

Onnodig vermijden eerstekeus-antibiotica bij penicillineallergie

Kim van der Elst, Ananja Middel, Marit van Vonderen, Linda Kampschreur, Robert Vodegel en Eric van Roon

Bij veel patiënten die denken dat ze een penicillineallergie hebben, blijkt dat helemaal niet het geval te zijn. Daardoor geven huisartsen hun ten onrechte geen bètalactamantibiotica. Het is daarom belangrijk om altijd te bepalen of het om een bijwerking of een allergische reactie gaat. Wanneer huisartsen de klachten beter uitvragen en registreren, kunnen ze de antibiotische behandeling bij deze patiënten verbeteren.

CASUS

Een 44-jarige vrouw krijgt vanwege een pneumonie het bètalactam-antibioticum amoxicilline voorgeschreven. Een half uur na inname van de eerste tablet ontstaat gegeneraliseerde jeuk, gevolgd door urticaria, een gezwollen gelaat en misselijkheid, waarna de patiënte collabeert. Na behandeling in het ziekenhuis met adrenaline, antihistaminica en corticosteroiden herstelt ze. Vervolgens krijgt ze een verwijzing naar de allergoloog, die een huidtest uitvoert. Die is positief voor amoxicilline, maar negatief voor penicilline. Ook een orale provocatietest met een penicilline (feneticilline) geeft geen allergische reactie. De patiënte blijkt een selectieve allergie voor amoxicilline te hebben, waarbij de allergische reactie is gericht tegen de zijketen van het molecuul. Bij deze patiënte moeten bètalactamantibiotica met eenzelfde zijketen worden vermeden. De overige bètalactamantibiotica kan ze veilig gebruiken.

PENICILLINEALLERGIE

Ongeveer 10% van de patiënten meldt een penicillineallergie bij hun bezoek aan huisarts, apotheek of ziekenhuis. Ze zien bijwerkingen, zoals diarree, vaak als een allergische reactie. Na een evaluatie van de allergie door middel van een huidtest, en zo mogelijk een provocatietest met amoxicilline, blijkt meer dan 90% van deze patiënten niet allergisch te zijn en worden penicillines dus ten onrechte vermeden.¹⁻³

Er bestaan verschillende klassen antibiotica, waarvan in de huisartsenpraktijk de tetracyclines (onder andere doxycycline), chinolonen (bijvoorbeeld ciprofloxacin), macroliden (zoals azitromycine, claritromycine) en de bètalactamantibiotica het meest worden voorgeschreven. Tot de bètalactamantibiotica behoren de penicillines (onder andere amoxicilli-

ne, flucloxacilline), de cefalosporines (bijvoorbeeld cefuroxim, ceftriaxon) en de carbapenems (zoals meropenem). De bètalactamantibiotica zijn de eerstekeusbehandeling bij veel verschillende soorten infecties.

De overrappage van penicillineallergieën leidt ertoe dat artsen afwijken van deze eerstekeusantibiotica en alternatieve antibiotica, waaronder reservemiddelen, inzetten. De gevolgen hiervan zijn groot. De behandeling blijkt bij deze groep patiënten vaker te falen, met een langere ligduur in het ziekenhuis en meer heropnamen tot gevolg. Daarnaast zien we meer bijwerkingen en complicaties, zoals *Clostridium difficile*-infecties. Ook kan de keuze voor een alternatief antibioticum antimicrobiële resistentie in de hand werken. Daardoor stijgen ook de zorgkosten.⁴⁻⁸ Wanneer een patiënt klachten meldt is het dus belangrijk dat huisarts en apotheker bepalen of het om een bijwerking of om een allergische reactie gaat.

