

Leidraad Antibiotica Allergie in de praktijk

Doel

Het doel van dit document is om een handvat te geven aan zorgverleners hoe om te gaan met antibiotica allergie. In dit protocol wordt o.a. informatie gegeven omtrent therapiekeuze en registratie in het EPD van de verschillende typen en ernst van antibiotica allergieën. Indien verder advies of informatie noodzakelijk is, kan er contact opgenomen worden met de dienstdoende arts-microbioloog of dienstdoende ziekenhuisapotheker.

Toepassingsgebied

Het protocol heeft betrekking op alle klinische en poliklinische patiënten van Zuyderland MC.

Trefwoorden

Overgevoeligheid ▪ allergie ▪ antibiotica ▪ β -lactam ▪ penicillines ▪ cefalosporines ▪ carbapenems ▪ Intolerantie ▪ kruisovergevoeligheid ▪ huidtesten

Begrippen

Niet van toepassing

Werkwijze

Bij een vermeende antibiotica-allergie dienen altijd de volgende stappen te worden doorlopen:

1. Bepaling ernst van de allergie ([Tabel 1](#))
2. Bepaling van het type allergie ([Tabel 2](#))
3. Therapiekeuze o.b.v. ernst en type ([Tabel 3](#))

Inhoudsopgave

Doel	1
Toepassingsgebied	1
Trefwoorden.....	1
Begrippen	1
Werkwijze.....	1
1. Achtergrond en definities.....	3
ACHTERGROND.....	3
ONDERSCHEID TYPEN ALLERGIEËN	3
ONDERSCHEID ERNST VAN EEN VERMOEDELIJKE ALLERGISCHE REACTIE	3
TABEL 1: OVERZICHT VAN VERMOEDELIJKE ALLERGISCHE REACTIE OP BASIS VAN DE ERNST VAN REACTIE	4
TABEL 2: TYPE I, II, III EN IV ALLERGIE, IMMEDIATE OF NON-IMMEDIATE, MECHANISMEN EN SYMPTOMEN.	5
2. Therapiekeuze en registratie antibiotica allergie.....	6
3. Verdenking antibioticum allergie	6
ALLERGIE ANAMNESE.....	6
TABEL 3: THERAPIEKEUZE EN REGISTRATIE BIJ ANTIBIOTICA ALLERGIE.....	7
ALLERGIE HUIDTESTEN	13
4. β -lactam antibiotica	13
KRUISOEVERGEVOELIGHEID	13
HUIDTESTEN BIJ VERDENKING PENICILLINE-ALLERGIE	14
TABEL 4: RISICO OP KRUISOEVERGEVOELIGHEID TUSSEN VERSCHILLENDE β -LACTAM ANTIBIOTICA O.B.V VERGELIJKBARE ZIJKETENS EN/OF KLINISCHE STUDIES.....	15
5. Direct ontlabelen antibiotica allergie.....	16
6. Verantwoordelijkheden en bevoegdheden	17
AUTEURS	17
VERSIEBEHEER.....	17
BIJBEHORENDE DOCUMENTEN	18
LITERATUUR.....	18
BIJLAGE 1.ACHTERGRONDINFORMATIE PENICILLINE-ALLERGIE EN HUIDTESTEN.....	19
TABEL 5: INTERPRETATIE VAN DAP [®] PENICILLINE, AMOXICILLINE EN CLAVULAAN HUIDTESTEN 4,5,6,7	19

1. Achtergrond en definities

Achtergrond

Hedendaags is er een hoge prevalentie van antibiotica allergie registraties: bij 10-20% van het totaal aantal patiënten staat een vorm van antibiotica allergie geregistreerd.¹ Een allergie registratie voor een antibioticum uit de penicillinegroep (amoxicilline, flucloxacilline, fenitcilline, benzylpenicilline en piperacilline) komt daarbij het meeste voor.¹

Dit leidt in de praktijk tot een alternatieve antibiotica keuze die mogelijk minder effectief is met mogelijk meer toxiciteit. Vaak wordt onnodig uitgeweken naar een antibioticum met een breder spectrum, wat bijdraagt aan selectie van resistente micro-organismen.¹

Registraties voor antibiotica-allergie zijn vaak onterecht en betreffen vaak bijwerkingen die gerelateerd zijn aan antibiotica gebruik.² Uit meerdere studies blijkt dat bij ongeveer **5%** van de patiënten met een geregistreerde penicilline allergie de aanwezigheid van een allergie kan worden bevestigd.¹

Deze leidraad geeft informatie om een (vermeende) antibiotica allergie goed in te kunnen schatten, met als doel patiënten met het eerste keuze antibioticum te behandelen zonder verhoogd risico op een (ernstige) allergische reactie. Zo kan de juiste therapiekeuze worden geborgd, de effectiviteit verhoogd en de mate van resistentie ontwikkeling worden verlaagd.

In deze versie zijn de aanbevelingen van de SWAB richtlijn 'Guideline for the approach to suspected Antibiotic Allergy (2022)' opgenomen (REF).

