

Eerstekeusantibiotica **vaak onnodig vermeden bij allergie**

Ruim 90% van patiënten na melding penicilline-allergie toch niet allergisch

PW05 - 01-02-2019 | door Kim van der Elst, Marit van Vonderen, Linda Kampschreur, Robert Vodegel, Ananja Middel, Eric van Roon

Veel patiënten die een penicilline-allergie melden, blijken niet allergisch voor penicillines te zijn. Hierdoor wordt bij patiënten onnodig vaak afgeweken van de eerstekeusantibiotica, met soms falen van behandeling tot gevolg. In dit artikel de achtergrond van antibiotica-allergie, de prevalentie van kruisovergevoeligheid en adviezen voor de praktijk.

Ongeveer 10% van de patiënten meldt een penicilline-allergie. Na evaluatie middels huidtesten, en zo mogelijk een provocatietest met amoxicilline, blijkt meer dan 90% van deze patiënten niet allergisch te zijn en penicillines onnodig te vermijden [1-3].

Bètalactam-antibiotica zijn de eerstekeusbehandeling bij veel verschillende soorten infecties. De overrapportage van penicilline-allergieën leidt ertoe dat wordt afgeweken van deze antimicrobiële therapie van eerste keus en dat alternatieve antibiotica, veelal reservemiddelen, worden ingezet.

De gevolgen hiervan zijn groot. Zo is aangetoond dat er bij deze groep patiënten sprake is van een hoger percentage falen van behandeling, met een langere ligduur en meer heropnames tot gevolg. Daarnaast is sprake van meer bijwerkingen en complicaties als *Clostridium difficile*-infecties. Ook werkt de keuze voor een alternatief antibioticum resistentie in de hand. Dat alles brengt naast complicaties voor de patiënt ook hogere kosten met zich mee [4-8].

Typen allergische reacties

Een antibiotica-allergie is een antigeen-specifieke reactie van het immuunsysteem. Het geneesmiddel (of de metaboliet) bindt covalent aan een eiwit waardoor een antigeen wordt gevormd dat verantwoordelijk is voor de allergische reactie [9]. Er zijn ook aanwijzingen dat geneesmiddelen direct aan immuunreceptoren, zoals T-celreceptoren, kunnen binden via een non-covalente binding. Dit wordt farmacologische stimulatie van immuunreceptoren genoemd [10].

Allergische reacties kunnen worden ingedeeld in vier typen volgens de Gell en Coombs-classificatie (zie tabel) [9-11]. In principe kunnen alle typen reacties voorkomen bij een antibiotica-allergie, maar type I (acute, IgE-gemedieerde reactie) en type IV (vertraagde, T-celgemedieerde reactie) komen het meest voor.

Bij een type I-allergie is de patiënt al eerder blootgesteld aan het antibioticum en heeft sensibilisatie plaatsgevonden. Hierbij vindt blootstelling plaats aan het antigeen en vervolgens worden IgE-antilichamen geproduceerd specifiek voor het betreffende antigeen. Bij een hernieuwde blootstelling aan het geneesmiddel treedt de allergische reactie op. De prevalentie van type I-reacties op penicilline wordt geschat op 0,01-0,3% [12]. De meest ernstige vorm van dit type allergie is anafylaxie. Het optreden van levensbedreigende anafylaxie bij gebruik van penicilline is beschreven bij 0,01-0,05% van de algemene populatie [2].

Een type IV-allergie wordt het vaakst gekenmerkt door maculopapuleus exantheem zonder systemische verschijnselen, maar kan in zeldzame gevallen ook ernstiger verlopen (zie tabel) [9-11].

Kruisovergevoeligheid

Van oudsher is beschreven dat er veel kruisovergevoeligheid speelt tussen de verschillende soorten bètalactam-antibiotica. In de literatuur van voor 1980 werden frequent kruisallergieën beschreven tussen penicillines en cefalosporines waarbij dit werd geduid als een gevolg van de overeenkomstige bètalactamring.

