

## **Protocol stappenplan beleid bij vermoeden op penicilline allergie**

Versie 6, oktober 2022

Auteurs: Maja Bulatovic-Calasan (internist allergoloog-immunoloog, klinisch farmacoloog), Faydra Lieveid (AIOS interne geneeskunde/fellow immunologie-allergologie), Miquel Ekkelenkamp, (arts-microbioloog), Lieke de Vrankrijker (kinderarts-infectioloog), Myrte Tielemans (arts-microbioloog, voorzitter A-team), Marjolein Hensgens (internist-infectioloog), Yves Liem (ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog), Julia Möhlmann (AIOS ziekenhuisfarmacie, klinisch farmacoloog i.o), Heike Rockmann (allergoloog/dermatoloog), Philippos Thomopoulos (voormalig arts antibiotic stewardship), Serena Slavenburg (arts-microbioloog in opleiding).

Dit protocol is gebaseerd op de SWAB richtlijn: "The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected Antibiotic Allergy" 2022.

Dit protocol is besproken en akkoord bevonden door de antibioticacommissie van het UMC Utrecht. (20-09-2022)

### **Doel**

Dit protocol is een handleiding voor het omgaan met het vermoeden of gerapporteerde penicilline-allergie bij volwassenen en kinderen waarbij directe noodzaak is tot behandeling met antibiotica en verwijzing naar allergoloog niet direct haalbaar is. In geval van vermoeden of gerapporteerde allergie voor cefalosporines, carbapenems of monobactams waarbij direct noodzaak is tot behandeling met antibiotica: overleg met arts-microbioloog, internist-infectioloog of kinderinfectioloog.

### **Achtergrond**

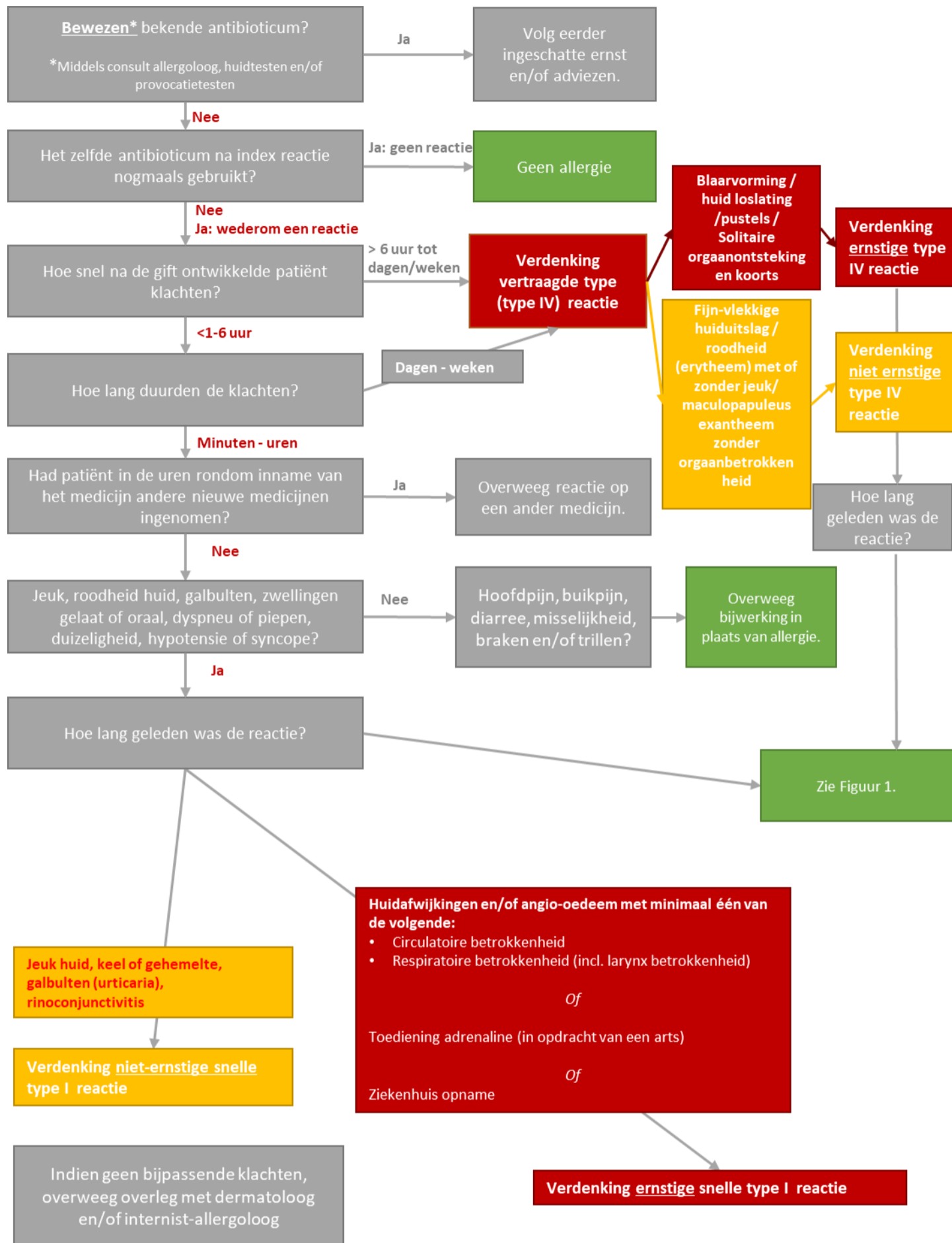
Veel patiënten hebben een registratie voor allergie op penicilline, terwijl slechts een klein deel hiervan terecht is. Meer dan 90% van de patiënten met gerapporteerde allergie tolereert penicillines zonder nadelige reacties. Zo'n allergie registratie heeft echter consequenties dat er, al dan niet terecht, wordt afgezien van de 1<sup>e</sup> keus behandeling. Dat leidt vaak tot het voorschrijven van alternatieve antibiotica met een breder spectrum (waardoor grotere kans op resistentieontwikkeling), het zorgt soms voor therapiefalen of meer bijwerkingen/toxiciteit. In 2022 is een richtlijn vanuit het SWAB opgesteld waarin heldere adviezen op basis van de literatuur worden gegeven t.a.v. het veilig voorschrijven van betalactam antibiotica bij een vermoedelijke of gerapporteerde penicilline allergie.