Onderscheid typen allergieën

Antibiotica-allergieën kunnen worden ingedeeld volgens de classificatie van Gell en Coombs in type I tot en met IV. Het meest voorkomend zijn de type I en type IV-allergieën.²

Er is tevens een andere indeling toepasbaar, gebaseerd op de tijd tussen toediening en het ontstaan van de reactie. Hierbij worden 'immediate type'- en 'delayed type' (non-immediate)-reacties onderscheiden.²

Possible, probable & proven immediate type reactie

Possible immediate type: een klacht die suggestief is voor een immediate type reactie

Probable immediate type: een of meerdere klachten suggestief voor een immediate type reactie

Proven immediate type: middels een allergologisch onderzoek bevestigde immediate type reactie

Possible en probable immediate type reactions worden beschouwd als *suspected immediate type reactions*.

Onderscheid ernst van een vermoedelijke allergische reactie

Antibiotica-allergieën kunnen ook worden ingedeeld op basis van de ernst van de vermoedelijke allergische reactie ([Tabel 1](#)), namelijk mild (non-severe) en ernstig (severe). In [Tabel 2](#) is een combinatie van bovenstaand beschreven classificaties. Hier staan de verschillende typen allergieën, de klachten in verloop van de tijd beschreven. Dit is tevens van belang voor de juiste keuze van het antibioticum, zoals beschreven in [Tabel 3](#).

Tabel 1: Overzicht van vermoedelijke allergische reactie op basis van de ernst van reactie

Definition used in this guideline (SWAB)	By Symptoms of reaction, WAO/EAAIC criteria	OR	By consequences of reaction, CIOMS criteria
Non-severe (= mild)	1. Symptom(s)/sign(s) from 1 organ system present: a. Cutaneous: Urticaria, erythema-warmth, pruritus, tingling, itching of the lips. b. Upper respiratory: Nasal symptoms (e.g., sneezing, rhinorrhea, nasal pruritus, and/or nasal congestion), Throat-clearing (itchy throat), Cough not related to bronchospasm. c. Conjunctival: Erythema, pruritus, or tearing. OR 2. Maculopapular exanthema without organ involvement. OR 3. Other: Nausea, Metallic taste		All other reactions
Severe (= ernstig)	1. Acute onset of an illness (minutes to several hours) with simultaneous involvement of the skin, mucosal tissue, or both (e.g., generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips-tongue-uvula) AND at least one of the following: a. Respiratory compromise (e.g., dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, reduced PEF, hypoxemia) b. Reduced BP or associated symptoms of end-organ dysfunction (e.g., hypotonia [collapse], syncope, incontinence) c. Severe gastrointestinal symptoms (e.g., severe crampy abdominal pain, repetitive vomiting), OR 2. Acute onset of hypotension or bronchospasm or laryngeal involvement after exposure to a known or highly probable allergen for that patient (minutes to several hours), even in the absence of typical skin involvement. OR 3. Danger signs for SCAR: a. Tiny vesicles or crusts, grey-violaceous or dusky color of lesions, painful or burning skin and/or mucosa in addition to fever and malaise, hemorrhagic erosions of mucous membranes and skin detachment (SJS/TEN) b. Exanthema with pustules (AGEP) c. Purpura (vasculitis) d. Macules/papules together with non-cutaneous organ involvement; progression to more than 50% of the body surface area, deviating laboratory values (differential blood count, liver and kidney parameters) (DRESS). e. Facial oedema, edematous and infiltrated skin inflammation. Acute fever of 38.5°C and higher. (AGEP/DRESS) <i>Note: if an MPE meets the symptom or CIOMS-criteria for a severe reaction, it should be considered as such.</i>		Those reactions that are fatal, life-threatening, cause hospitalization, result in persistent or significant disability or incapacity, require intervention to prevent permanent damage, or cause congenital anomalies

Legenda: The description of severe symptoms was derived from the WAO allergy anaphylaxis guidance position paper 2020 definitions for anaphylaxis and from the EAACI position paper on classification of cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. Abbreviations: WAO: World Allergy Organization, EAAIC: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences, PEF: Peak expiratory flow, BP: blood pressure, SCAR: Severe Cutaneous Adverse Reactions, SJS/TEN: Stevens Johnson Syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis, AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and systemic symptoms, MPE: maculopapular exanthema (SWAB guideline 2022).

Tabel 2: Type I, II, III en IV allergie, immediate of non-immediate, mechanismen en symptomen.¹⁰