Nu wordt gedacht dat de destijds beschreven kruisallergie het gevolg is van contaminatie van cefalosporines met penicilline tijdens het productieproces en ook door het gebruik van verouderde cefalosporines, zoals cefaloridine, met overeenkomstige zijketens als penicillines. Een kruisovergevoeligheid als gevolg van een allergie voor componenten van de bètalactamring speelt met name binnen de groep penicillines wel een rol, maar het overgrote deel van de allergische reacties is niet

tegen de bètalactamring gericht, maar berust op een specifieke reactie tegen de zijketen van het antibioticum [13,14].

Een patiënt kan bijvoorbeeld een selectieve allergische reactie hebben tegen de zijketen van amoxicilline. In dat geval bestaat het risico op kruisovergevoeligheid bij cefalosporines met een vergelijkbare zijketen zoals cefaclor (zie kader).

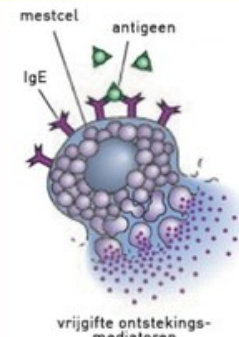
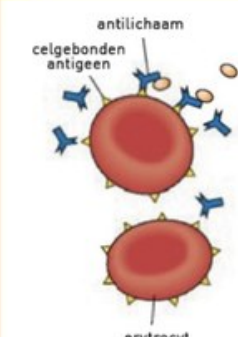
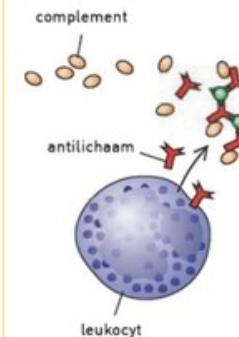
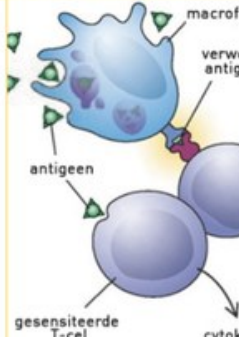
Onderzoek uit de laatste decennia laat zien dat het percentage kruisovergevoeligheid voor cefalosporines bij een bewezen penicilline-allergie onder de 2,5% ligt en dit is vooral het geval indien de zijketen van de antibiotica gelijk is [3,15].

Een meta-analyse uit 2012 geeft aan dat het risico op kruisovergevoeligheid bij cefalosporines van de derde en vierde generatie – zoals ceftazidim en ceftriaxon – en met een andere zijketen dan de penicillines verwaarloosbaar is [15]. Bij een penicilline-allergie is een derde of vierde generatie cefalosporine dan ook een goed alternatief. Indien de patiënt een ernstige allergische reactie heeft gehad is het advies om eerst een proefdosering in een lagere dosering toe te dienen onder begeleiding van een arts [3,11,14].

In een systematische review van ruim achthonderd patiënten met een mogelijke penicilline-allergie werd bij 2,4% een mogelijke IgE-gemedieerde reactie op een carbapenem beschreven. Wanneer alleen patiënten met een positieve huidtest werden geïncludeerd (n = 295), werd slechts bij één patiënt een mogelijke IgE-gemedieerde (type 1) reactie (0,3%) gezien [16].

Kruisovergevoeligheid tussen penicillines en monobactams (aztreonam) is zeer zeldzaam en deze kunnen veilig gegeven worden [11], maar aztreonam is in Nederland niet geregistreerd voor intraveneuze toediening.

Bovenstaande geldt voor kruisovergevoeligheid bij type I-allergische reacties. Bij ernstige allergische reacties van de overige typen wordt het gebruik van bètalactam-antibiotica uit voorzorg afgeraden vanwege het ontbreken van gegevens over kruisovergevoeligheid bij deze reacties. Bij een vertraagde reactie (type IV) zonder systemische verschijnselen (maculopapuleus exantheem) kunnen andere bètalactam-antibiotica veilig toegepast worden [7,16].

	type I	type II	type III	type IV
				
antilichaam	IgE	IgG (soms IgM)	IgG (soms IgM)	geen
mechanisme	<ul style="list-style-type: none"> • ongebonden antigeen • gebonden antilichaam (op mestcel & basofiele granulocyt) • reactie vindt plaats op mestcel → vrijgifte ontstekingsmediatoren (histamine, cytokinen prostaglandinen) * 	<ul style="list-style-type: none"> • gebonden antigeen (bijvoorbeeld op erytrocyt) • ongebonden antilichaam (komt naar targetweefsel toe) • complement-activatie → celdood 	<ul style="list-style-type: none"> • ongebonden antigeen • ongebonden antilichaam • immuuncomplex wordt gevormd → complement-activatie en precipitatie in weefsels → aantrekken leukocyten → inflammatie en weefselchade 	<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 weefselchade
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)

ALLERGISCHE REACTIES KUNNEN WORDEN INGEDEELD IN VIER TYPEN VOLGENS DE GELL EN COOMBS-CLASSIFICATIE.

