

Bijwerkingen bij geneesmiddelen tegen infectieziekten

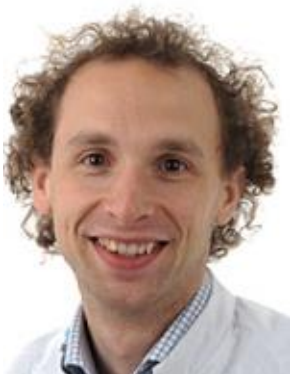
Alles staat of valt met goede registratie

MSc. Arthur Wasylewicz

Ziekenhuisapotheker Pharmalead

Lid werkgroep overgevoeligheden ZIB

C.V.



Functie:	Werkgever:	Jaren:
Ziekenhuisapotheker	PharmaLead	2019-nu
Apotheker-onderzoeker	Catharina ziekenhuis - TU/e	2012-2020
Ziekenhuisapotheker	Catharina ziekenhuis	2018-2019
AIOS ziekenhuisfarmacie	Catharina ziekenhuis St. Antonius ziekenhuis	2015-2018
ANIOS ziekenhuisfarmacie	Catharina ziekenhuis	2012-2015
Studie farmacie	Universiteit Utrecht	2005-2012
Huidige neven functies:		
NVZA Commissie ICT & Zorg		
KNMP werkgroep Interacties & MFB's		
KNMP werkgroep Dubbelmedicatie & MFB's		
Landelijke werkgroep Contra-indicaties & overgevoeligheden		
Werkgroep overgevoeligheden Chipsoft		

Inhoud

- ▶ Bijwerkingen
 - ▶ Epidemiologie
 - ▶ Verschillende types
- ▶ Allergieën
 - ▶ Risicofactoren
 - ▶ Verschillende types
 - ▶ Sensibilisatie
- ▶ Ernst
- ▶ Anamnese en registratie
- ▶ Afsluiting

3

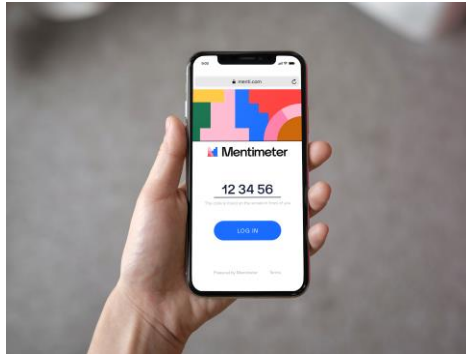
Casus Dhr. H

- ▶ Patiënt 82 jaar komt op de SEH i.v.m vermoeidheid en bloed in de ontlasting.
- ▶ Medicatie:
 - ▶ Dabigatran 2 maal daags 110 mg
 - ▶ Pantoprazol 1 maal daags 20 mg
 - ▶ Simvastatine 1 maal daags 40 mg
 - ▶ Levothyroxine 25 ug

4

Vraag

- ▶ www.menti.com
- ▶ Code: 2902 6840



17-5-2022

5

Vraag

- ▶ Kan hier sprake zijn van een bijwerking?

Ja, natuurlijk kan dit een bijwerking zijn van de NOAC

Nee, dit is gewoon de werking van de NOAC die is doorgeschoten

6

Casus Dhr. H

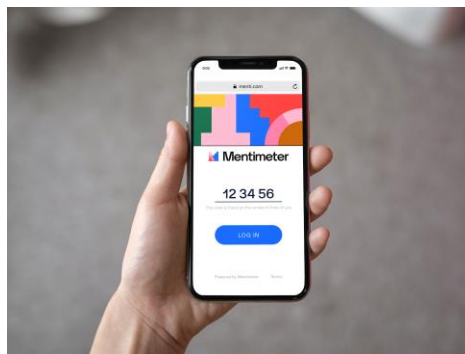
- ▶ Patiënt krijgt i.v.m ernstige bloedarmoede een bloedtransfusie.
- ▶ Dabigatran wordt tot nader order gestaakt.
- ▶ Tijdens de opname ontwikkelt hij een longontsteking en er wordt gestart met amoxicilline/clavulaanzuur 3 maal daags 500/125.
- ▶ Een dag later klaagt de patiënt over ernstige huiduitslag en jeuk.