Het antibiotica team (A-team) van het UMC Utrecht heeft in samenwerking met de afdeling Interne geneeskunde/dermatologie/allergologie dit protocol ontwikkeld om een betere duiding van de allergische reacties op penicillines te geven met als doel een betere behandelkeuze voor de patiënt.

### **Inhoud**

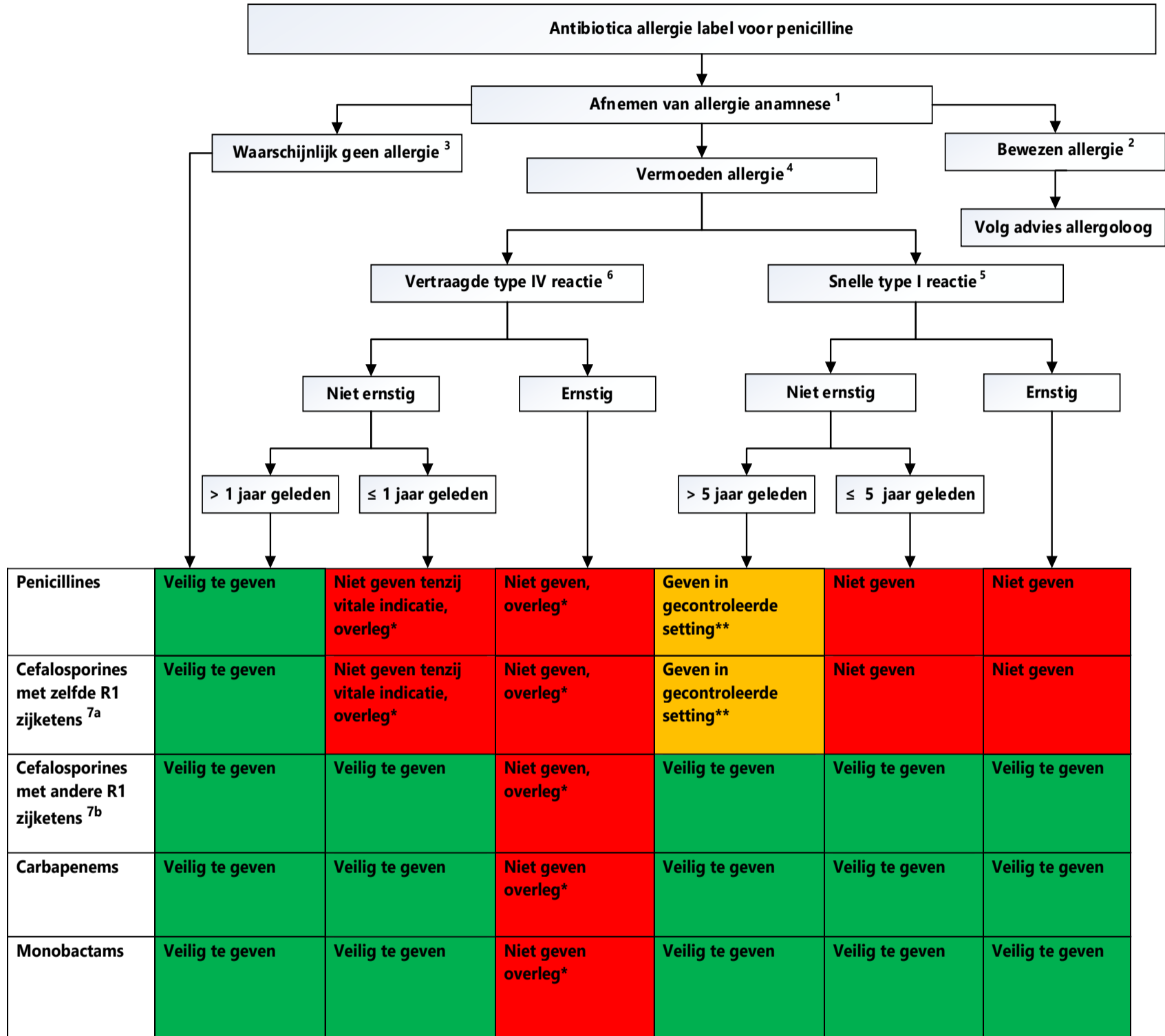
- I. Allergie vragenlijst
- II. Stroomdiagram antibiotica keuze bij vermoeden op (of gerapporteerde) allergie voor penicillines
- III. Kruisovergevoeligheid tussen verschillende beta-lactam antibiotica
- IV. Indicatie voor verwijzing naar allergoloog