Wij gebruiken cookies op deze website, bekijk ons [cookiebeleid](#). [sluiten](#)

Huidtest

Een IgE-gemedieerde allergie (type I) kan worden aangetoond met een huidtest. Bij deze test vindt intracutane toediening van antigenen plaats die door binding aan de aan mestcellen gebonden IgE-antistoffen een plaatselijke mestceldegranulatie veroorzaken. Er is momenteel alleen voor penicilline een gestandaardiseerde intracutane huidtest beschikbaar. Deze test bevat de metaboliëten van penicilline. Voor de overige middelen kan alleen getest worden met het geneesmiddel zelf.

De penicilline-huidtesten hebben een hoge negatief-voorspellende waarde van 97-99%. Een negatieve test sluit een penicilline-allergie derhalve nagenoeg uit.

De huidtest met penicilline is alleen zinvol wanneer het vermoeden bestaat op een IgE-gemedieerde reactie. Reacties die niet door IgE gemedieerd zijn (type II, III, IV), kunnen door de huidtest niet op een sensitieve manier worden aangetoond [14,17]. Ook sluit een negatieve penicilline-huidtest een cefalosporine-allergie niet uit. Bij een selectieve allergie voor amoxicilline is de penicilline-huidtest negatief maar is sprake van een allergie voor de zijketen van amoxicilline en dienen geen cefalosporines gegeven te worden met eenzelfde zijketen [14].

Er zijn verschillende onderzoeken uitgevoerd waarbij point of care-huidtesten zijn geïmplementeerd in de dagelijkse praktijk. Hierbij werd bij patiënten met een mogelijke allergie voor bètalactam-antibiotica vóór het toedienen van deze antibiotica een point of care-huidtest uitgevoerd. Hierdoor konden significant meer patiënten behandeld worden met de aangewezen bètalactam-antibiotica zonder dat hierbij een toename in allergische reacties werd gezien [18,19].

De kans op een IgE-gemedieerde allergische reactie (type I-reactie) kan ook afnemen na verloop van tijd. Na het vermijden van blootstelling aan penicilline gedurende tien jaar test meer dan 80% van de patiënten die in eerste instantie een positieve test hadden negatief bij de penicilline-huidtest [20,21].