7

Vraag

- ▶ www.menti.com
- ▶ Code: 2902 6840



17-5-2022

8

Vraag

- Kan hier sprake zijn van een bijwerking?

Ja, sowieso

Misschien, maar er moet wel verder onderzoek plaatsvinden

Nee, dit is geen bijwerking dit is een allergie

9

Definitie bijwerking

- Iedere onbedoelde werking van een geneesmiddel dat in de gebruikelijke dosering is toegediend voor preventieve, diagnostische of therapeutische doeleinden.

10

Bijwerkingen

Type **A** (Accentuated): (ong. 80-85%)

- farmacologisch effect van het middel

Type **B** (Bizar): (ong. 10-15%)

Type **C** (Chronic): optredend na chronische blootstelling

Type **D** (Delayed): Bijv. carcinogeniciteit en teratogeniciteit

Type **E** (End of therapy): Bijv. opiaat onttrekking

Type **F** (Failure of therapy): Bijv. Zwangerschap ondanks pil

Type **G** (Genetic reactions): Bijv. bradycardie bij metoprolol 12,5 mg

11

Epidemiologie

- ▶ 3.5% van alle ziekenhuisopnames zijn gerelateerd aan een bijwerking
- ▶ 10.1% van alle patiënten krijgt een bijwerking gedurende opname
- ▶ Een bijwerking is in 8.5% reden tot stop met medicatie in het ziekenhuis
- ▶ Jaarlijks ong. 200.000 doden in de EU t.g.v. bijwerkingen

12

Casus Dhr. J.

- ▶ 62 jarige man opname op IC i.v.m. sepsis en cardiogene shock
4 dagen na hemicolectomie rechts i.v.m. colorectaal carcinoom
Uit bloedkweek: Enterococcus faecalis

- ▶ Voorgeschiedenis: mechanical valve replacment (MVR)

- ▶ Medicatie: -

- ▶ Allergieën:

anafylaxie op amoxicilline, penicilline-allergie bevestigd door allergoloog

13

Casus Dhr. J.

- ▶ Behandeling volgens ESC infective endocarditis
 - Vancomycine: 2 maal daags 1000 mg
 - Rifampicine: 2 maal daags 450-600 mg
 - Gentamicine: 1 maal daag 3 mg/kg



14

Bijwerking of allergie?

- ▶ Red man syndrome
 - ▶ Degranulatie van mestcellen
- ▶ Risicofactoren:
 - ▶ Snelle infusie / intermitterende therapie
 - ▶ Opiaat gebruik
 - ▶ Contrastmiddelen

15

Bijwerkingen

Type **A** (Accentuated)

Type **B** (Bizar)

Type **C** (Chronic)

Type **D** (Delayed)

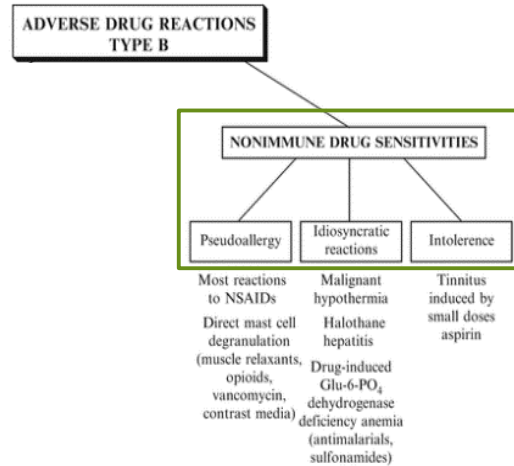
Type **E** (End of therapy)

