

## Protocol vermoede antibiotica-allergie

Radboudumc, afdeling Infectieziekten Versie , dd 16-1-2023

Het landelijke SWAB allergieprotocol (The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected Antibiotic Allergy, April 2022) dient als basis voor dit protocol

Auteurs: Olivier Richel, Jaap ten Oever, Quirijn de Mast

### 1. Inleiding

Antibiotica zijn verantwoordelijk voor de meeste allergische reacties op geneesmiddelen. Echter, slechts een kleine minderheid (6-10%) van de als allergie geregistreeerde bijwerkingen zijn daadwerkelijk immuungemedieerd (Sullivan J Allergy Clin Immunol 1981; Demoly Allergy 2014)

Zo'n geregistreeerde antibiotica-"allergie" heeft vaak tot gevolg dat er, al dan niet terecht, wordt afgezien van de 1e keus behandeling met de nadelige gevolgen van dien.

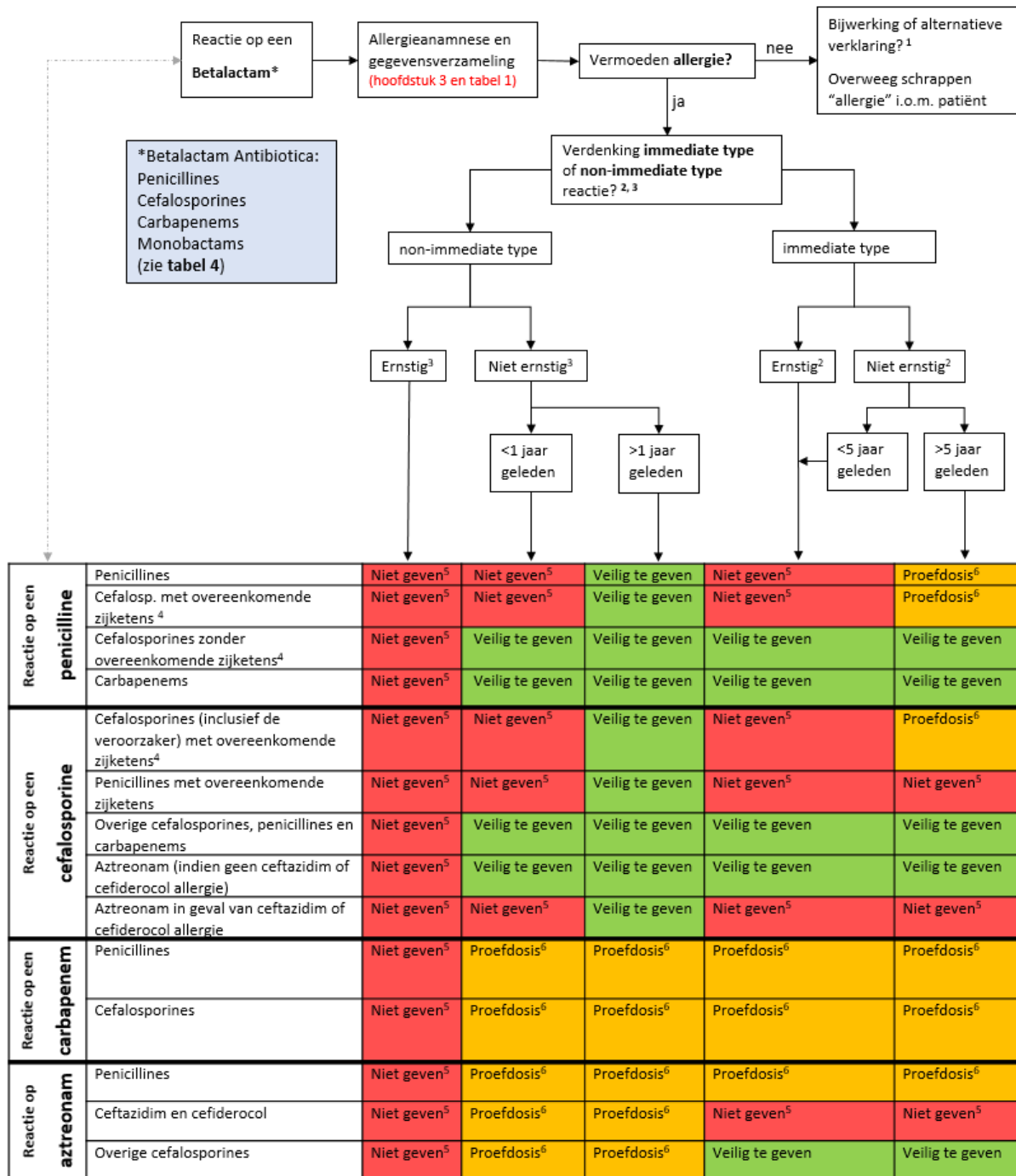
Dit protocol heeft tot doel om op basis van eenvoudig te verkrijgen gegevens meer inzicht te krijgen in de gerapporteerde antibiotica-"allergie". Een betere duiding/classificatie van de reactie kan leiden tot een meer weloverwogen behandelkeuze en hiermee een betere uitkomst voor de patiënt.