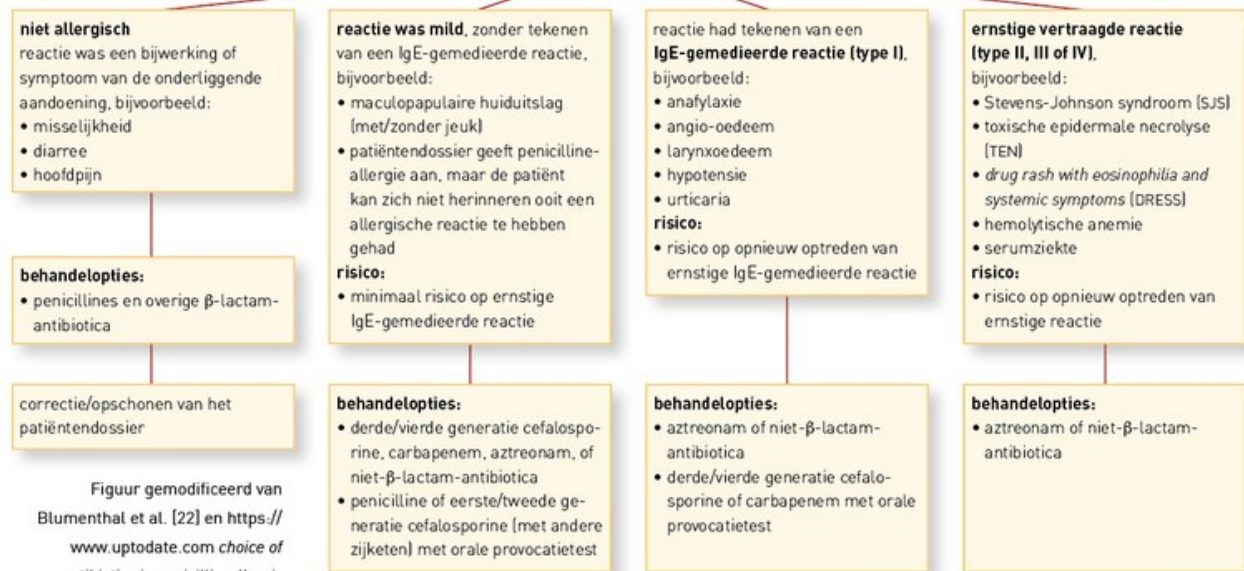
Orale provocatie

Als er ondanks de huidtest onduidelijkheid blijft bestaan kan een orale provocatietest worden uitgevoerd bij patiënten met een mogelijke IgE-gemedieerde reactie. Hierbij wordt het antibioticum 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. Onderzoek naar de implementatie van deze manier van testen liet geen verhoogde kans op allergische reacties zien en alternatieve antibiotica werden significant minder vaak gebruikt [22].

Indien een IgE-gemedieerde allergie is aangetoond en er geen geschikt alternatief antibioticum is, kan een desensitisatie-behandeling worden uitgevoerd. Hiervoor bestaan orale, intraveneuze en subcutane schema's waarbij het antibioticum onder medische bewaking in oplopende doseringen wordt toegediend tot de standaarddosering is bereikt. Hierbij wordt gestart met een zeer lage dosering (bijvoorbeeld 0,01 mg intraveneus) en wordt de dosering steeds verdubbeld met 15-20 minuten tussentijd. Hierdoor ontstaat tolerantie voor het desbetreffende antibioticum. De desensitisatie dient bij iedere kuur opnieuw plaats te vinden, omdat de tolerantie verdwijnt na staken van het antibioticum [11,14,17].

classificeer de reactie op basis van voorgeschiedenis, review van patiëntendossier en gesprek met patiënt



Figuur gemodificeerd van Blumenthal et al. [22] en <https://www.uptodate.com/choice-of-antibiotics-in-penicillin-allergic-hospitalized-patients>.

STROOMSCHEMA VOOR ALTERNATIEVE ANTIBIOTICA BIJ PENICILLINE-ALLERGIE.

Adviezen voor de praktijk

Bij veel patiënten die een penicilline-allergie melden, worden bètalactam-antibiotica onnodig vermeden. Patiënten in de klinische setting kunnen ernstige infecties hebben waarbij afwijken van de eerstekeusbehandeling gevolgen kan hebben voor de uitkomst van de behandeling. In dit geval is het raadzaam een allergoloog of dermatoloog in consult te vragen voor het uitvoeren van een huidtest en/of een provocatietest.

In acute situaties zal het risico op een niet-adequate behandeling afgewogen moeten worden tegen het risico op een ernstige allergische reactie als gevolg van mogelijke kruisovergevoeligheid (zie stroomschema).

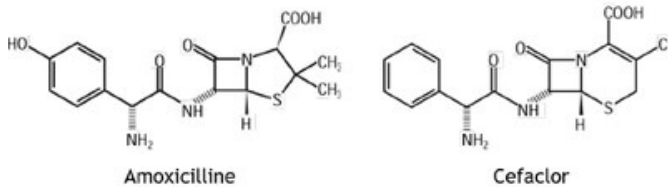
Zowel in de poliklinische als de klinische setting is het van belang de allergie goed uit te vragen wat betreft de (ernst van de) symptomen, tijdsverloop van ontstaan van symptomen na inname/toediening, hoe lang het geleden is dat de allergische reactie heeft plaatsgevonden, hoe de allergische reactie is behandeld en overig gebruik van antibiotica in het verleden.

Bij patiënten bij wie meerdere allergieën geregistreerd staan, zouden het A-team (antibioticatsteam) en de allergoloog hierin een rol kunnen spelen. Door goed uitvragen en registreren – en opschonen – van de allergie in het elektronisch patiëntendossier kan het aantal onterechte allergiemeldingen worden teruggedrongen en daarmee hoeft bij patiënten minder vaak afgeweken te worden van eerstekeusbehandeling.

