



# Desensitisatie met geneesmiddelen: behandeling van geneesmiddelenovergevoeligheid

R.Z. Hurmuz<sup>1</sup>, A. Versluis<sup>2</sup>, L. Kronemeijer<sup>3</sup>, I.O. Baas<sup>4</sup>, J.C. Dekker<sup>5</sup>, A.C. Knulst<sup>6</sup>, H. Röckmann<sup>7</sup>

**Een 55-jarige patiënte met een gemetastaseerd ovariumcarcinoom wordt verwezen door de oncoloog. Patiënte wordt palliatief behandeld met het chemotherapeutikum carboplatin. Enkele minuten na het inlopen van de tweede kuur ontstaat er een anafylactische reactie met angio-oedeem, gegeneraliseerde urticaria, dyspnoe en hypotensie. Vanuit de oncologie zijn er geen goede behandelalternatieven. Is er een mogelijkheid om het middel toch toe te dienen? Desensitisatie biedt perspectief.**

## INTRODUCTIE

Een geneesmiddelenovergevoeligheid kan ertoe leiden dat patiënten een geneesmiddel moeten vermijden. Een desensitisatiebehandeling geeft de mogelijkheid om patiënten toch de eerste keus behandeling te geven waarvoor een overgevoeligheid bestaat. Vooral patiënten die geen adequate alternatieve behandelopties hebben, zullen baat hebben bij deze aanpak. Dit artikel geeft inzicht in de inzetbaarheid van desensitisatiebehandeling en biedt praktische handvatten voor de dagelijkse praktijk.

## DESENSITISATIEBEHANDELING

Het concept van desensitisatie is ontwikkeld vanwege de noodzaak om patiënten te kunnen behandelen met geneesmiddelen waar ze een overgevoeligheidsreactie op hebben ontwikkeld. De eerste beschreven casus dateert uit 1942, waarin succesvolle desensitisatie met penicilline werd beschreven bij een patiënt die hier eerder anafylactisch op reageerde. [1] In de afgelopen 20 jaar is de ervaring met en publicaties over desensitisatiebehandelingen exponentieel gegroeid. Dankzij de verbetering in overlevingskansen van patiënten, de toename van therapeutische opties en de beschikbaarheid van nieuwe middelen met een verhoogd risico op het ontstaan van geneesmiddelenreacties, zoals monoklonale antilichamen, stijgt de incidentie van geneesmiddelenovergevoeligheden. Deze stijgende incidentie leidt tot een potentieel toenemende indicatie voor desensitisatiebehandelingen. [2]

## WELKE PATIËNTEN KOMEN IN AANMERKING?

Desensitisatiebehandelingen zijn geïndiceerd bij patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben doorgemaakt op een voor hen eerste keus geneesmiddel. Dit zijn medicijnen waar meestal geen adequate alternatieve behandelopties voor beschikbaar zijn. [2] Desensitisatie kan worden uitgevoerd bij een bewezen (of hoge verdenking voor) IgE gemedieerde allergie, een non-IgE gemedieerde cytokine release reactie en bij type IV allergieën. [3] Bij type II reacties, geneesmiddelen geïnduceerde vasculitis, Steven-Johnson syndroom/toxische epidermale necrose, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose, DRESS syndroom en ACE geïnduceerd angio-oedeem, zijn desensitisatiebehandelingen gecontra-indiceerd. [2] De ernst van een type I reactie is echter geen contra-indicatie voor desensitisatie. Dit wil zeggen dat ook patiënten met een doorgemaakte anafylaxie goede kandidaten kunnen zijn voor een desensitisatie behandeling. Desensitisatie is succesvol gebleken bij diverse geneesmiddelen, bij patiënten in verschillende leeftijden en bij verschil in ernst van de reactie. Desensitisatie wordt het vaakst uitgevoerd met oncolytica, waaronder chemotherapeutica (platinumverbindingen en taxanen) en monoklonale antilichamen. Daarnaast wordt er ook gedesensitiseerd met niet oncolytische monoklonale antilichamen (anti-inflammatoire antilichamen), ijzerpreparaten, antibiotica en NSAID's. [3]

- <sup>1</sup> Anios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- <sup>2</sup> Verpleegkundig specialist, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- <sup>3</sup> Verpleegkundige, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- <sup>4</sup> Internist-oncoloog, afdeling Medische oncologie, UMC Utrecht
- <sup>5</sup> Apotheker, afdeling Klinische farmacie, UMC Utrecht
- <sup>6</sup> Hoogleraar, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- <sup>7</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