**I. Allergie vragenlijst:**



## II. Stroomdiagram antibiotica keuze bij vermoeden op (of gerapporteerde) allergie voor penicillines

Figuur 1. Stroomdiagram antibiotica keuze bij vermoeden op (of gerapporteerde) allergie voor penicillines



### Legenda bij figuur 1.

- Allergie vragenlijst** (zie bovenstaand)
- Bewezen allergie:** vastgesteld door allergoloog/dermatoloog middels allergologisch onderzoek of zeer suggestieve anamnese voor ernstige reactie
- Waarschijnlijk geen allergie, atypische klachten:** niet passend bij immuungemedieerde reactie, zoals **gastro-intestinale bijwerkingen**, misselijkheid en diarree, algemeen onwel bevinden.
- Vermoeden allergie:** klachten suggestief voor allergie of onduidelijk, **niet** getest middels allergologisch onderzoek.

**5. Snelle type I reactie** (IgE gemedieerd): meestal < 1 uur, uiterlijk tot 6 uur na inname van het verdachte middel.

**Ernstig**

1. Acut begin van klachten (minuten tot enkele uren) met gelijktijdige betrokkenheid van de huid, mucosa of beide (zoals gegeneraliseerde urticaria, jeuk of flushing, gezwollen lippen-tong-uvula) EN tenminste een van het volgende
  - a. Respiratoire klachten (dyspnoe, wheezen-bronchospasme, stridor, verminderde PEF (peak expiratory flow), hypoxemie)
  - b. Verlaagde bloeddruk of geassocieerde symptomen van eind orgaan falen (collaps, syncope, incontinentie)
  - c. Ernstige gastrointestinale symptomen (zoals ernstige krampende buikpijn, herhaaldelijk braken) OF
2. Acut ontstaan van hypotensie of bronchospasme of laryngeale betrokkenheid na exposure van een antibioticum aan de patiënt (minuten tot enkele uren), zelfs zonder typische huid betrokkenheid.

**Niet ernstig**

Symptomen van **1** orgaansysteem aanwezig en afwezigheid van bovengenoemde criteria van ernstige reactie:

o.a. beperkte urticaria, pruritus, tintelingen, jeukend gevoel op de lippen/keel, rhinitis, conjunctivitis, misselijk, metalen smaak.

**6. Vertraagde type IV reactie** (T-cell gemedieerd): > 24 uur tot weken na inname van het verdachte middel.

**Ernstige cutane adverse reacties (SCAR) zoals:**

Stevens-Johnson syndroom / toxische epidermale necrolyse (SJS/TEN): huiduitslag met loslating van de huid, mucosale laesies, koorts

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): acute pustuleuze eruptie met erytheem en wijdverspreide niet-folliculaire steriele pustels, mogelijk met koorts en/of gezichtsoedeem.

Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndroom): o.a. koorts, exantheem passend bij geneesmiddelenreacties, perifere eosinofilie in het bloed, lymfadenopathie, orgaanbetrokkenheid (lever/nieren)

**Niet ernstig**

Maculopapuleus exantheem (MPE): morbilliforme huiduitslag, eosinofilie. Symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthem (SDRIFE): vergelijkbaar met MPE, met betrokkenheid van de gluteale en intertrigineuze gebieden en symmetrie van laesies.

Fixed drug eruptie (FDE): Pijnlijke/brandende erythemateuze of oedemateuze ronde plaques met grijs/donkerkleurig centrum op lip, tong, gezicht, geslachtsdelen.

Voor overige type allergische reacties zie SWAB richtlijn: "The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected Antibiotic Allergy" 2022.

**7. Kruisovergevoeligheid op basis van R-zijketens**

- a. Cefalosporines met vergelijkbaar R1 zijketens als penicillines: o.a. cefalexine, cefaclor, cefamandol (zie kruisovergevoeligheid tabel)
- b. Cefalosporines met andere R1 zijketens dan penicillines: o.a. cefazoline, ceftriaxon, ceftazidim (zie kruisovergevoeligheid tabel)

\* Overleg zo nodig afhankelijk van de indicatie, waarbij een acceptabel alternatief ontbreekt met een arts-microbioloog, internist-infectioloog en/of kinderinfecioloog over een geschikt antibioticum.

\*\* Gecontroleerde setting: een klinische setting met observatie door getraind personeel, zodat snelle en adequate behandeling mogelijk is bij optreden van een allergische reactie. Na overleg met allergoloog/internist-infectioloog

### III. Kruisovergevoeligheid tussen verschillende beta-lactam antibiotica

Tabel 1. Kans op snelle type I reactie door kruisovergevoeligheid tussen de verschillende beta-lactam antibiotica op basis van vergelijkbare zijketens.

UMC Utrecht		Amoxicilline	Benzylpenicilline	Flucloxacilline	Feneticilline	Piperacilline	Cefalexine	Cefazoline	Cefuroxim	Ceftibuten	Ceftriaxon	Cefotaxim	Ceftazidim	Ceftaroline	Ceftolozane	Cefiderocol	Meropenem	Imipenem	Ertapenem	Aztreonam		
<b>Penicillines</b>	Amoxicilline																					
	Benzylpenicilline																					
	Flucloxacilline																					
	Feneticilline																					
	Piperacilline																					
<b>1<sup>o</sup> g cefalosporine</b>	Cefalexine																					
	Cefazoline																					
<b>2<sup>o</sup> g cefalosporine</b>	Cefuroxim																					
<b>3<sup>o</sup> g cefalosporine</b>	Ceftibuten																					
	Ceftriaxon																					
	Cefotaxim																					
	Ceftazidim																					
<b>5<sup>o</sup> g cefalosporine</b>	Ceftaroline																					
	Ceftolozane																					
<b>Siderofoor cefalosporine</b>	Cefiderocol																					
<b>Carbapenems</b>	Meropenem																					
	Imipenem																					
	Ertapenem																					
<b>Monobactam</b>	Aztreonam																					

	Niet van toepassing, zelfde middel of subklasse
	Geen kruisovergevoeligheid op basis van zijketens
	Kans op kruisovergevoeligheid op basis van gelijkheid in R1 of R2 zijketens of klinische studies
	Kans op kruisovergevoeligheid op basis van identieke R1 zijketens

Gebaseerd op Zagursky RJ and Pichichero ME. JACI in Practice 2017, Picard M et al, J allergy clin Immunol pract 2019, Wurpts G et al, Allergol Select 2020.

### IV. Indicatie voor verwijzing naar allergoloog

Bij het vermoeden op een allergische reactie op een antibioticum en de verwachting dat dit type antibiotica geïndiceerd is in de toekomst, is verwijzing voor poliklinisch consult aan de dermatoloog/allergoloog geadviseerd. Een groot deel van de allergieën (in het bijzonder de penicilline allergie) wordt namelijk onterecht geclassificeerd als allergie.

Daarnaast is het ook belangrijk om bij (acute) klinische reacties op een antibioticum het huidbeeld door de consultant dermatologie te laten mede-beoordelen.