G - Benzyl-penicilloyl c1
 - Penicilloyl V - Phenoxymethyl-penicilloyl c2
 - Ampicilloyl c5
 - Amoxicilloyl c6
 - Cefaclor c7
 - Insuline (varkens) - Insulin porcine c70
 - Insuline (runder) - Insulin bovine c71
 - Insuline (humaan) - Insulin human c73
 - Gelatine c74
 - Suxamethonium (Succinylcholine) c202
 - Chymopapaïne c209
 - ACTH Rc206
 - Protamine Rc207
 - Tetanus Toxine Rc208
 - Chlorhexidine

RAST

	Sensitivity	Specificity
NMBA	40-90%	> 90%
B lactam	42.9-75%	66.7-83.3
Quinolones	31.6 - 54.5%	

Pitfalls in diagnostiek

- MJ Torres et al, Allergy, 2001
- 290 patienten
- Type I reactie op penicilline
- Skin prick test
- Intracutane test
- RAST
- Provocatie

Torres et al

- 70% huidtest positief
- 13.1% RAST positief
- 16.9% alleen positief bij provocatie

Diagnostiek

- De provocatietest – de gouden standaard

Diagnostiek

- Tijdrovend
- Potentieel gevaarlijk
- Niet bij alle ziektebeelden mogelijk

Nieuwe ontwikkelingen

- Basofielen Activatie Test (BAT)
- Lymfocyten Transformatie Test (LTT)
- Elispot
- Genetica

Nieuwe ontwikkelingen

- BAT
 - Incubatie basofielen met geneesmiddel
 - Meten van zgn activatiemarkers
 - Te gebruiken voor type I reactie
 - Voedsel
 - Insectengif

Nieuwe ontwikkelingen

- BAT
 - Pro
 - Kan provocatietest vervangen
 - Contra
 - 5-10% van de mensen is een non responder
 - Test resultaten zijn afhankelijk van concentratie van geneesmiddel en metabolieten
 - Sensitiviteit 36% - 92%
 - Specificiteit 93% -100%.

Nieuwe ontwikkelingen

- LTT
 - Meet de proliferatie van Tcellen in aanwezigheid van het specifieke antigeen/geneesmiddel

Nieuwe ontwikkelingen

- LTT
 - Pro
 - Potentieel vervanger provocatie test
 - Geschikt voor diverse vormen van geneesmiddelallergie
 - Contra
 - Niet gevalideerd voor geneesmiddelallergie
 - Sensitiviteit 60-70%
 - Specificiteit 85-93%.

Nieuwe ontwikkelingen

- Elispot
 - Meet TH1 and TH2 cytokines (IL-2, IFN- γ , IL-4, IL-5, and IL-13), cytotoxic protease, granzyme B
 - Kwalitatief, niet kwantitatief