## PRINCIPE EN UITVOERING

Succesvolle desensitisatie zorgt voor een tijdelijke klinische tolerantie van het desbetreffende middel. Het onderliggende werkingsmechanisme achter het ontstaan van tolerantie is nog niet volledig opgehelderd. Uit in vitro en in vivo modellen blijkt dat bij een geleidelijke toename in concentratie van het middel, oppervlaktereceptoren niet langer in staat zijn om mestcellen te activeren. Tevens speelt de toename van regulatoire T-cellen en daarmee de productie van IL-10 en IL-35 een rol. [2,3]

De eerste stap in de weg naar desensitisatie is het vaststellen van een geneesmiddelenovergevoeligheid. Dit wordt gedaan op basis van een speciële anamnese met een risicoanalyse, huidtesten en, indien beschikbaar, het tryptase niveau in het serum tijdens de eerdere reactie in relatie met een baseline tryptase level. Op basis van de bevindingen worden gepersonaliseerde protocollen opgesteld, waarin o.a. de infusiesnelheid, doel dosering, premedicatie en tijdsintervallen zijn vastgesteld (tabel 1, 2). [4,5] Afhankelijk van het risico van de desensitisatie, kunnen de begindoseringen worden aangepast door gebruik te maken van meerdere verdunningen, of door extra stappen toe te voegen aan het protocol. Bovendien worden de protocollen aangepast in geval van reacties tijdens eerdere desensitisatie. [3] Het is van belang dat desensitisaties worden uitgevoerd in een gecontroleerde en gespecialiseerde setting. Hierbij is niet alleen de aanwezigheid van ervaren allergie specialisten (dermatologen of allergologen) met expertise in geneesmiddelenreacties van belang, ook verpleegkundigen met ervaring in de allergologie zijn noodzakelijk. In geval van een reactie wordt er in samenspraak met

patiënt, verpleegkundige en arts een passend plan gemaakt, waarbij het doel blijft om de desensitisatie af te ronden op een veilige manier. Een desensitisatie gaat verder dan het volgen van een protocol, het zijn uitdagende en multidisciplinaire procedures.

## VEILIGHEID

Onderzoek toont aan dat desensitisatiebehandeling een veilige methode is om een eerste keus geneesmiddel toe te dienen. Bij 80% van de behandelingen treedt er geen reactie op, bij circa 17% treedt er een milde reactie op en bij maar 3% treedt er wel een matig/ernstige reactie op. Behandelingen kunnen vrijwel altijd worden afgerond op een veilige manier. Er is geen sprake van ernstige schade of blijvend letsel. [2,4] Om de veiligheid te waarborgen is het van belang om voorafgaand een zorgvuldige risicoanalyse uit te voeren door een ervaren allergie specialist, het desensitisatieprotocol kan hierop worden afgestemd. Hierbij wordt eventuele comorbiditeiten, zoals een cardiale voorgeschiedenis en longfunctie meegenomen. Verder wordt de ernst van de eerdere klinische reactie in kaart gebracht. De desensitisatie wordt uitgevoerd door ervaren en bekwame allergieverpleegkundige. Daarnaast moet de werkveiligheid van het (verpleegkundig) personeel, in het kader van expositie met chemotherapie gewaarborgd worden. Oncolytica/chemotherapeutica mogen niet in een open lijn terecht komen, direct contact moet worden vermeden. Bij een desensitisatie is het van belang dat er sprake is van een continu lopend infuus, zonder onderbrekingen. Om de continuïteit van het infuus te waarborgen, zonder open lijnen wordt er gebruik gemaakt van een infuusboom. Dit is een constructie waarbij verschillende verdunningen kunnen worden toegediend via een gesloten circuit. Hiermee wordt accidentele medicijn lekkage voorkomen en de veiligheid van patiënt en personeel gewaarborgd. [6]

## SAMENWERKING

Om het proces van desensitisatie in goede banen te leiden is er een nauwe samenwerking nodig tussen het primair behandelend specialisme en de allergiespecialist. De behandelend

Tabel 1: Desensitisatie paclitaxel in 3 oplossingen voor fictieve doeldosering van 360.62mg.

Paclitaxel - doeldosering 360.62 mg			
Oplossing	Volume (ml)	Concentratie (mg/ml)	Totale dosering (mg)
1	250	0.0144	3.6
2	250	0.144	36
3	250	1.431	357.75

Tabel 2: Stapsgewijze desensitisatie protocol paclitaxel voor fictieve doeldosering van 360.62mg.

Stap	Oplossing	Tijd (min)	Snelheid (ml/uur)	Volume/stap (ml)	Dosering/stap (mg)	Cumulatieve dosering (mg)
1	1	15	2	0.5	0.007	0.007
2	1	15	5	1.25	0.018	0.025
3	1	15	10	2.5	0.036	0.061
4	1	15	20	5	0.072	0.13
5	2	15	5	1.25	0.18	0.31
6	2	15	10	2.5	0.36	0.67
7	2	15	20	5	0.72	1.40
8	2	15	40	10	1.44	2.83
9	3	15	10	2.5	3.58	6.41
10	3	15	20	5	7.16	13.57
11	3	15	40	10	14.31	27.88
12	3	174.39	80	232.6	332.74	360.62

specialist bepaalt de indicatie van het specifieke middel, de benodigde dosering en een eventueel interval van het middel. Samen met de allergiespecialist wordt er gekeken naar de manier van toediening. Kortom, de allergiespecialist is verantwoordelijk voor de desensitisatie, maar de desbetreffende specialist houdt regie over de behandeling zelf.