Type **F** (Failure of therapy)

Type **G** (Genetic reactions)

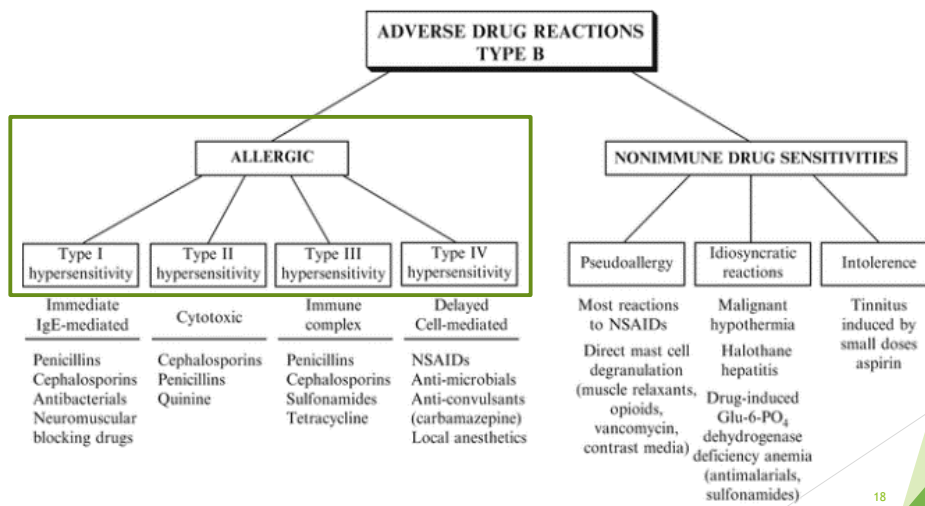
16

Type B bijwerkingen



17

Type B bijwerkingen



18

Definitie allergie

- ▶ Een reactie van het immuunsysteem op lichaamsvreemde stoffen, die niet schadelijk hoeven te zijn

19

Risicofactoren op allergieën

- ▶ Vrouwelijk geslacht
- ▶ Kinderen
- ▶ Andere allergieën
- ▶ Herhaaldelijke blootstelling
- ▶ Aandoeningen/infecties o.a.
 - ▶ HIV
 - ▶ Virusinfecties o.a. EBV
- ▶ Positieve familie anamnese/hereditair
 - ▶ HLA types
 - ▶ CYP/glutathion

20

Bijwerkingen op geneesmiddelen tegen infectieziekten

Onbedoelde reactie	Meest voorkomende groep(en)
Acute reactie (immunologisch)	Penicillines, cefalosporines
Acute reactie (niet-immunologisch)	Amfotericine B, vancomycine
Ototoxiciteit	Aminoglycosiden, chinolonen
Nefrotoxiciteit (inc. TIN)	Aminoglycosiden, chinolonen, sulfonamiden, penicillines, cefalosporines, rifampicine, (val)aciclovir
Hepatoxiciteit (inc. DILI en hepatitis)	Tuberculostatica, azolen, triazoolderivaten, (val)aciclovir, clavulaanzuur, sulfonamides, HAART therapie, flucloxacilline
Neurotoxiciteit	Imipenem
Milde huidreacties (90%)	Beta-lactam AB, macroliden, chinolonen, tuberculostatica
Ernstige huidreacties (10%) (SCAR)	Sulfonamiden (sulfamethoxazol), vancomycine, beta-lactam AB
DILI: Drug Induced Liver Injury ; TIN(U) / ATN: Tubulointerstitiele nefritis / Acut interstitiële nefritis SCAR: Severe cutaneous adverse reactions	

Samenvattend

- ▶ Zonder diagnostiek of verregaande kennis van de reactie is er geen onderscheid te maken tussen type A en type B bijwerking
- ▶ Dit zelfde geldt voor reacties binnen type B:
 - ▶ immunologisch (allergisch) v.s. niet-immunologisch
- ▶ Een reactie op een geneesmiddel is altijd een bijwerking maar zeker niet altijd een allergie!