De onderstaande stroomschema's zijn gebaseerd op de SWAB-richtlijn en geven aan wat het aangewezen beleid is bij een vermeende antibiotica-allergie.

### 2. Stroomschema's besluitvorming

Zie volgende pagina.

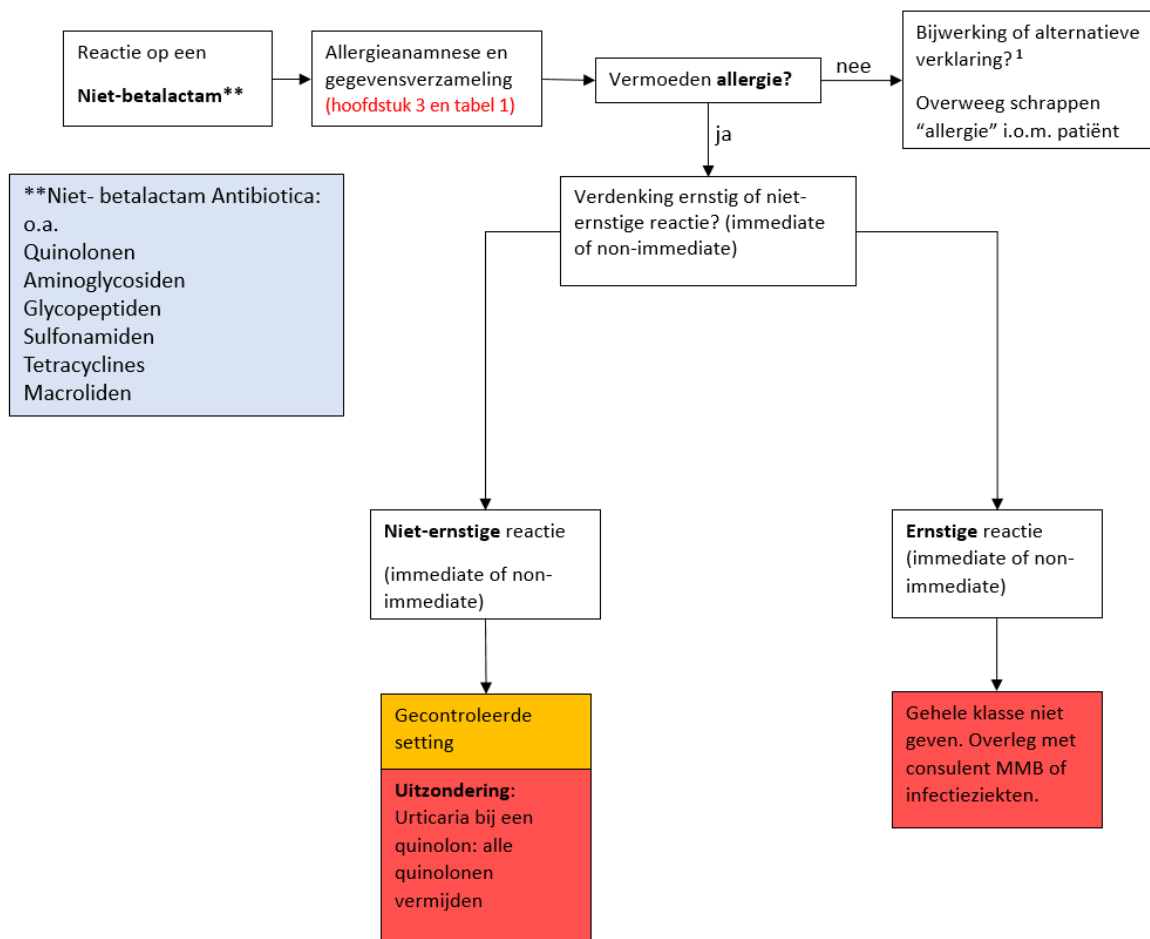
**Figuur 1. Besluitvorming bij een reactie op betalactamantibiotica (penicillines, cefalosporines, carbapenems, monobactams)**