Type of reaction according to the Gell and Coombs classification	Type of allergy (relative frequency)	Mechanism	Signs/symptoms for classification of severity of symptoms	Chronology of onset
Type I (antibody-mediated)	Immediate (common)	IgE mediated reaction based on cross linking of IgE on the surface of mast cells and subsequent degranulation.	Urticaria, angio-edema, bronchospasm and anaphylaxis	<1h typical, can be up to 6h post exposure
Type II (antibody-mediated)	Delayed (rare)	Antigen binding to IgM or IgG antibody on cell surfaces or extra cellular matrix proteins. Complement mediated phagocytosis and cytotoxicity.	Cytopenia: hemolytic anemia, vasculitis, thrombocytopenia, probably medication induced pemphigus	Often < 72 hours, up to 15 days
Type III (antibody-mediated)	Delayed (rare)	Deposition of antibody-antigen complexes in tissues and capillaries with subsequent inflammation (IgM, IgG, complement)	Serum sickness, fever, vasculitis (purpura, petechial) arthritis, glomerulonephritis	Days to weeks (1-3 weeks)
Type IV (cell-mediated) = T-cell activation by specific antigens				
Cutaneous only				
Maculopapular rash (MPE)	Delayed (common)	Eosinophilic infiltration or infiltration of cytotoxic T cells	Morbilliform rash, eosinophilia	Days to weeks, typically 4-14 days
Symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthem (SDRIFE)	Delayed (rare)	Infiltration of cytotoxic T cells	Similar to MPE, with involvement of the gluteal and intertriginous areas and symmetry of lesions.	Up to 7 days
Fixed drug eruption (FDE)	Delayed (rare)	IFN gamma and cytotoxic granules released by CD8 T cells	Painful/ burning erythematous or edematous round plaques with gray/dusky center at same sites (lip, tongue, face, genitals)	Days to weeks, minutes upon rechallenge
Contact dermatitis	Delayed	Monocytic inflammation	Erythema and edema with vesicles or bullae	Days to weeks
Primary single organ				
Acute interstitial nephritis	Delayed (rare)	CD4/ monocyte immune injury	Rash, acute kidney injury, white cell casts in urinary sediment, eosinophilia	3 days-4 weeks
Liver injury	Delayed (rare)	CD4 then CD8 T cell activation and TNFα with perforin	Transaminitis (cholestatic or mixed), sometimes rash, fever or eosinophilia	5 days-12 weeks
Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCAR), involve systemic symptoms				
Drug reaction eosinophilia and systemic symptoms syndrome (DRESS)	Delayed (rare)	CD4 and CD8 T cells implicated	Fever, rash, peripheral blood eosinophilia, lymphadenopathy, organ involvement (liver/kidney)	2-8 weeks
Steven Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolyses (SJS/TEN)	Delayed (rare)	CD8 cytotoxic T cells	Rash with detachment, mucosal lesions, fever, upper respiratory tract symptoms	4 -28 days
Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)	Delayed (rare)	T cells via IL-8 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor	Acute pustular eruption with widespread non-follicular sterile pustules with fever, facial edema, neutropenia, oral involvement	1-12 days
Other SCARs e.g. drug induced IgA dermatosis, etc.	Delayed (rare)	diverse	diverse	variable

2. Therapiekeuze en registratie antibiotica allergie

[Tabel 3](#) geeft op basis van de SWAB-richtlijn bij een (vermeende) antibiotica-allergie de aanbevolen therapiekeuze en registratie weer in geval van antibiotica allergie. Per antibioticum wordt de type reactie, de ernst van de reactie, de antibioticum keuze en de juiste registratie ervan beschreven. Indien de tijd sinds het optreden van de reactie niet is gespecificeerd in Tabel 3, gelden de aanbevelingen bij een (vermeende) allergie voor onbepaalde tijd.

In voorkomende gevallen, waarin Tabel 3 van deze leidraad niet voorziet, wordt verwezen naar de SWAB-richtlijn. De Guideline navigation (p4) kan dan behulpzaam zijn.

In het geval van een antibiotica allergieregistratie, betrokken zorginstanties, zoals huisarts, apotheek en verpleeghuis informeren.

3. Verdenking antibioticum allergie

Antibiotica allergie kan zich op veel manieren uiten. Echter niet alle klachten die tijdens het gebruik van antibiotica optreden, wijzen op een allergie. Deze klachten kunnen bijvoorbeeld ook een uiting zijn van de ziekte, waarvoor antibioticum wordt gegeven, of er kan sprake zijn van bijwerkingen (van andere medicatie). De beoordeling dat het daadwerkelijk gaat om een allergische reactie door het gebruik van antibiotica is vaak niet eenvoudig.

Allergie anamnese

Om vast te stellen of er sprake was van een immunologisch gemedieerde reactie op een antibioticum, oftewel een 'echte' allergie, **moet** een allergieanamnese worden afgenomen.

Dit is van groot belang om het type allergie, de ernst van de allergie en de tijd die is verstreken sinds de reactie optrad te achterhalen, om zo de kans op herhaling in te schatten en een goed beleid te maken.¹

Belangrijke aandachtspunten zijn dus:

- Exacte stofnaam van het geneesmiddel
- Indicatie van het antibioticum (klacht eventueel onderdeel van de indicatie?)
- Klachtenpatroon: welke symptomen? (roodheid van de huid, urticaria, ademhalingsklachten?), geobjectiveerd door arts?
- Wanneer/hoe lang geleden? Hoeveel jaren geleden klachten optraden (leeftijd op het moment van optreden?)
- Tijdsrelatie: hoeveel tijd tussen eerste toediening en optreden eerste symptomen?
- Beloop: duur van de symptomen?
- Noodzaak tot gebruik van adrenaline of ziekenhuis/IC opname
- Of patiënt dit antibioticum ooit eerder heeft gehad
- Gebruik van andere antibiotica uit dezelfde klasse na optreden reactie (met of zonder klachten?)

Hoe langer geleden de reactie plaatsvond, des te kleiner is de kans op een reactie bij re-expositie (zie Tabel 3).² Voor het ontlabelen van een vermeende antibioticum-allergie wordt verwezen naar '[Direct ontlabelen antibiotica allergie](#)'.