TYPEN ALLERGISCHE REACTIES

Allergische reacties kunnen we op basis van de Gell en Coombs-classificatie indelen in vier typen [tabel].⁹⁻¹¹ In principe kunnen bij een antibiotica-allergie alle type reacties voorkomen, maar type I (acute, IgE-gemedieerde reactie) en type IV (vertraagde, T-cel-gemedieerde reactie) komen het meest voor. Bij een type I-allergie is de patiënt al eerder blootgesteld aan het antibioticum en is er sprake van sensibilisatie. Hierbij vindt blootstelling plaats aan het antigeen, waarna IgE-antilichamen worden geproduceerd die specifiek zijn voor het betreffende antigeen. Indien de patiënt opnieuw wordt blootgesteld aan het geneesmiddel treedt de allergische reactie op. De prevalentie van type I-reacties op penicilline schat men op 0,01 tot 0,3%.¹² De ernstigste vorm van dit type allergie is anafylaxie. Het optreden van levensbedreigende anafylaxie bij gebruik van penicilline blijkt voor te komen bij 0,001 tot 0,05% van de algemene populatie.^{2,13}

Bij een type IV-allergie zien we het meest maculopapuleus exantheem zonder systemische verschijnselen, maar deze kan in zeldzame gevallen ook ernstiger verlopen [tabel].⁹⁻¹¹

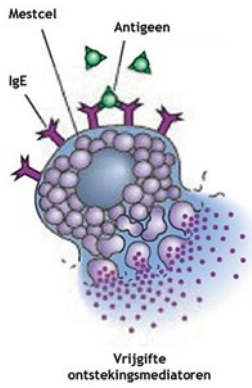
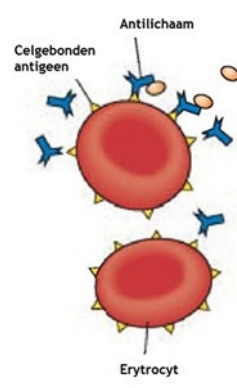
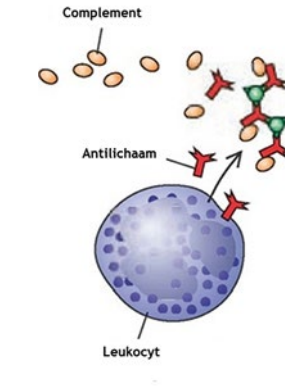
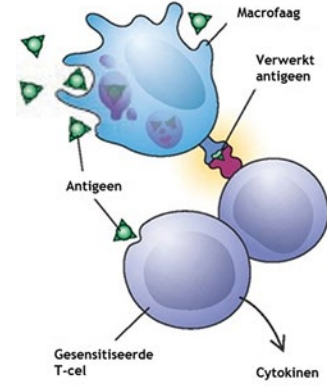
KRUISOVERGEVOELIGHEID

Het is al langer bekend dat er veel kruisovergevoeligheid bestaat tussen de verschillende soorten bètalactamantibiotica.

Dit is een bewerking van Van der Elst KCM, Middel A, Van Vonderen MGA, Kampschreur LM, Vodegel RM, Van Roon EN. Eerstekeusantibiotica vaak onnodig vermeden bij allergie. Pharm Weekbl 2019;154:14-7.

Tabel

Type allergische reacties volgens de Gell en Coombs-classificatie⁹⁻¹¹

	Type I	Type II	Type III	Type IV
	 <p>Mestcel, Antigeen, IgE, Vrijgifte ontstekingsmediatoren</p>	 <p>Antilichaam, Celgebonden antigeen, Erythrocyt</p>	 <p>Complement, Antilichaam, Leukocyt</p>	 <p>Macrofaag, Verwerkt antigeen, Antigeen, Gesensitiseerde T-cel, Cytokinen</p>
Klinische manifestatie	Urticaria, angio-oedeem, bronchospasmen, hypotensie, anafylactische shock	Neutropenie, trombocytopenie, hemolytische anemie	Vasculitis, artritis, glomerulonefritis, serumziekte, koorts	Contactdermatitis, maculopapuleus exantheem, AGEP, SJS, TEN, DRESS
Tijdpad reactie	Na minuten tot uren	Na 5-8 dagen tot 2 weken, enkele uren bij re-expositie	Na (minstens) 1 tot 2 weken	Na 24 tot 72 uur, tot enkele weken (bij DRESS, SJS/TEN)
Antilichaam-mechanisme	IgE	IgG (soms IgM)	IgG (soms IgM)	Geen
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ongebonden antigeen ■ Gebonden antilichaam (op mestcel en basofiele granulocyt) ■ Reactie vindt plaats op mestcel → vrijgifte ontstekingsmediatoren [histamine, cytokinen prostaglandinen] 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gebonden antigeen (bijvoorbeeld op erythrocyt) ■ Ongebonden antilichaam [komt naar targetweefsel toe] ■ Complement-activatie → celdood 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ongebonden antigeen ■ Ongebonden antilichaam ■ Immuuncomplex wordt gevormd → complementactivatie en precipitatie in weefsels → aantrekken leukocyten → inflammatie en weefselschade 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Geen antilichaam, T-cel-gemedieerd ■ Antigeen gepresenteerd aan T-cel of bindt direct aan T-cel ■ T-cel geeft cytokinen vrij die macrofagen, monocyten, eosinofiele- of neutrofiële granulocyten activeren → inflammatie en weefselschade