- Niet passend bij een immuungemedieerde reactie, zoals gastro-intestinale bijwerkingen, of een uiting van het onderliggende ziektebeeld. Bij twijfel overleg met de consultant Infectieziekten.
- Immediate type reactie (Type 1, IgE gemedieerd): ontstaan binnen 6 uur. Zie ook tabel 2 en 3.
  - Niet ernstig: urticaria, rhinitis (afwezigheid criteria genoemd onder ernstig)
  - Ernstig: facio-oraal angio-oedeem, stridor, dyspneu, hemodynamische instabiliteit, (nor)adrenalinebehoefte, opname op bewaakte afdeling
- Non-immediate type:
  - Niet ernstig: o.a. aspecifiek erytheem, milde vorm van maculopapuleus exantheem, fixed drug eruptie

- b. Ernstig: o.a. Steven-Johnson syndroom (SJS), toxisch epidermale necrolyse (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), ernstige hematologische afwijkingen. NB: bij tubulo-interstitiële nefritis (TIN) overleg
4. Kruisovergevoeligheid op basis van zijketens: zie tabel 5
5. Overleg met de consulent infectieziekten of MMB indien SWAB ID geen alternatief antibioticum biedt. Afhankelijk van ernst en type allergie, overweeg huidtest. In uitzonderlijke situaties, waarbij er geen alternatieven zijn, kan er besloten worden het antibioticum toch te geven. Het advies is dit op een bewaakte afdeling te doen.
6. Na overleg met consulent infectieziekten normale dosis of proefdosis in gecontroleerde setting op een normale afdeling (zorg voor IV toegang, bloeddruk en pols elke 15 minuten gedurende 1 uur; klaar leggen: clemastine 2 mg i.v. of i.m. en 0.5 mg adrenaline voor i.m. gebruik of EpiPen ):
  - a. Penicillines: proefdosis amoxicilline (direct oral amoxicillin challenge: 250 mg p.o.) (Blumenthal et al Lancet 2019; 393: 183–98)
  - b. Cefalosporines of carbapenems: lagere dosis/concentratie en/of langere inloopduur, nader te bepalen (klinisch). Cefalosporines: oraal 1/4<sup>e</sup> dosis, na 60 minuten gevolgd door volledige dosis; i.v. 1/10<sup>e</sup> dosis, na 60 minuten gevolgd door volledige dosis (zie *Immediate cephalosporin hypersensitivity* op Uptodate)

**Figuur 2. Besluitvorming bij een reactie op niet-betalactamantibiotica**



1. Niet passend bij een immuungemedieerde reactie, zoals gastrointestinale bijwerkingen, of een uiting van het onderliggende ziektebeeld. Bij twijfel overleg met de consulent Infectieziekten.

2. Immediate type reactie (Type 1, IgE gemedieerd): ontstaan binnen 6 uur
  - a. Niet ernstig (mild/matig-ernstig): urticaria, rhinitis, milde dyspneu (afwezigheid criteria genoemd onder ernstig)
  - b. Ernstig: facio-oraal angio-oedeem, stridor, ernstig dyspneu, hemodynamische instabiliteit, (nor)adrenalinebehoefstig, opname op bewaakte afdeling
3. Non-immediate type:
  - a. Niet ernstig: o.a. aspecifiek erytheem, milde vorm van maculopapuleus exantheem, fixed drug eruptie
  - b. Ernstig: o.a. Steven-Johnson syndroom (SJS), toxisch epidermale necrolyse (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), ernstige hematologische afwijkingen. NB: bij tubulo-interstitiële nefritis (TIN) overleg
4. Na overleg met consultant infectieziekten normale dosis of proefdosis in gecontroleerde setting (zorg voor IV toegang, bloeddruk en pols elke 15 minuten gedurende 1 uur; klaar leggen: tavegyl 2 mg (i.v./i.m.) en 0.5 mg adrenaline voor i.m. gebruik of EpiPen )