Tabel 3: Therapiekeuze en registratie bij antibiotica allergie ^{1,2,8}

Antibioticum [§]	Type reactie [^]	Ernst reactie	Antibiotica keuze	Registratie allergie
Penicillines	Suspected immediate type I: Een of meerdere kenmerken van immediate type	Mild	< 5 jaar geleden: <u>Vermijd</u> verdacht antibioticum, andere penicillines, en cefalosporines met vergelijkbare zijketen . Alle andere beta-lactam antibiotica (incl. cefalosporines zonder vergelijkbare zijketen en carbapenems) mogen toegediend worden (zie Tabel 4) Indien noodzaak voor penicilline, dient eerst een allergietest verricht te worden bij patiënt. Indien allergietest niet mogelijk en toch strikt geïndiceerd, toedienen onder medische supervisie^a > 5 jaar geleden: Verdacht antibioticum, andere penicillines (incl. cefalosporines met vergelijkbare zijketen) geven onder medische supervisie^a Alle andere beta-lactam antibiotica (cefalosporines zonder vergelijkbare zijketen en carbapenems) mogen gegeven worden	Op stofnaam
		Ernstig	<u>Vermijd</u> verdacht antibioticum, andere penicillines, én cefalosporines met vergelijkbare zijketen. Alle andere beta-lactam antibiotica (incl. cefalosporines zonder vergelijkbare zijketen, en carbapenems) mogen toegediend worden (zie Tabel 4), onder medische supervisie^a Indien noodzaak voor penicilline, dient eerst een allergietest verricht te worden bij patiënt.	Op penicilline-groep registreren

			Indien allergietest niet mogelijk en toch strikt geïndiceerd, toedienen onder medische supervisie ^a	
	Proven immediate type I	Mild & Ernstig	Geen penicillines geven. Indien strikt geïndiceerd, consulteer allergoloog. Cefalosporines mogen onder medische supervisie^a gegeven worden, mits geen kruisovergevoeligheid op basis van zijketens (zie Tabel 4) Carbapenems mogen worden gegeven. Bij milde reactie: Cefalosporines met vergelijkbare zijketens mogen worden gegeven onder medische supervisie.^a	Op stofnaam
	Delayed type II, III, IV (suspected and proven)	Mild	Alle β-lactams, incl. penicillines mogen worden gegeven. > 1 jaar geleden: alle beta-lactam antibiotica mogen worden gegeven (incl. carbapenems). ≤ 1 jaar geleden: Vermijd alle penicillines. Cefalosporines mogen gegeven worden mits geen kruisovergevoeligheid op basis van zijketens (zie Tabel 4). Alle andere beta-lactam antibiotica (incl. carbapenems) mogen worden gegeven. Indien vitale noodzaak voor penicilline, bespreek in multidisciplinair team	Op stofnaam als milde type IV reactie. Indien geen reactie na toediening registratie verwijderen

		Ernstig	Vermijd alle β-lactam antibiotica (inclusief carbopenems). Overleg met arts-microbioloog/multidisciplinair team voor alternatief. Indien vitale noodzaak voor penicilline, cefalosporine of carbapenem, bespreek in multidisciplinair team.	Op β-lactam groep^b en als ernstige type IV reactie. Pas registratie eventueel aan naar aanleiding van het klinisch beloop.
Cefalosporines	Suspected immediate type I: Een of meerdere kenmerken van immediate type	Mild & Ernstig	Penicillines mogen gegeven worden, mits geen kruisovergevoeligheid op basis van zijketens (zie Tabel 4). In het geval van cefazoline allergie, kunnen alle penicillines en cefalosporines worden gegeven. Overige cefalosporines mogen gegeven worden, mits geen kruisovergevoeligheid op basis van zijketens (zie Tabel 4). > 5 jaar geleden en milde reactie: Verdacht antibioticum en andere cefalosporines met dezelfde of vergelijkbare zijketen geven onder medische supervisie^a Carbapenems mogen worden gegeven onder medische supervisie^a.	Op stofnaam
	Proven immediate type I	Mild & Ernstig	Penicillines mogen gegeven worden, mits geen kruisovergevoeligheid op basis van zijketens (zie Tabel 4) In het geval van cefazoline allergie, kunnen alle penicillines en cefalosporines worden gegeven. Overige cefalosporines mogen gegeven worden, mits geen kruisovergevoeligheid op basis van zijketens (zie Tabel 4).	Op stofnaam

			Carbapenems mogen worden gegeven onder medische supervisie ^a .	
	Suspected or proven delayed type II, III, IV	Mild	Alle β-lactams, incl. cefalosporines, mogen worden gegeven, mits geen kruisovergevoeligheid op basis van vergelijkbare zijketens (zie Tabel 4). ≤ 1 jaar geleden: Advies: <u>vermijd</u> indien mogelijk cefalosporines met dezelfde of vergelijkbare zijketens. > 1 jaar geleden: Cefalosporines met dezelfde of vergelijkbare zijketens kunnen worden gegeven. Carbapenems mogen worden gegeven.	Op stofnaam als milde type IV reactie. Indien geen reactie na toediening registratie verwijderen
	Suspected delayed type II, III, IV	Ernstig	Geen β-lactam antibiotica geven (inclusief penicillines), cefalosporines, en carbapenems. Overleg met arts-microbioloog voor alternatief. Indien vitale noodzaak voor penicilline, cefalosporines, of carbapenems, bespreek in multidisciplinair team.	Op β-lactam groep ^b en als ernstige type IV reactie. Pas registratie eventueel aan naar aanleiding van het klinisch beloop.
Carbapenems	Suspected immediate type I: Een of meerdere kenmerken van immediate type	Mild & Ernstig	Overige antibiotica van β-lactam groep, (penicillines, cefalosporines mogen worden gegeven in klinische setting of medische supervisie^a. Indien noodzaak voor carbapenems, dient eerst een allergietest verricht te worden bij patiënt.	Op carbapenem-groep registreren
	Proven immediate type I	Mild & Ernstig	Bij een <i>allergie voor een carbapenem</i> :	Op stofnaam