AGEP: acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose, DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms [geneesmiddelenexantheem met eosinofilie en systemische symptomen], SJS: stevens-johnsonsyndroom, TEN: toxische epidermale necrolyse
 Bron: What-when-how. In depth tutorials and information. Drug allergies Part 1.
 Bron: Blumenthal KG, et al.¹³

DE KERN

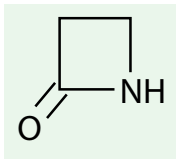
- Veel patiënten die een penicillineallergie melden, blijken niet allergisch voor penicillines te zijn. Daardoor wijken huisartsen bij deze patiënten vaak onnodig af van de eerstekeusantibiotica, wat mogelijk gevolgen heeft voor de uitkomst van de behandeling.
- Wanneer de patiënt klachten meldt is het belangrijk dat de huisarts en apotheker bepalen of het om een bijwerking van het geneesmiddel of om een allergische reactie gaat. Het FTO is een mooie kans voor arts en apotheker om aandacht aan antibiotica-allergieën te besteden en afspraken te maken over registratie en overdracht van deze gegevens.
- Wanneer huisartsen de allergie goed uitvragen en in het elektronisch patiëntendossier registreren, kunnen ze het aantal onterechte allergiemeldingen terugdringen. Daarmee hoeven ze bij patiënten minder vaak af te wijken van de eerstekeusbehandeling.

Hierbij zou een patiënt die allergisch is voor penicillines ook een allergische reactie krijgen na het toedienen van andere bètalactamantibiotica, zoals de cefalosporines of carbapenems. Dat zou het gevolg zijn van de overeenkomstige bètalactamring die alle bètalactamantibiotica bezitten [figuur 1].¹³ Tegenwoordig gaat men ervan uit dat de destijds beschreven kruisallergie het gevolg is van contaminatie van cefalosporines met penicilline tijdens het productieproces. Zo'n kruisovergevoeligheid speelt binnen de groep penicillines wel een rol, maar het overgrote deel van de allergische reacties is niet tegen de bètalactamring gericht. Het gaat om een specifieke reactie tegen de zijketen in het molecuul van het antibioticum [figuur 1].^{14,15} De patiënte uit de casus had een selectieve allergische reactie tegen de zijketen van amoxicilline. In dat geval bestaat het risico op kruisovergevoeligheid bij cefalosporines met een vergelijkbare zijketen, zoals cefaclor, maar dus niet met cefalosporines met een andere zijketen. Het percentage kruisovergevoeligheid voor cefalosporines blijkt bij een bewezen penicillineallergie onder de 2,5% te liggen. Dit is dus vooral het geval indien de zijketen van de

Figuur 1

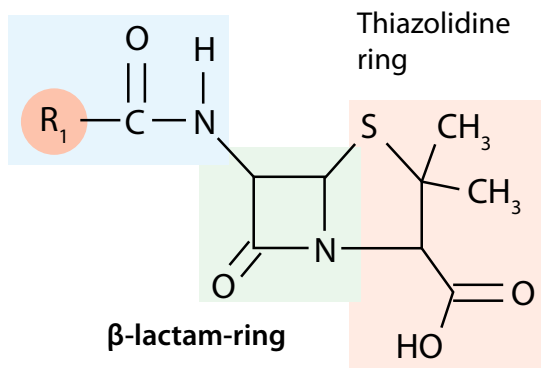
Structuurformule van bètalactamantibiotica