Type allergieën

- ▶ Type I allergie: (IgE gemedieerd)
 - ▶ Acute reactie
- ▶ Type II allergie (IgG gemedieerd)
 - ▶ Cytotoxische reactie
- ▶ Type III allergie: (IgG gemedieerd)
 - ▶ Immuuncomplex reactie
- ▶ Type IV: a-d (cellulair gemedieerd)
 - ▶ Vertraagde reactie

23

Type I allergie

- ▶ **Pathogene:** IgE gemedieerd
- ▶ **Typische timing:** Binnen een tot twee uur na inname oraal of direct na IV toediening
- ▶ **Symptomen:**
 - ▶ Urticaria (galbulten)
 - ▶ Jeuk
 - ▶ Flushing
 - ▶ Oedeem, gezicht, keel, tong, armen etc.
 - ▶ Ademhalingsproblemen (keel)
 - ▶ Hypotensie (verlaging bloeddruk)
 - ▶ GI klachten (diarree, krampen, misselijkheid en overgeven)

24

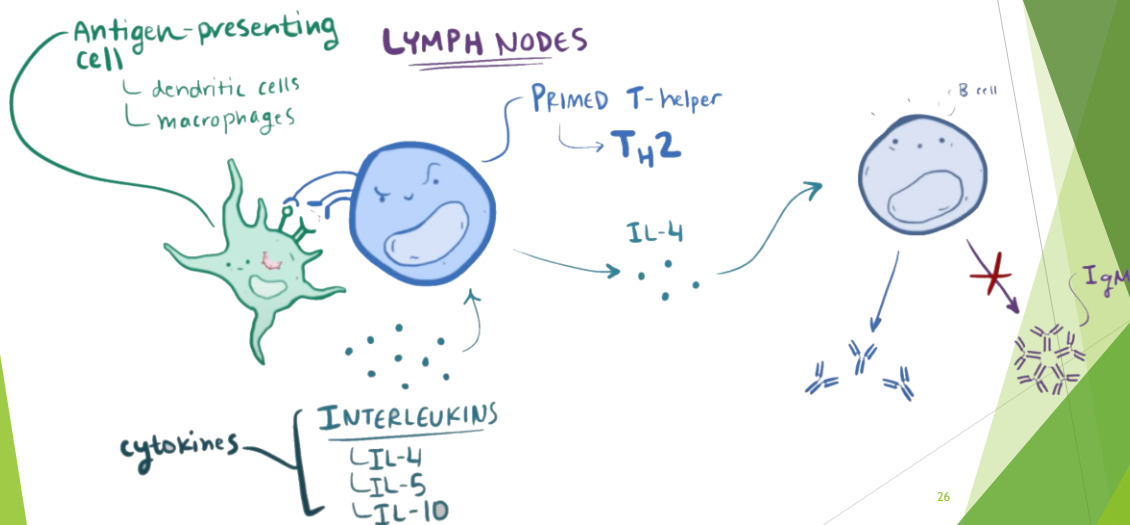
Type I allergie

- Beta-lactam antibiotica (penicillines en cefalosporines)
 - 10-15% van de patiënten met een type I reactie