Daarnaast is een nauwe samenwerking met de apotheek van groot belang. Doseringen van oncolytica worden vaak pas kort voor de behandeling, bijvoorbeeld afhankelijk van het bloedbeeld, bepaald door de oncoloog. Nadat de dosering is vastgesteld kan het individuele desensitisatieprotocol worden gemaakt. De apotheker stelt bereidingsprotocollen op voor de verschillende benodigde geneesmiddelverduningen en bereidt deze. De behandelend specialist, allergiespecialist en de apotheker werken de dagen voor de desensitisatie intensief samen.

### PRAKTISCHE OVERWEGINGEN VOOR DE DERMATOLOOG

De dermatoloog is een specialist in cutane en niet-cutane allergische reacties op geneesmiddelen en krijgt hierdoor vaak vragen en verwijzingen om geneesmiddelenreacties te bevestigen, uit te sluiten of om een advies te geven voor het verdere beleid. Het is van cruciaal belang dat de dermatoloog bekend is met het principe en de mogelijkheden van desensitisatie. Dit stelt hem in staat om deze optie met patiënten of collega's te bespreken en indien nodig patiënten door te verwijzen naar centra met expertise op het gebied van desensitisaties. Desensitisaties leveren namelijk een belangrijke bijdrage aan de meest optimale zorg voor (oncologische) patiënten, waarbij palliatieve en curatieve behandelingen alsnog mogelijk zijn, ondanks een eerdere (soms levensbedreigende) geneesmiddelenreactie.

### ERVARINGEN IN HET UMC UTRECHT

Het UMC Utrecht heeft veel ervaring met het uitvoeren van desensitisaties, ook bij aanvankelijk ernstige reacties. Sinds 2016 zijn er in het UMC Utrecht meer dan 250 desensitisaties bij 75 patiënten uitgevoerd, waarbij de jaarlijkse aantallen stijgen. Circa 80 % van de patiënten werd verwezen via de oncologie.

### CONCLUSIE

Op de juiste manier uitgevoerd vormen desensitisatiebehandelingen een veilige methode om eerste keus geneesmiddelen toe te dienen, zelfs wanneer er eerder een ernstige geneesmiddelenreactie is opgetreden. Hierdoor kunnen patiënten de behandeling ontvangen, zonder dat zij hoeven over te stappen op middelen die minder effectief zijn of meer bijwerkingen hebben. Desensitisaties moeten worden uitgevoerd in een

allergologisch expertisecentrum, waarbij het mogelijk is om in een gecontroleerde setting en in nauwe samenwerking tussen de verschillende betrokken disciplines de patiënt te behandelen.

### TREFWOORDEN

Desensitisatie – geneesmiddelenovergevoeligheid – oncolytica - allergische reactie

### GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. de las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug hypersensitivity and desensitizations: mechanisms and new approaches. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Jun 20 [cited 2023 Jul 25];18(6). Available from: /pmc/articles/PMC5486137/.
2. Madrigal-Burgaleta R, Alvarez-Cuesta E, Broyles AD, Cuesta-Herranz J, Guzman-Melendez MA, Maciag MC, et al. Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: A WAO committee statement. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Jul 25];15(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35694005/>.
3. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Bormioli S, Vivarelli E, Maggi E. Mechanisms of drug desensitization: not only mast cells. *Front Pharmacol*. 2020 Dec 23;11:590991.
4. Caiado J, Castells MC. Drug desensitizations for chemotherapy: safety and efficacy in preventing anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Jul 25];21(6):1–13. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-021-01014-x>.
5. Patil SU, Long AA, Ling M, Wilson MT, Hesterberg P, Wong JT, et al. A protocol for risk stratification of patients with carboplatin-induced hypersensitivity reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Feb 1;129(2):443–7.
6. Versluis A, Uijtendaal E, Kronemeijer L, Bleichrodt J, Vos B, Van Reij L, et al. The infusion tree: safe administration of chemotherapeutics during rapid drug desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Aug 31];8(9):3244. Available from: <http://www.jaci-inpractice.org/article/S2213219820305808/fulltext>.

### CORRESPONDENTIEADRES

Heike Röckmann

E-mail: [h.rockmann@umcutrecht.nl](mailto:h.rockmann@umcutrecht.nl)