β -lactam-ring



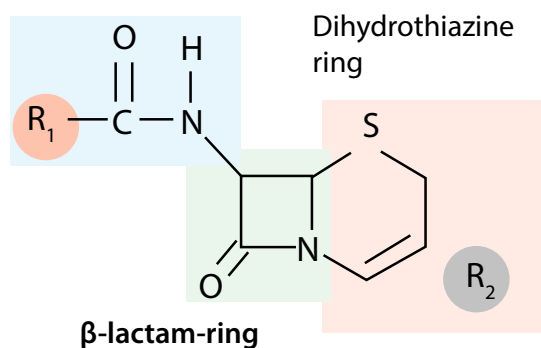
Penicilline

Zijketen



Cephalosporine

Zijketen



antibiotica gelijk is.^{3,16} Daarnaast is het risico op kruisovergevoeligheid bij cefalosporines met een andere zijketen dan de penicillines verwaarloosbaar.¹⁶ Bij een penicillineallergie is een cefalosporine met een andere zijketen (zoals cefuroxim of ceftriaxon) dan ook een goed alternatief. Indien de patiënt een ernstige allergische reactie heeft gehad, luidt het advies om onder begeleiding in het ziekenhuis eerst een proefdosering in een lagere dosering toe te dienen.^{3,11,15}

Ook de kans op kruisovergevoeligheid tussen penicillines en carbapenems is zeer klein. Een systematische review van ruim 800 patiënten met een mogelijke penicillineallergie beschreef bij 2,4% een mogelijke IgE-gemedieerde reactie op een carbapenem. Wanneer alleen patiënten met een positieve huidtest



Een negatieve penicillinehuidtest sluit een penicillineallergie nagenoeg uit.

Foto: iStock

werden geïncludeerd (n = 295), bleek slechts één patiënt (0,3%) een mogelijke type I-reactie te vertonen.¹⁷ Het bovenstaande geldt voor kruisovergevoeligheid bij type I-allergische reacties. Bij ernstige type II- en type III-reacties wordt het gebruik van bètalactamantibiotica uit voorzorg afgeraden omdat gegevens over kruisovergevoeligheid bij deze reacties ontbreken. Bij een type IV-reactie zonder systemische verschijnselen (maculopapuleus exantheem) kunnen andere bètalactamantibiotica veilig toegepast worden.^{7,13,17}

ALLERGIE TESTS

Een type I-allergie kunnen we aantonen met huidtests die uit een priktest en een intracutane test bestaan. Bij de priktest wordt de oplossing met het allergeen (bijvoorbeeld penicilline) op de huid gedruppeld, waarna de opname in de huid wordt bevorderd door een prik door de druppel tot in de huid. De intracutane test bestaat uit het intracutaan toedienen van antigenen, die vervolgens door binding aan de aan mestcellen gebonden IgE-antistoffen een plaatselijke mestceldegranulatie veroorzaken. De penicillinehuidtests hebben een hoge negatief voorspellende waarde van 97 tot 99%. Een negatieve test sluit een penicillineallergie daarom nagenoeg uit.

De huidtest met penicilline is zinvol wanneer het vermoeden bestaat dat er sprake is van een type I- of een type IV-reactie. Type II- en III-reacties kunnen we met een huidtest niet op een sensitieve manier aantonen.^{15,18} Ook sluit een negatieve penicillinehuidtest een cefalosporineallergie niet uit. Bij een selectieve allergie voor amoxicilline is er sprake van een allergie voor de zijketen van amoxicilline en is de penicillinehuidtest negatief (een andere zijketen dan amoxicilline). De patiënt mag dan geen cefalosporines krijgen met eenzelfde zijketen als amoxicilline.¹⁵

Figuur 2

Stroomschema van alternatieve antibiotica bij penicillineallergie



Bron: Blumenthal KG, et al.^{13,23} en www.uptodate.com: Choice of antibiotics in penicillin-allergic hospitalized patients

Bij verschillende onderzoeken zijn 'point of care'-huidtests toegepast. Bij patiënten met een mogelijke allergie voor bètalactamantibiotica werd vóór antibioticatoediening in het ziekenhuis een 'point of care'-huidtest uitgevoerd. Hierdoor konden significant meer patiënten behandeld worden met de aangewezen bètalactamantibiotica, waarbij het aantal allergische reacties niet toenam.^{19,20}