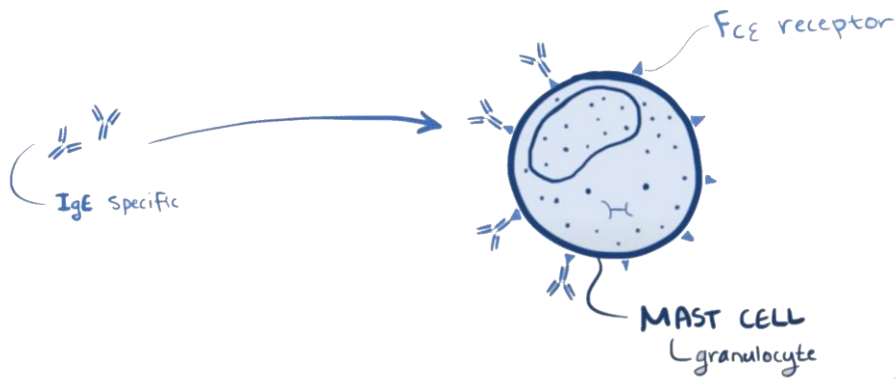
25

Sensibilisatie



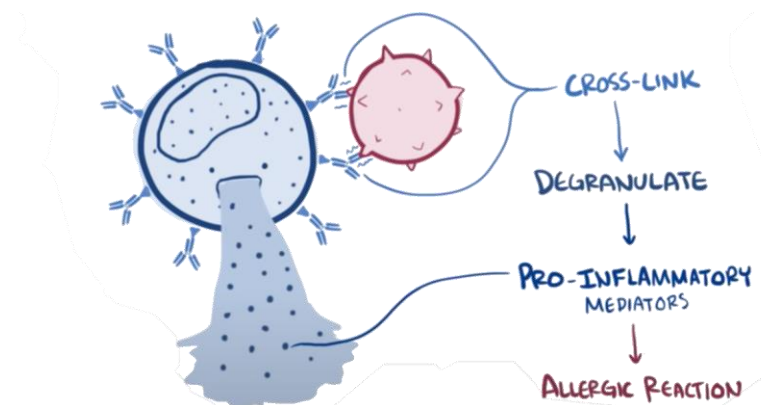
26

Sensibilisatie



27

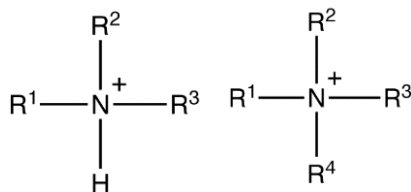
Type I allergie: Tweede blootstelling



28

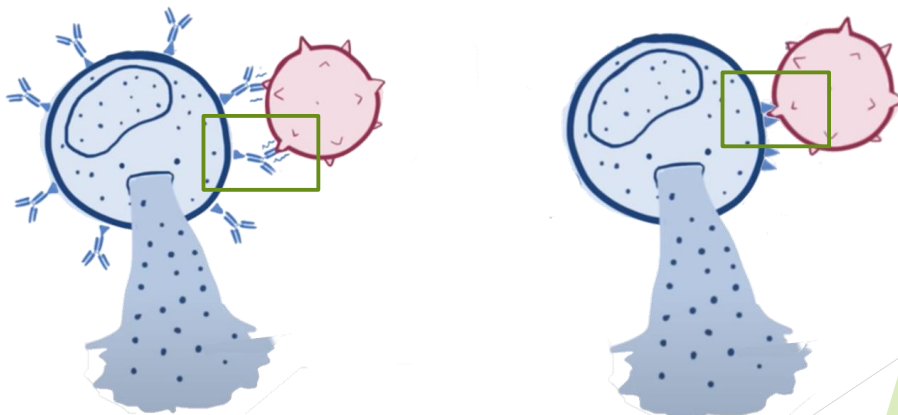
Sensibilisatie

- Eerder blootstelling aan een geneesmiddel hoeft niet, dit kan ook door kruisreactiviteit:
 - Cosmetica
 - Andere geneesmiddelen (inc. OTC)
 - Voedsel