			Overige antibiotica van β-lactam groep (penicillines en cefalosporines mogen worden gegeven in klinische setting ^b).	
	Suspected or proven delayed type II, III, IV	Mild	Alle β-lactams, (incl. penicillines, cefalosporines, en carbapenems) mogen worden gegeven in klinische setting ^b .	Op stofnaam als milde type IV reactie. Indien geen reactie na toediening, registratie verwijderen.
	Suspected delayed type II, III, IV	Ernstig	<u>Geen β-lactam</u> antibiotica, penicillines, cefalosporines en carbapenems vermijden Overleg met arts-microbioloog en/of multidisciplinair team voor alternatief of indien goed alternatief ontbreekt.	Op β -lactam groep ^b en als ernstige type IV reactie. Pas registratie eventueel aan naar aanleiding van het klinisch beloop.
Trimethoprim en sulfonamide antibiotica (o.a. cotrimoxazole)	Zowel type I als II, III, IV reacties	Mild & Ernstig	Antibioticum niet geven. Let op: er kunnen ook kruisreacties optreden met andere geneesmiddelen die sulfonamide-groepen bevatten	Registreer op groep sulfonamiden en stofnaam trimethoprim bij overgevoeligheid voor cotrimoxazol. Registreer op stofnaam trimethoprim bij geïsoleerde trimethoprim-overgevoeligheid
Overige antibiotica (niet behorende tot bovenstaande o.a. macroliden en chinolonen)	Suspected or proven immediate type I	Mild	Antibioticum kan worden gegeven in een klinische setting ^b . Bij gegeneraliseerde urticaria als gevolg van chinolonen: Chinolonen dienen te worden vermeden i.v.m. potentiële mestcel histamine-afgifte of besproken te worden in een multidisciplinair team indien toch strikt geïndiceerd.	Op stofnaam Bij chinolonen op groep registreren.
		Ernstig	Kies antibiotica van andere groep. Overleg met arts-microbioloog voor een alternatief	Op stofnaam Bij chinolonen op groep registreren.

	Delayed type II, III, IV	Mild	Antibioticum kan worden gegeven in een klinische setting ^b . Bij opnieuw optreden van reactie het antibioticum staken en overleg met arts-microbioloog voor een alternatief.	Op stofnaam als milde type IV reactie. Indien geen reactie na toediening registratie verwijderen.
		Ernstig	Kies antibiotica van andere groep. Overleg met arts-microbioloog voor een alternatief	Op betreffende groep als ernstige type IV reactie. Pas registratie eventueel aan naar aanleiding van het klinisch beloop.

a) **Medische supervisie:** Toedienen van een volledige dosis onder monitoring van saturatie; bloeddruk en pols elke 15 minuten gedurende tenminste 1 uur op een bewaakte afdeling.

b) **Klinische setting:** een setting, waarbij de patient wordt geobserveerd door geschoold personeel, en snel adequate behandeling kan plaatsvinden als er een allergische reactie optreedt.

c) Registratie B-lactam groep: Registreer penicillines + cefalosporines generatie 1 t/m 5 + carbapenems + monobactams

[^] Immediate type allergy (type I); Delayed type reaction kan type II, III of IV zijn; possible or probable = suspected.

[§] aanbevelingen die betrekking hebben op het monobactam-antibioticum aztreonam zijn niet opgenomen in de tabel, hiervoor wordt verwezen naar de SWAB-richtlijn.

Allergie huidtesten

Op de polikliniek Dermatologie van het Zuyderland MC (locatie Heerlen) worden allergie huidtesten uitgevoerd, zowel van type I als type IV verdachte allergieën.

Zoals hierboven aangegeven is de anamnese hierin leidend en van groot belang. Bij patiënten met een vermeende allergie kan er in het Zuyderland MC een poliklinisch consult voor de dermatologie worden aangevraagd. De patiënt wordt dan opgeroepen, waarbij er tijdens het eerste contact een uitgebreide anamnese plaatsvindt. Zo wordt een inschatting gemaakt over het type allergie en de waarschijnlijkheidskans hiervan, waarna er huidtesten worden ingepland.

Er dient minimaal 6 weken te zitten tussen de vermeende allergische reactie en de allergie test, om fout negatieve uitslagen te voorkomen. In het Zuyderland is voor de volgende antibiotica een huidpriktest en intracutane test beschikbaar ten behoeve van een type I allergie: amoxicilline, clavulaanzuur, clindamycine, cefazoline, ceftriaxon, co-trimoxazol (trimethotrim/sulfamethoxazol), penicillines (PPL, MDM), piperacilline/tazobactam en rifampicine.

Een eventuele huidtest voor overige antibiotica dient te worden voorgelegd aan de dermatoloog. In principe wordt er geen serologische test (RAST) gedaan, tenzij er anamnestic sprake is van een levensbedreigende anafylactische reactie - de sensitiviteit van specifieke IgE bepalingen in het serum is namelijk vrij laag. Een bloedtest kan gauw negatief zijn als het incident langer geleden is. Ook kan de bloedtest tijdelijk negatief zijn als het incident te recent geleden is. De antilichaamtiter kan dus dalen in de tijd, terwijl de kans op ernstige reactie niet afneemt.