Casus: selectieve allergie amoxicilline

Een 44-jarige vrouw krijgt amoxicilline voorgeschreven bij een pneumonie. Een halfuur na inname van de eerste tablet ontstaat gegeneraliseerde jeuk, gevolgd door urticaria, een gezwollen gelaat en misselijkheid, waarna de patiënt collabeert. Na behandeling met adrenaline, antihistaminica en glucocorticoiden herstelt de patiënt. De patiënt wordt verwezen naar de allergoloog. De intracutane huidtest is positief voor amoxicilline en negatief voor penicilline, dit maakt een allergie tegen de bètalactamring niet waarschijnlijk. Een orale provocatietest met feneticilline geeft geen reactie.

De patiënt heeft een selectieve allergie voor amoxicilline, waarbij de reactie is gericht tegen de zijketen van amoxicilline. Bij deze patiënt moeten bètalactam-antibiotica met eenzelfde zijketen worden vermeden (zie structuurformule). De overige bètalactam-antibiotica kunnen veilig worden gebruikt [13,14].



Dr. Kim van der Elst is ziekenhuisapotheker i.o., klinisch farmacoloog i.o., ZGT apotheek, Ziekenhuisgroep Twente en Afdeling Klinische Farmacie & Farmacologie, Medisch Centrum Leeuwarden. Internist-infectioloog dr. Marit van Vonderen en internist-infectioloog dr. Linda Kampschreur (Afdeling Interne Geneeskunde) en dermatoloog dr. Robert Vodegel van de Afdeling Dermatologie zijn alle drie werkzaam in het Medisch Centrum Leeuwarden. Internist-infectioloog en allergoloog Ananja Middel (Afdeling Interne Geneeskunde) werkt in het Universitair Medisch Centrum Groningen. Prof. dr. Eric van Roon, ziekenhuisapotheker/-klinisch farmacoloog is werkzaam op de Afdeling Klinische Farmacie & Farmacologie (Medisch Centrum Leeuwarden) en Departement Farmacotherapie, -Epidemiologie & -Economie, Faculteit Farmacie, van de Rijksuniversiteit Groningen.

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(9):1288-1296.
2. Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(3):405-10.
3. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PA, Farooque S, Khan N, Pirmohamed M, Clark AT, Nasser SM. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(2):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, Al-Busaidi I, Petrescu D, Saltzman I, Devlin M, Andany N, Leis JA. Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):904-910.
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(3):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(5):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(4):1148-1153.
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(4):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(3-4):166-179.
11. Legendre DP, Muzny CA, Marshall GD, Swiatlo E. Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization. *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1140-8.
12. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy*. 1988;18(6):515-40.
13. Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML, Urbancic K, Slavin MA, Thursky KA, Phillips EJ. The 3 Cs of Antibiotic Allergy-Classification, Cross-Reactivity, and Collaboration. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1532-1542.
14. Ferket AP, Mertens S, van Wijk RG. Diagnostiek van betalactamantibiotica-allergie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014;158:A7306.
15. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med*. 2012;42(5):612-20.
16. 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(8):1113-22.
17. Rijnders BJA, Ceuppens JL, Peetermans WE. Beleid en antibioticakeuze bij patiënten met een allergie voor penicilline. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1999;143(7).
18. Heil EL, Bork JT, Schmalzle SA, Kleinberg M, Kewalramani A, Gilliam BL, Buchwald UK. Implementation of an Infectious Disease Fellow-Managed Penicillin Allergy Skin Testing Service. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(3):ofw155.
19. Leis JA, Palmay L, Ho G, Raybardhan S, Gill S, Kan T, Campbell J, Kiss A, McCready JB, Das P, Minnema B, Powis JE, Walker SAN, Ferguson H, Wong B, Weber E. Point-of-Care β -Lactam Allergy

Skin Testing by Antimicrobial Stewardship Programs: A Pragmatic Multicenter Prospective Evaluation. Clin Infect Dis. 2017;65(7):1059-1065.

20. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. J Allergy Clin Immunol 1981;68:171–180.
21. Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol 1999;103:918–924.
22. 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(4):294-300.e2.