29

Acute reactie Immunologisch v.s. nonimmunologisch



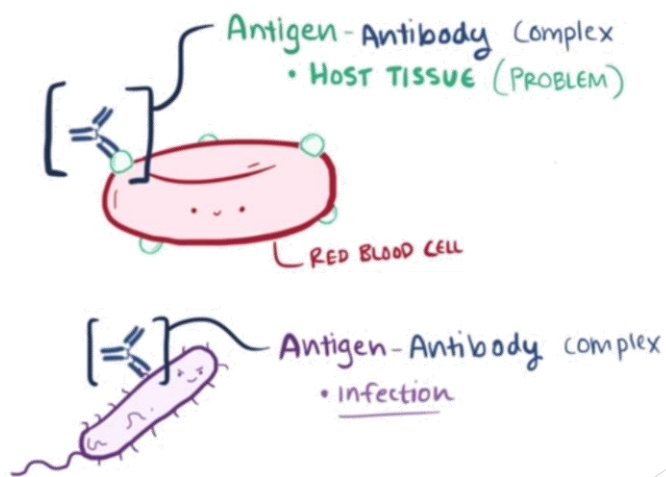
30

Type II allergie

- ▶ **Pathogenese:** IgG gemedieerd / cytotoxische allergie
- ▶ **Typische timing:** 5-8 dagen na start (soms tot enkele weken na start)
- ▶ **cave:** bij hernieuwde blootstelling, reactie binnen 24 uur
- ▶ **Symptomen:**
 - ▶ Hemolytische anemie
 - ▶ Trombocytopenie
 - ▶ Neutropenie en agranulocytose

31

Type II allergie: pathogenese



32

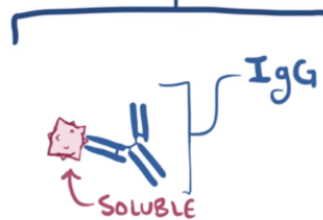
Type III allergie

- ▶ **Pathogenese:** immuuncomplex gemedieerd (IgG-antigeen)
- ▶ **Typische timing:** enkele dagen / weken na start
- ▶ **Symptomen:**
 - ▶ Serumziekte
 - ▶ AIN/TIN(U)/Nefritis
 - ▶ Vasculitis
 - ▶ Arthus reactie