Voor een beschrijving en overzicht van de huidtesten wordt verwezen naar het protocol van dermatologie [Prik, Intracutane en subcutane testen op geneesmiddelen Heerlen](#) (iProva).

4. β -lactam antibiotica

In de praktijk gaat het voornamelijk om patiënten met een penicilline-allergie en in mindere mate om een allergie voor cefalosporines en andere typen antibiotica. Om deze reden worden de β -lactam antibiotica hieronder nader uitgelicht.

Hierbinnen vallen de volgende vier groepen antibiotica:³

- Penicillines: o.a. (benzyl)penicilline, feneticilline, amoxicilline, flucloxacilline, piperacilline
- Cefalosporines: o.a. cefazoline, cefuroxim, ceftazidim, ceftriaxon, cefotaxim
- Carbapenems: o.a. meropenem, imipenem
- Monobactams: aztreonam (in Nederland alleen per inhalatie beschikbaar; injectiepoeder alleen via RIVM, en daarom in deze leidraad buiten beschouwing gelaten)

Voor de mogelijke therapiekeuze bij een (vermeende) β -lactam antibiotica allergie wordt verwezen naar [Therapiekeuze en registratie bij antibiotica allergie \(Tabel 3\)](#).

Kruisovergevoeligheid β -lactam antibiotica

Van de patiënten met een bewezen allergie voor penicillines krijgt < 2% ook een allergische reactie bij

blootstelling aan een cefalosporine.^{1,2,3} Andersom sluit een negatieve penicillinehuidtest een cefalosporine-allergie niet uit.

De kruisreactie tussen penicillines en cefalosporines wordt met name veroorzaakt door de structuur van de zijketen (zie [Tabel 4](#)).^{1,2,3} Bij een selectieve allergie voor amoxicilline (negatieve penicilline huidtest), kan er sprake zijn van allergie voor de zijketen, en dienen geen cefalosporines gegeven te worden met dezelfde zijketen (zie [Tabel 4](#)).³

Van de patiënten met een bewezen penicilline of cefalosporine allergie heeft < 1% een kruisovergevoeligheid voor een carbapenem.²

In een electieve setting moet altijd overwogen worden om met huidtesten de vermoede allergie te bevestigen of uit te sluiten. Eventueel kan op indicatie een provocatietest in een tertiair centrum worden overwogen.^{1,2}

Huidtesten bij verdenking penicilline-allergie

In het geval van een verdenking op IgE gemedieerde een type I 'immediate type' allergie voor een antibioticum uit de penicillinegroep (amoxicilline, flucloxacilline, fenitcilline, benzylpenicilline en piperacilline) kunnen er huidprik testen en intracutane testen verricht met DAP Penicilline (penicilloyl-polylysine (PPL) en minor determinant mixture (MDM)). Dit gebeurt in oplopende concentraties met tussenpauze van 20 minuten tussen toediening en het aflezen van de reactie.^{2,3,4}

PPL of MDM zijn markers voor een penicilline allergie, indien de test voor een van deze stoffen positief is, dan dienen alle penicillines gemeden te worden.^{4,5} Bij een positieve reactie op DAP amoxicilline dienen alleen penicillines uit de aminopenicilline-groep te worden vermeden, d.w.z. amoxicilline en piperacilline.^{5,6}

Voor meer achtergrondinformatie over penicilline-allergie, huidtesten en de interpretatie ervan wordt verwezen naar [Bijlage 1](#).

Tabel 4: Risico op kruisovergevoeligheid tussen verschillende β -lactam antibiotica o.b.v. vergelijkbare zijketens en/of klinische studies ¹⁰

<i>Beta-lactam Antibiotic</i>	Amoxicillin	Penicillin G	Penicillin V	Flucloxacillin	Feneticillin	Piperacillin	Cefalexin	Cefazolin	Cefalothin	Cefuroxime	Cefaclor	Cefamandole	Ceftibuten	Ceftriaxone	Cefotaxime	Ceftazidime	Cefepime	Cefiderocol	Ceftaroline	Ceftolozane	Meropenem	Imipenem	Ertapenem	Aztreonam
Amoxicillin																								
Penicillin G																								
Penicillin V																								
Flucloxacillin																								
Feneticillin																								
Piperacillin																								
Cefalexin																								
Cefazolin																								
Cefalothin																								
Cefuroxime																								
Cefaclor																								
Cefamandole																								
Ceftibuten																								
Ceftriaxone																								
Cefotaxime																								
Ceftazidime																								
Cefepime																								
Cefiderocol																								
Ceftaroline																								
Ceftolozane																								
Meropenem																								
Imipenem																								
Ertapenem																								
Aztreonam																								

	Cross-tabulation similar.
	Allergy possible based on formation of PPL
	Potential cross allergy based on identical R1 side chain
	Potential cross allergy based on similarity in R1 or R2 side chains or clinical studies
✓	No risk of a cross allergic reaction

Benzylpenicilline = Pencilline G

Penicilline V = fenoxymethylpenicilline

Note: de tabel is niet van toepassing bij patiënten met een geregistreerde allergie voor cefalosporines. In dit geval is het advies om een huidtest te verrichten.¹

Registratie allergie in SAP

Om het optreden van een ernstige allergische reactie door kruisallergie, maar ook om het onnodig vermijden van eerstelijns antibiotica te voorkomen, is een goede registratie in het patiëntendossier essentieel.