### 3. Allergieanamnese en gegevensverzameling

Met gestructureerde gegevensverzameling is het mogelijk om een groot deel van de reacties nader duiden, te corrigeren en eventueel te verwijderen. Probeer naast de anamnese ook gegevens te verkrijgen van de huisarts, apotheek en/of andere instellingen. De vereiste gegevens staan samengevat in tabel 1. Doorloop met deze informatie 5 stappen.

Samenvatting allergieanamnese en gegevensverzameling
Op welk antibioticum heeft er een reactie plaats gevonden?
Wanneer is dit geweest?
Hoe snel na toediening/inname traden de eerste symptomen/klachten op?
Wat hielden deze symptomen in? (tractus anamnese o.a. huid, kno, luchtwegen, hemodynamiek)
Wat was de ernst?
Kunnen deze symptomen nog onderdeel zijn geweest van het toenmalige ziektebeeld?
Kunnen de symptomen onderdeel zijn van de bekende farmacologische werking? Denk aan bijwerkingen, interactie.
Welke actie is ondernomen n.a.v. de symptomen? (medicatie [antihistaminica, steroïden, adrenaline], ziekenhuisopname, IC opname)
Is het betreffende antibioticum ooit opnieuw gebruikt? Zo ja, heeft er opnieuw een reactie plaats gevonden?
Zijn er ooit andere antibiotica gebruikt? Zo ja, welke waren dit en heeft er een reactie plaats gevonden?
Zijn er allergische reactie geweest op andere geneesmiddelen? (denk bv. aan niet antibiotische sulfonamiden, tabel 4)
Is er ooit op een antibiotica-allergie getest?
Is er kans op kruisovergevoeligheid?

**Tabel 1.** Gegevensverzameling ten behoeve van reactie op antibiotica.

#### **Stap 1: De waarschijnlijkheid van een doorgemaakte immunologische reactie**

Bepaal aan de hand van de onderstaande aspecten of de vermeende reactie allergisch van aard was of niet.

- a. Had de patiënt het antibioticum (of een antibioticum uit dezelfde klasse) wel eens eerder gehad? (sensibilisatie)
- b. De aard van de symptomen (past het bij een immuungemedieerde reactie zoals in tabel 2, is het een beschreven bijwerking of onderdeel van het toenmalige ziektebeeld)

- c. De snelheid van het ontstaan (zie tabel 3)
- d. De ondernomen actie en de respons hierop
- e. Herexpositie. Zo ja, heeft er een reactie plaatsgevonden?

### Stap 2: Het type reactie

Past de reactie bij een immediate type reactie (type 1, IgE gemedieerd) of een non-immediate type reactie? Zie tabel 2 en 3. In geval van een immediate type allergische reactie kan re-expositie leiden tot anafylaxie. Dat is een acuut optredend potentieel levensbedreigend multisysteem syndroom veroorzaakt door het plotseling vrijkomen van mestcelmediatoren in de systemische circulatie.

Type reactie	Ernst	Symptomen
<b>Immediate type (type 1, IgE gemedieerd)</b>	Niet ernstig	Urticaria, oedeem zonder de symptomen zoals hieronder genoemd.
	Ernstig	facio-oraal angio-oedeem, stridor, ernstig dyspneu, hemodynamische instabiliteit, (nor)adrenalinebehoefte, opname op bewaakte afdeling
<b>Non-immediate type</b>	Niet ernstig	Aspecifiek erytheem, milde vorm van maculopapuleus exantheem, fixed drug eruptie
	Ernstig	DRESS ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms'), SJS (Stevens Johnson syndroom), TEN (toxische epidermale necrolyse), AGEP (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose), hemolytische anemie, trombocytopenie, andere ernstige (orgaan)afwijkingen. NB: bij tubulo-interstitiële nefritis (TIN) overleg

Tabel 2. ernst van immuungemedieerde reacties (allergie)