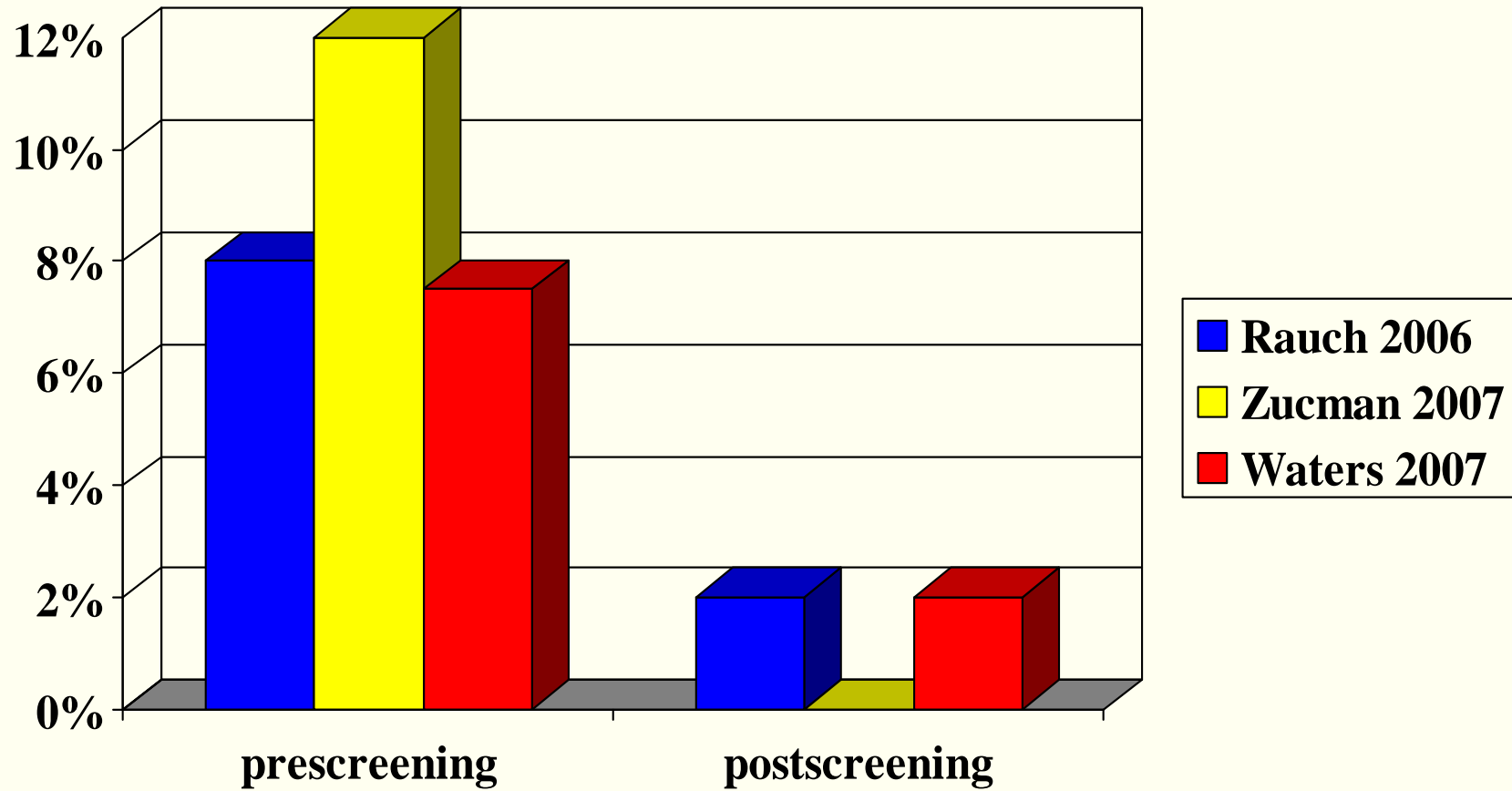
Nieuwe ontwikkelingen

- Elispot
 - Pro
 - Nuttig voor alle typen Tcell reacties
 - Sensitiviteit, specificiteit lijken goed te zijn
 - Contra
 - Niet zinvol voor acute reacties
 - Preliminary data

Nieuwe ontwikkelingen

- Genetica

Abacavir en HLA B 5701



Etniciteit en genetica

- SJS
- HLA-B*1502 en carbamazepine
 - Han Chinese
- HLA-A*3101 en carbamazepine
 - Northern Europeans
- HLA-B*1511 en carbamazepine
 - Japanese

Wat kan de allergoloog betekenen op de IC?

- Acute fase
 - Op basis van gegevens waarschijnlijkheidsdiagnose
 - Advies mbt behandeling
 - Advies mbt diagnostiek
 - Acute stadium
 - Evaluatie

Behandeling

- Stoppen middel
- Advies over kruisreactiviteit
- Desensitisatie

Behandeling

- Type I reacties
- Sommige type IV reacties
- Antibiotica
- Aspirine
- Chemotherapie

Take home message

Take home message

- Goede documentatie van de reactie
 - Klachten
 - Tijdsbeloop
 - Welke medicatie in gebruik
 - Apotheekuitdraai
 - OTC
 - Alternatieve middelen

Take home message

- Neem in vroeg stadium contact op met allergoloog
- Behandeling van allergische geneesmiddelreacties is meer dan alleen het stoppen van medicatie

Dank voor uw aandacht!

Vragen?

i.terreehorst@amc.uva.nl