Meld wijzigingen in de allergiestatus aan betrokken zorgverleners en zorginstellingen, zoals huisartsenpraktijk, ziekenhuis, apotheek of verpleeghuis.¹

Noteer in het dossier ook altijd de datum en de tijd na inname van het optreden van de reactie, indien dat bekend is.

Of er op stofnaam of op groepsnaam moet worden geregistreerd hangt af van het type reactie, zie hiervoor [Tabel 3 Therapiekeuze en registratie bij antibiotica allergie](#).

Registratie op stofnaam

Alleen de stof zelf wordt geregistreerd. Bijvoorbeeld: bij een reactie op amoxicilline registreer je een amoxicilline-allergie, bij een reactie op cefazoline registreer je een cefazoline-allergie.

Registratie op groepsnaam

Wegens risico op kruisovergevoeligheid wordt op groep geregistreerd. Bijvoorbeeld: bij een reactie op amoxicilline wordt een allergie voor de penicilline-groep geregistreerd, of in sommige gevallen op de hele β -lactamgroep (=penicillines + cefalosporines generatie 1 t/m 5 + carbapenems + monobactams). Bij een reactie op ciprofloxacin registreer je een allergie voor de chinolonen-groep.

Waardering

Het belangrijkste is het juist en volledig registreren van het type allergische reactie en wanneer het is opgetreden. Daarnaast is het relevant of de allergie bewezen is door middel van een allergietest (toelichten onder Opmerking).

Registratie op symptomatologie

Vermeld bij registratie de mate van ernst van de reactie en noteer de zwaarste symptomen.

Bij enkel urticaria: wordt urticaria geregistreerd.

Bij klachten van minimaal 2 orgaansystemen (bijvoorbeeld urticaria én bronchospasme of rhinitis én hypotensie) wordt anafylaxie geregistreerd.

5. Direct ontlabelen antibiotica allergie

Geregistreerde antibiotica allergieën kunnen direct ontlabeld worden, indien:

- Het geregistreerde geneesmiddel na de allergische reactie gebruikt is en er geen reactie meer op trad.
- Het geneesmiddel alleen als allergie geregistreerd was op basis van familie historie of angst voor een allergie.
- De gerapporteerde symptomen niet overeenkomen met een allergische reactie (bijv. gastro-intestinale klachten, hartkloppingen of wazig zien).
- Er was geen logische tijdsrelatie tussen blootstelling en ontwikkelen symptomen.

Geregistreerde antibiotica allergieën kunnen waar mogelijk ontlabeld worden indien:

- De allergische reactie was niet ernstig, beperkend tot de huid en trad op tijdens begin adolescentie of in de jeugd
- De patiënt is zich niet bewust van de geregistreerde allergie en/of symptomen, of kan deze zich niet herinneren.

6. Verantwoordelijkheden en bevoegdheden

De behandelend arts is verantwoordelijk voor de indicatiestelling en bevoegd tot voorschrijven van antibiotica. De behandelend arts is tevens verantwoordelijk voor het registreren van een allergie in het EPD (SAP).

Arts-microbioloog is verantwoordelijk voor het bepalen van de microbiologische gevoeligheid voor antibiotica en advies op maat bij een (mogelijke) antibioticumallergie.

Ziekenhuisapotheker is verantwoordelijk voor de medicatiebewaking en advies op maat bij een (mogelijke) antibioticumallergie.

Verantwoordelijke en bevoegde functionarissen dienen bij voorkeur te handelen volgens deze leidraad.

Deze leidraad is met de meest mogelijke zorgvuldigheid opgesteld. De leidraad heeft een algemeen karakter en kan daarom niet altijd zonder meer worden toegepast. De adviezen moeten door de gebruiker beoordeeld worden en zo nodig aangepast aan de lokale omstandigheden. Er is dus een eigen verantwoordelijkheid van de gebruiker bij de toepassing van de beschreven adviezen. Indien nodig kan worden overlegd met een arts-microbioloog of ziekenhuisapotheker.

Auteurs

Ken Ho Hua, AIOS ziekenhuisfarmacie
 Ellen T. Hamers, dermatoloog
 Janneke P.H.M Kessels, dermatoloog
 Yvette Kraat, arts-microbioloog
 Dennis R. Wong, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog

Revisie februari 2024:

Els de Brauwer, arts-microbioloog
 Roger de Rooij, AIOS ziekenhuisfarmacie
 Lieven van der Velden, arts-microbioloog
 Dennis Wong, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog

Beoordelaars

Goedgekeurd door Lieven van der Velden, arts-microbioloog, voorzitter

Namens de Commissie Antimicrobiële Middelen, Zuyderland Medisch Centrum, juli 2024