33

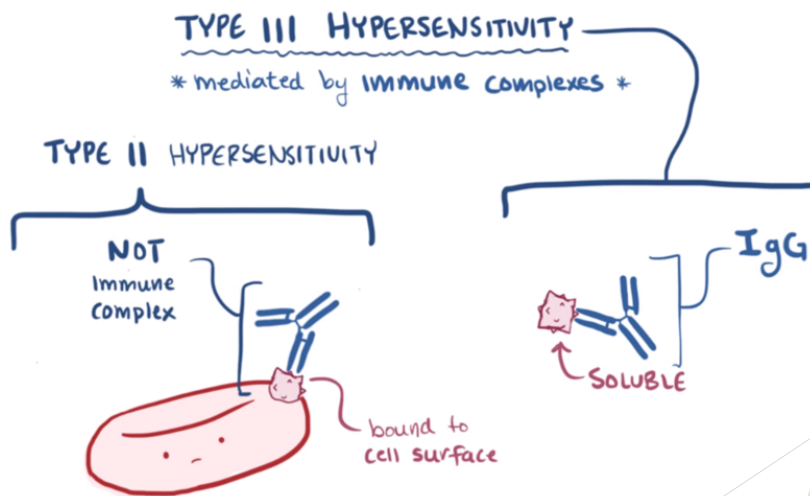
Type III allergie: pathogenese

TYPE III HYPERSENSITIVITY
 * mediated by IMMUNE COMPLEXES *



34

Type II v.s. Type III



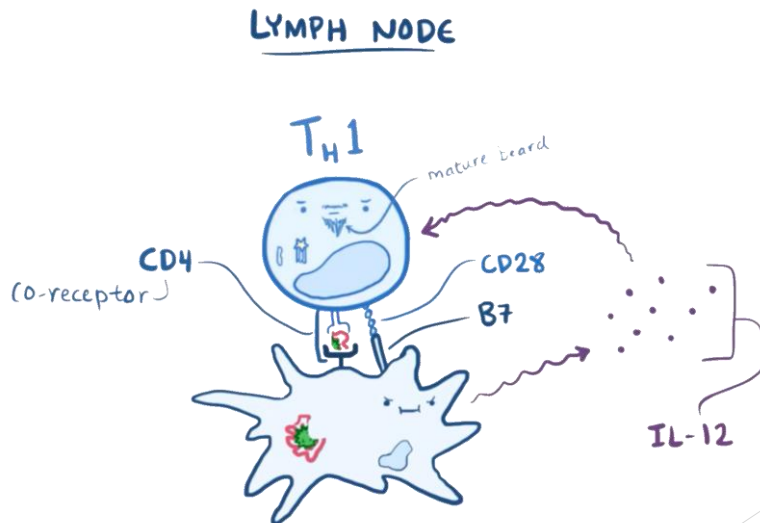
35

Type IV allergie

- ▶ **Pathogenese:** T of B cel gemedieerd
- ▶ **Typische timing:** dagen tot weken na start, bij herhaalde blootstelling <<24uur
- ▶ **Symptomen:**
 - ▶ Zeer divers, onderverdeling type IV a-d:
 - ▶ Bekende syndromen:
 - ▶ Auto- immuun hepatitis
 - ▶ SJS/TEN
 - ▶ AGEP
 - ▶ DRESS
 - ▶ SDRIFE