Tijdsduur	Type immuungemedieerde reactie
<6 uur	Immediate type (IgE-gemedieerd)
6-24 uur	Vermoedelijk immediate type
>24 uur	Niet immediate type, cellulair gemedieerde reactie (type IV)

Tabel 3. Relatie tussen de snelheid van het ontstaan van de reactie (vanaf inname/toediening) en de immuungemedieerde reactie

### Stap 3: De tijd verstreken sinds het optreden van de reactie

Vervolgens is de tijd die verstreken is sinds de reactie van belang. Vijf jaar na een bewezen IgE-gemedieerde reactie op penicillines (huidtest) is bij 50% deze reactie niet meer aanwezig, na 10 jaar is dit 80% (Sullivan J Allergy Clin Immunol 1982; Blanca J Allerg Clin Immunol 1999). Trubiano et al heeft in een prospectieve studie de PEN-FAST gevalideerd, een penicilline allergietool, waarin de grens van vijf jaar wordt aangehouden. De SWAB-richtlijn heeft deze grens overgenomen, waarbij bij een niet-ernstige reactie van > 5 jaar geleden wordt geadviseerd de antibiotica uit de betreffend

klasse in een klinische setting te geven (Trubiano et al JAMA Internal Medicine 2020 May 1, 180 (5): 745-752).

In een systematische review van Macy en Vyles, met data van 3299 kinderen en volwassenen met een milde reactie > 1 jaar geleden, kreeg 1.3 % een milde immediate type reactie zien en 3.9% een milde non-immediate reactie na een 'drug provocation test'. Er werden geen ernstige reacties gerapporteerd.

#### **Stap 4: De ernst van de reactie**

Voor de besluitvorming is het relevant hoe ernstige reactie is geweest. Niet alleen immediate type reacties (anafylaxie), maar ook non-immediate type reacties kunnen zeer ernstig zijn (denk aan bv Steven Johnson Syndroom en Toxische Epidermale Necrolyse). Onderkenning hiervan is zeer relevant. Voor meer details zie tabel 3.

#### **Stap 5: Het risico op kruisovergevoeligheid**

Met kruisovergevoeligheid dient rekening te worden gehouden binnen een antibioticaklasse, en wordt in principe niet beschreven tussen de verschillende klassen. Het meest bekend zijn de betalactams (tabel 4). De meeste immediate type reacties (75-85%) bij penicilines wordt veroorzaakt door een reactie tegen het afbraakproduct Penicilloyl Poly-L-lysine, ook afgekort als PPL. Na toediening van een cefalosporine ontstaat van nature geen PPL. Echter, als gevolg van verontreiniging van de cefalosporine preparaten met penicilline (voor 1980), met als gevolg PPL vorming, werd er echter jarenlang uitgegaan van een hoge kruisovergevoeligheid tussen penicilines en cefalosporines met betrekking tot immediate type reacties. Uit een recente review van studies van na 1980 blijkt de kruisovergevoeligheid veel lager, namelijk 2% (Solensky et al Penicilline allergy: immediate reactions. Uptodate). Bij de kruisovergevoeligheid binnen de betalactams spelen vermoedelijk overeenkomende R1 en R2 zijketens een rol. Doordat de overeenkomende zijketens binnen de betalactams bekend zijn, kan het risico op kruisovergevoeligheid nog eens aanzienlijk verkleind worden. In andere woorden: op basis van de penicilline waar een reactie op is geweest kan een cefalosporine gekozen worden met een niet-overeenkomende R1 zijketen. Zie **tabel 5** voor een overzicht. Naast R1 zijketens spelen bij cefalosporines onderling vermoedelijk ook R2 zijketens een rol. Bij de in Nederlands beschikbare cefalosporines is dit echter niet het geval. Zie tabel 5 (Zagursky et al J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Jan - Feb;6(1):72-81)

Over kruisovergevoeligheid bij non-immediate type reacties is onvoldoende bekend, en wordt aangeraden om antibiotica binnen dezelfde klasse niet te geven als iemand een ernstige non-immediate type reactie heeft gehad (tabel 3).