Versiebeheer

Versie	Wijziging
--------	-----------

2.0	Update o.b.v. nieuwe SWAB richtlijn Antibiotica allergie 2022. Belangrijkste wijzigingen o.a: definities non-severe/severe; Tabel 1 en 2 vertaald en overgenomen van Richtlijn; Tabel 3 geupdate (oude Tabel 2); Tabel 4 uit SWAB richtlijn overgenomen (11 kruisovergevoeligheden eraf en 6 kruisovergevoeligheden erbij. Tevens 2 nieuwe geneesmiddelen: cefepim en cefiderocol. Tevens uitsplitsing R1 of R1/R2 zijketen); oude stroomschema penicilline-allergie verwijderd; aanbevelingen aztreonam verwijderd (zie richtlijn)).
1.0	Nieuwe lay-out en nieuwe paragrafen toegevoegd: In samenwerking met dermatologen: Allergieanamnese, huidtesten, Verdenking/achtergrond penicilline-allergie, Tabel 2 geupdate (o.b.v. NTVG 2020 (Penicillines/Proven immediate type I: beleid geupdate o.b.v. literatuur) Tabel 3: toegevoegd feneticilline, fenoxymethylpenicilline Bijlage 1 toegevoegd
0.0	Eerste versie

Bijbehorende documenten

[WI allergie en CI SAP \(versie 1\) \(zenya.work\)](#)

[Prik, Intracutane en subcutane testen op geneesmiddelen Heerlen \(zenya\)](#)

Literatuur

1. Kruisallergie van penicillines met cefalosporines; Een drempel voor optimale antimicrobiële therapie? Lambregts M..C.C et al. Ned Tijdschr Geneeskd 2020; 164: D4253
2. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA et al. Antibiotic allergy. Lancet 2018;393:183-198
3. KNMP Kennisbank, Antimicrobiële middelen. Geraadpleegd op augustus 2020
4. SMPC DAP® Penicilline, Diater Laboratorio de Diagnóstico y Aplicaciones Terapéutica, april 2018
5. Schriftelijke informatie, medical advisor Ms V.P. Lopez Couso, Diater Laboratorio de Diagnóstico y Aplicaciones Terapéutica (Wong, augustus 2020)
6. SMPC DAP® Amoxicilline, Diater Laboratorio de Diagnóstico y Aplicaciones Terapéutica, december 2018
7. SMPC DAP® Clavulaan, Diater Laboratorio de Diagnóstico y Aplicaciones Terapéutica, november 2016
8. Allergieprotocol MUMC: <https://mumc.swabid.nl/node/388825> Geraadpleegd op: 26 april 2021
9. Allergieprotocol Erasmus MC: <https://erasmusmc.swabid.nl/node/419127> Geraadpleegd op: 27 juni 2019
10. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected Antibiotic Allergy. 2022.

Bij de totstandkoming van deze leidraad is in de basis gebruik gemaakt van het protocol van het MUMC⁸ en Erasmus MC⁹ en de thans beschikbare literatuur.

Bijlage 1. Achtergrondinformatie penicilline-allergie en huidtesten

Alle penicillines bestaan uit een beta-lactam-ring, verantwoordelijk voor het bactericide effect, en een thiazolidine-ring. De betalactamring bevat daarnaast één zijketen (R1). Bij dit spontaan verlopende ontledingsproces ontstaat hoofdzakelijk penicilloyl (ca. 95%). Dit molecuul kan in-vivo complexen vormen met lysine in plasma eiwitten of eiwitstructuren op cellen, waarbij penicilloyl-polylysine (PPL) ontstaat.^{1,3,5} PPL kan een IgE gemedieerde allergische reactie opwekken.

Bij 75-80% van de patiënten met een immediate-type penicilline allergie is het PPL complex verantwoordelijk voor de allergie ('*major determinant*').¹ Het resterende gedeelte van de immediate type allergieën ontstaat als reactie op andere onderdelen van de beta-lactam structuur ('*minor determinants*') (MDM), die voor minder dan 5% worden gevormd.^{1,5} Juist de 'minor determinants' kunnen ernstige type-I-allergische reacties veroorzaken.³

Bij verdenking op een type I 'immediate type' allergie op een antibioticum uit de penicilline groep volstaat het testen van de stof PPL en MDM middels priktesten en intracutane testen.^{2,5}

Bij een positieve reactie op PPL of MDM dient de gehele penicilline groep vermeden te worden, aangezien er dan sprake is van een allergie voor de beta-lactam ring.^{4,5}

Patiënten met een penicilline-allergie kunnen ook specifiek allergisch zijn voor penicillines uit de aminopenicilline-groep. In Nederland zijn amoxicilline en piperacilline uit deze groep beschikbaar. In dat geval kan er een huidtest worden gedaan met DAP amoxicilline.⁶ Bij een positieve reactie op DAP amoxicilline dienen alleen penicillines uit de aminopenicilline-groep te worden vermeden, d.w.z. amoxicilline en piperacilline.^{5,6}

Er bestaat ook nog een specifieke huidtest voor clavulaanzuur.⁷

Tabel 5: Interpretatie van DAP® penicilline, amoxicilline en clavulaan huidtesten ^{4,5,6,7}

Huidpriktest	Allergie voor	Vermijden	Tolerantie voor
DAP Peniciline positief DAP Amoxicilline positief	Alle beta-lactam penicillines	Alle beta-lactam penicillines	Zie Tabel 3
DAP Penicilin positief DAP Amoxicilin negatief	Alle beta-lactam penicillines	Alle beta-lactam penicillines	Zie Tabel 3
DAP Penicilin negatief DAP Amoxicilin positief	Aminopenicillines	Amoxicilline en piperacilline	De rest van beta-lactams penicillines
DAP Penicilin negatief DAP Amoxicilin negatief	Geen van de penicillines	Geen	Alle penicillines
DAP Clavulanic positief	Clavulaanzuur	Amoxicilline/clavulaanzuur	De rest van beta-lactams penicillines