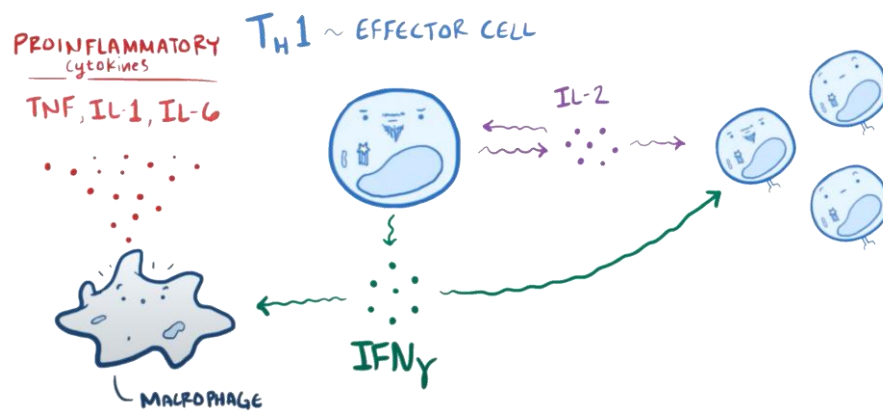
36

Type IV allergie deel 1



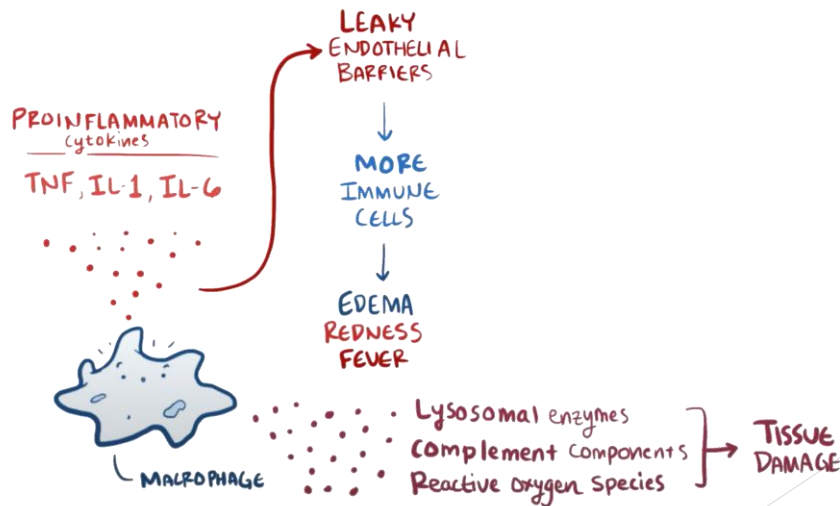
37

Type IV allergie deel 2



38

Type IV allergie deel 3



Ernst van een bijwerking

- ▶ **Ernstig**, de reactie leidt tot:
 - ▶ Dood/Levensbedreiging OF
 - ▶ Blijvende schade OF
 - ▶ Opname of verlenging van opname OF
 - ▶ Interventie ter voorkomen van ernstige schade
- ▶ **Matig**, de reactie leidt tot:
 - ▶ Hinder in dagelijks functioneren OF
 - ▶ Medisch ingrijpen zoals staken, wijzigen of andere behandeling
- ▶ **Licht**, de reactie leidt tot:
 - ▶ Geen hinder in dagelijks functioneren

Wanneer leggen we vast?

- ▶ **Alle onbedoelde reacties** op een geneesmiddel of andere stof waarvan huidige of toekomstige voorschrijvers en/of **andere** zorgverleners **op de hoogte moeten zijn** alvorens zij het middel (opnieuw) voorschrijven en/of toedienen.

Casus Dhr. H

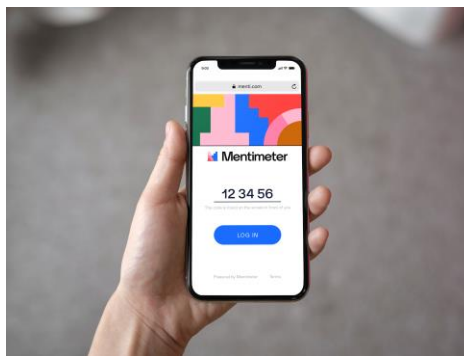
- ▶ 23 jarige man komt via huisarts op SEH in verband met sinds 12 uur koorts, verwardheid en nekstijfheid, vermoeden meningitis
- ▶ Voorgeschiedenis: Blanco behoudens kinderziektes
- ▶ Medicatie: -
- ▶ Allergieën: penicilline

Casus Dhr. H

- ▶ Mortaliteit: 6-12%
- ▶ Blijvende neurologische schade: 38-49%
- ▶ Behandeling (SWAB)
 - ▶ 1^e keus: amoxicilline 6dd2000 + cefotaxim 6dd2000
 - ▶ 1^e keus: amoxicilline 6dd2000 + ceftriaxon 2dd2000
 - ▶ 2^e keus: ????

Vraag

- ▶ www.menti.com
- ▶ Code: 2902 6840



17-5-2022

44

Vraag

- Behandelen met penicilline?

Ja, sowieso

Misschien, maar er moet wel verder onderzoek plaatsvinden

Nee, dat is levensgevaarlijk

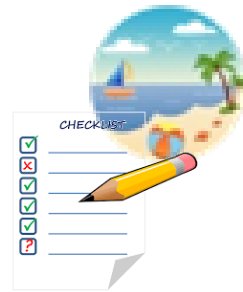
45

Registratie is cruciaal

- Vastleggen in vrije tekst:
 - Ong. 15% wordt door de HA overgenomen, 0% door apotheek¹
- Vastleggen in module:
 - Ong. 50% wordt door HA en apotheek overgenomen²

Goede registratie is cruciaal

- ▶ SEaSiDE uitvragen en vastleggen
 - ▶ Symptomen
 - ▶ Ernst
 - ▶ Snelheid
 - ▶ Duur
 - ▶ Eerder of later



Take to home/work messages

- ▶ Elk onbedoeld effect van een geneesmiddel is een bijwerking
- ▶ Alleen reacties waarbij er een immunologische reactie een rol speelt is een allergische reacties
- ▶ Allergische en niet allergische reacties zijn bijna niet te onderscheiden
- ▶ Middel, timing en symptomen kunnen echter wel richting geven voor verder beleid, dus goede en volledige registratie is cruciaal