Soort beta-lactam	Voorbeelden
Penicillines	(benzyl)penicilline, feneticilline, amoxicilline, flucloxacilline, piperacilline, temocilline
Cefalosporines	cefazoline, cefuroxim, ceftriaxon, cefotaxime, ceftazidime, ceftaroline
Carbapenems	meropenem, imipenem

Monobactams	aztreonam
-------------	-----------

Tabel 4. Betalactamantibiotica

<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

Tabel 5. Risico op kruisovergevoeligheid tussen betalactamantibiotica. Bron: The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected Antibiotic Allergy. April 2022 ©SWAB (gedownload dec 2022, <https://swab.nl/nl/richtlijnen-swab>). PPL, Penicilloyl Poly-L-lysine

#### 4. Registratie

Indien het (waarschijnlijk) een immuungemedieerde reactie betreft, vul de gegevens zo volledig mogelijk aan in het EPD. Bij meerdere symptomen, registreer het zwaarste symptoom. Indien de reactie voldoet aan de criteria voor anafylaxie (tabel 1) registreer het als zodanig.

Indien het geen immuungemedieerde reactie betreft is het aan te bevelen zorgvuldig te overwegen of de reactie wel bij “allergieën” thuishoort. Als patiënt bijvoorbeeld enkele dagen diarree heeft gehad bij amoxicilline, zonder complicaties, dan hoort deze melding niet thuis bij “allergieën”. Indien patiënt bij de diarree gedehydrateerd is geraakt en moest worden opgenomen, dan is het mogelijk wel een melding waard. Bespreek met patiënt alvorens de melding te verwijderen.

## 5. Overige aandachtspunten

### ***Kruisreactiviteit tussen sulfonamiden***

Sulfonamiden zijn na penicillines en cefalosporines de belangrijkste veroorzakers van een (al dan niet immuungemedieerde) reactie. Het betreft geïsoleerde cutane reacties, morbiliforme rash met systemische klachten (o.a. koorts), immediate type reacties, SJS/TEN en overige reacties zoals serumziekte, hemolytische anemie en aseptische meningitis.

Kruisreactiviteit tussen antimicrobiële sulfonamiden ligt voor de hand gezien de twee overeenkomende functionele groepen (arylamine en een aromatische ring gekoppeld aan de kern van het molecuul). Er is geen bewijs voor kruisovergevoeligheid tussen antimicrobiële sulfonamiden en niet-antimicrobiële sulfonamiden. Een uitzondering hierop is sulfasalazine (zie tabel 6).

<b>Antimicrobiële sulfonamiden</b>
Sulfamethoxazol (i.c.m. trimethoprim: co-trimoxazol)
Sulfadiazine
Sulfematrol
Sulfapyridine
Zilversulfadiazone
<b>Niet-antimicrobiële sulfonamiden</b>
Lisdiuretica: furosemide, bumetanide
Thiazidediuretica: hydrochlorothiazide, chloortalidon, indapamide
Sulfonureumderivaten: glimepiride, glibenclamide, gliclazide, tolbutamide
Koolzuuranhydraseremmers: acetazolamide, brinzolamide, dorzolamide
Proteaseremmers: darunavir, fosamprenavir, tipranavir, simeprevir
Overig: celecoxib, diazoxide, ibutilide, probenecide, sotalol, sulfasalazine**, sumatriptan, topiramaat, zonisamide, dapson*

**Tabel 6.** Overzicht van antimicrobiële en niet-antimicrobiële sulfonamiden zoals die verkrijgbaar zijn in Nederland. \*geen sulfonamide, maar een sulfon, wel mogelijk kruisreactiviteit met antimicrobiële sulfonamiden. \*\*cave kruisreactiviteit met de antimicrobiële sulfonamiden

### ***Niet-IgE-gemedieerde mestcelactivatie: vancomycine en chinolonen***

Sommige reacties op antibiotica lijken allergisch van aard maar de pathofysiologie verloopt niet via een specifieke gemedieerd immunologische route. Vancomycine en chinolonen zijn de meest bekende veroorzakers van mestcelactivatie (door binding aan receptor Mrgprb2) zonder dat er sprake is van een IgE-gemedieerde reactie. Voorheen werden dergelijke reacties pseudoallergische of anafylactoïde reacties genoemd. De symptomen bestaan uit flushing, jeuk, urticaria, angio-oedeem



en soms anafylaxie. De behandeling bestaat uit langzamere infusie of pre-medicatie met antihistaminica of corticosteroiden. (Blumenthal et al, Lancet 2019; 393: 183–98)