De kans op een type I-reactie kan na verloop van tijd ook afnemen. Wanneer patiënten gedurende tien jaar niet aan penicilline zijn blootgesteld, test meer dan 80% van de patiënten die in eerste instantie een positieve test hadden, negatief bij de penicillinehuidtest.^{21,22}

Als er ondanks de huidtest onduidelijkheid blijft bestaan, kan men in het ziekenhuis een orale provocatietest uitvoeren bij patiënten met een mogelijke type I-reactie. Het antibioticum wordt dan onder medische bewaking in oplopende doseringen toegediend. In sommige gevallen kan ook direct een orale provocatietest worden uitgevoerd, bijvoorbeeld bij patiënten met een huidreactie zonder anafylactische reacties. Er blijkt geen verhoogde kans op allergische reacties te zijn en er werden vaak significant minder alternatieve antibiotica gebruikt.²³

ADVIEZEN VOOR DE PRAKTIJK

Bij veel patiënten die een penicillineallergie melden, vermijden huisartsen ten onrechte bètalactamantibiotica. Patiënten kunnen ernstige infecties hebben, waarbij afwijken van de eerstekeusbehandeling gevolgen kan hebben voor de uitkomst van de behandeling. In acute situaties zullen artsen het risico op een niet-adequate behandeling moeten afwegen tegen het risico op een ernstige allergische reactie als gevolg van mogelijke kruisovergevoeligheid [figuur 2].

Wanneer huisartsen antibiotica voorschrijven zullen ze bij enige twijfel eerder naar een alternatief antibioticum uitwijken. De patiënt is immers thuis en bevindt zich niet in een ziekenhuis, waar continue monitoring van de patiënt plaatsvindt. Omdat het bij 90% van de door de patiënt gemelde penicillineallergieën echter niet om een allergie gaat, is het belangrijk dat huisartsen bepalen of de door de patiënt gemelde klachten een bijwerking van het geneesmiddel of een allergische reactie betreffen. Ze moeten de klachten goed uitvragen en vastleggen wat de ernst van de symptomen is, wat het tijdsverloop is tussen het ontstaan van de symptomen en de inname/toediening, hoelang het geleden is dat de reactie heeft plaatsgevonden, op welke manier de reacties/klachten zijn behandeld en of de patiënt eerder antibiotica heeft gebruikt.²⁴ Omdat veel patiënten na medicatiegebruik bijwerkingen en klachten aan de balie bij de apotheek melden, is ook hier goede registratie en terugkoppeling aan de huisarts van de patiënt van belang. Een goede samenwerking tussen huisarts en apotheker is essentieel voor een goede registratie van allergieën, zodat ze geregistreerde allergieën uit het systeem kunnen verwijderen indien de patiënt geen allergie blijkt te hebben. Daarnaast is het belangrijk dat de apotheker een mogelijke allergie aan de huisarts meldt wanneer de patiënt de medicatie bij een andere apotheek dan diens thuisapotheek ophaalt, bijvoorbeeld bij de poliklinische apotheek van het ziekenhuis na een ziekenhuisopname, en wanneer de voorschrijver van het recept een andere is dan de eigen huisarts. Het FTO biedt een mooie gelegenheid voor huisarts en apotheker om aandacht aan dit onderwerp te besteden en afspraken te maken over de registratie en overdracht van deze gegevens. Door hier de intramurale zorgverleners en de

apotheker uit de poliklinische apotheek uit het ziekenhuis bij te betrekken kan ook de overdracht van gegevens vanuit het ziekenhuis naar de thuissituatie worden geoptimaliseerd. Als bekend is dat een patiënt meerdere allergieën heeft of wanneer niet duidelijk is welke allergieën deze heeft, kan hij of zij naar de allergoloog worden verwezen voor huidtests en/of een provocatietest. Ook in dit geval is het belangrijk dat de gegevens worden doorgegeven en in het huisartsen- en apotheekstelsel worden geregistreerd, of dat deze systemen zo nodig worden opgeschoond.

CONCLUSIE

Wanneer huisartsen de allergie goed uitvragen en deze in het elektronisch patiëntendossier registreren, kan het aantal onterechte allergiemeldingen worden teruggedrongen. Daardoor hoeven huisartsen minder vaak af te wijken van de eerstekeusbehandeling, wat het aantal complicaties verkleint en de zorgkosten verlaagt. Daarnaast zal er minder antimicrobiële resistentie voorkomen. Het verwijderen van de ruit van een penicillineallergie is zo een zinnige interventie voor de huisarts en de apotheker. Daarbij is een goede samenwerking tussen beiden essentieel. ■

LITERATUUR

1. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1288-96.
2. Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 2005;80:405-10.
3. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PA, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2015;45:300-27.
4. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ* 2018;361:k2400.
5. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, Gold WL, Daneman N, Weber E, et al. Impact of reported beta-lactam allergy on inpatient outcomes: a multicenter prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2016;63:904-10.
6. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin 'allergy' in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:790-6.
7. Blumenthal KG, Parker RA, Shenoy ES, Walensky RP. Improving clinical outcomes in patients with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia and reported penicillin allergy. *Clin Infect Dis* 2015;61:741-9.
8. Jeffres MN, Narayanan PP, Shuster JE, Schramm GE. Consequences of avoiding β -lactams in patients with β -lactam allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1148-53.
9. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am* 2010;94:645-64.
10. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of drug hypersensitivity into allergic, p-i, and pseudo-allergic forms. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:166-79.
11. Legendre DP, Muzny CA, Marshall GD, Swiatlo E. Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization. *Clin Infect Dis* 2014;58:1140-8.
12. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988;18:515-40.
13. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet* 2019;393:183-98.
14. Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML, Urbancic K, Slavin MA, Thursky KA, et al. The 3 Cs of antibiotic allergy – classification, cross-reactivity, and collaboration. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1532-42.
15. Ferket AP, Mertens S, Van Wijk RG. Diagnostiek van bètalactamantibiotica-allergie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158:A7306.
16. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;42:612-20.
17. Kula B, Djordjevic G, Robinson JL. A systematic review: can one prescribe carbapenems to patients with IgE-mediated allergy to penicillins or cephalosporins? *Clin Infect Dis* 2014;59:1113-22.
18. Rijnders BJA, Ceuppens JL, Peetermans WE. Beleid en antibioticakeuze bij patiënten met een allergie voor penicilline. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:336-41.
19. Heil EL, Bork JT, Schmalzle SA, Kleinberg M, Kewalramani A, Gilliam BL, et al. Implementation of an infectious disease fellow-managed penicillin allergy skin testing service. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofw155.
20. Leis JA, Palmay L, Ho G, Raybardhan S, Gill S, Kan T, et al. Point-of-care β -lactam allergy skin testing by antimicrobial stewardship programs: a pragmatic multicenter prospective evaluation. *Clin Infect Dis* 2017;65:1059-65.
21. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:171-80.
22. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, De Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:918-24.
23. Blumenthal KG, Shenoy ES, Varughese CA, Hurwitz S, Hooper DC, Banerji A. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting penicillin or cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:294-300.e2.
24. Salden OA, Rockmann H, Verheij TJ, Broekhuizen BD. Diagnosis of allergy against beta-lactams in primary care: prevalence and diagnostic criteria. *Fam Pract* 2015;32:257-62.

Van der Elst KCM, Middel A, Van Vonderen MGA, Kampschreur LM, Vodegel RM, Van Roon EN. Onnodig vermijden eerstekeusantibiotica bij penicillineallergie. *Huisarts Wet* 2019;63:DOI:10.1007/s12445-019-0390-6. Universitair Medisch Centrum Utrecht, Divisie Laboratoria, Apotheek en Biomedische Genetica, Klinische Farmacie, Utrecht: dr. K.C.M van der Elst, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, k.c.m.vanderelst-3@umcutrecht.nl. Universitair Medisch Centrum Groningen, Afdeling Interne Geneeskunde, Groningen: A. Middel, internist-infectioloog, allergoloog. Medisch Centrum Leeuwarden, Afdeling Interne Geneeskunde, Leeuwarden: dr. M.G.A van Vonderen, internist-infectioloog; dr. L.M. Kampschreur, internist-infectioloog. Afdeling Dermatologie: dr. R.M. Vodegel, dermatoloog. Afdeling Klinische Farmacie & Farmacologie: prof.dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Rijksuniversiteit Groningen, Departement Farmacotherapie, Epidemiologie & Economie, Faculteit Farmacie, Groningen: prof.dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.