

Chronische urticaria geassocieerd met een penicillineallergie

Chronic urticaria associated with a penicillin allergy

Auteurs: R. Besseling, S.M. Franken, T. Rustemeyer
Trefwoorden: allergie, atopie, chronische urticaria, penicilline
Keywords: allergy, atopy, chronic urticarial, penicillin

Samenvatting

Chronische urticaria is een veelvoorkomende aandoening; de kennis over de etiologie is echter beperkt. In de zoektocht naar een exogeen allergeen is de focus verschoven naar de rol van penicilline bij deze patiënten. Herhaaldelijk is een hoge frequentie van penicillinesensitisatie gevonden bij patiënten met chronische urticaria. Een dieet vrij van penicillineresiduen – een biologisch dieet – geeft in de meerderheid van de gevallen goede verbetering van de huidklachten.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2013;13:96-100)

Summary

Chronic urticaria is a common disease, but knowledge about the etiology remains poor. In search of an exogenous allergen, the focus has shifted towards the role of penicillin in these patients. Repeatedly a high incidence of penicillin sensitisation is found in patients with chronic urticaria. A diet free of penicillin residues – an organic diet – gives in the majority of cases a good relief of the skin complaints.

Inleiding

Chronische urticaria is een veelvoorkomende aandoening met een prevalentie die uiteenloopt van één tot vijf op duizend mensen.¹ Voor acute urticaria wordt er in de algemene populatie een lifetimeprevalentie van 15-25% gevonden.^{2,3} Van deze acute urticaria zal ongeveer 25% een chronisch beloop kennen, met een concomitant angio-oedeem in 40% van de gevallen.³⁻⁶ Het is zelfs beschreven dat indien de urticaria wordt geïnduceerd door penicilline, deze tot 60% van de gevallen een chronisch beloop kan hebben.⁷ Er is sprake van chronische urticaria indien deze langer dan zes aaneengesloten weken aanwezig is. Alhoewel dit tijdsinterval arbitrair gekozen is, sluit het daadwerkelijk de meest voorkomende oorzaken van acute urticaria uit: medicijnen,

voedsel (additieven) en contactallergenen.^{3,4}

Tot op heden blijkt chronische urticaria een frustrerende diagnose te zijn voor dermatologen met betrekking tot etiologie, aanvullend onderzoek en behandeling. In 80% van de gevallen blijft de etiologie van chronische urticaria onbekend.² De aandoening leidt tot restricties in meerdere aspecten van het alledaagse leven, zoals sociale interactie, slaap en werk.⁸

De pathogenese van chronische urticaria is nog steeds niet geheel duidelijk, alhoewel verschillende mechanismen geïdentificeerd zijn welke een inducerende rol zouden spelen. Grofweg kunnen deze mechanismen verdeeld worden in twee groepen: immunologisch (allergische) en niet-immunologisch (fysisch) geïnduceerde urticaria. Bij dezelfde patiënt wordt er echter vaak een overlap

Auteurs: dhr. drs. R. Besseling, anios interne geneeskunde, Maastradziekenhuis Rotterdam, mw. drs. S.M. Franken en dhr. dr. T. Rustemeyer, dermatologen, VU medisch centrum Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. T. Rustemeyer, afdeling Dermato-allergologie, VUmc Amsterdam, De Boelelaan 1118, 1007 MB Amsterdam; e-mail: t.rustemeyer@vumc.nl.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

tussen deze twee gezien.⁹⁻¹³ Een exogeen allergeen kan slechts in de minderheid van de gevallen herkend worden. Daardoor is de focus onlangs verschoven naar een auto-immuunachtergrond van urticaria. Deze hypothese is breed geaccepteerd. In circa 40-50% van de gevallen kunnen antilichamen gedetecteerd worden. Echter, bewijs van hun inducerende rol ontbreekt. Daarnaast is er nog steeds de andere 40-50% waarvan de etiologie onbekend is.^{4,6,14-16}

Hoogst interessant is de rapportage van een hoge incidentie van penicillinesensitisatie bij patiënten die leiden aan chronische urticaria.^{7,11,12,17} Huidtesten voor het aantonen van een penicillinesensitisatie laten prevalenties zien van 21,5 tot 34%^{7,11,12,17} vergeleken met een frequentie van 0,7 tot 8% in de algemene bevolking.^{18,19}

Atopie speelde geen rol in genoemde studies. Het doel van de huidige studie is om de reproduceerbaarheid van deze hoge incidentie te onderzoeken samen met de klinische relevantie door middel van een penicillinevrij dieet.

Methoden

Voor deze retrospectieve monocenterstudie werden 350 patiënten geïncludeerd: 109 mannen en 241 vrouwen. Patiënten werden geïncludeerd indien zij last hadden van chronische idiopathische urticaria, urticaria factitia, quinckeoedeem, fysische urticaria of combinaties van vormen van urticaria voor minimaal zes aaneengesloten weken.²⁰ Op de polikliniek dermatologie-allergologie van het VUmc werden patiënten in de periode 2004-2012 onderzocht op een penicillineallergie. Daarvoor werden huidtesten, zowel plakproeven als intracutane testen, uitgevoerd.

Plakproeven

Plakproeven werden met de volgende β -lactamderivaten uitgevoerd: benzylpenicilline 10%, amoxicilline 10%, cefuroxim (Zinacef) 20%, cefazoline (Kefzol) 20%, flucloxacilline 10%, dicloxacilline 10%, alle in vaseline (bereid door de apotheek van het VUmc).

Huidreacties werden afgelezen 24, 48 en 72 uur na applicatie, conform de richtlijnen van de International Contact Dermatitis Research Group.²¹

Intracutane huidtesten

Intracutane testen werden uitgevoerd met een onverdunde oplossing van 25 microliter benzylpenicilloylpolylysine (PPL) (Allergopen, Diater, Madrid, Spanje) en benzylpenicilline (BP) 100.000 u/ml (Diater, Madrid, Spanje). Fysiologisch zout diende als een negatieve controle.

Effect van een dieet

Aan patiënten die een door huidtesten aangetoonde penicillinesensitisatie hadden, werd geadviseerd een biologisch dieet te volgen, bestaande uit de volgende voedingsmiddelen: zuivelproducten, varkensvlees, rundvlees en kippenvlees. De klinische relevantie van hun aangetoonde penicillinesensitisatie, alsmede het effect van het gevolgde dieet werden geëvalueerd door middel van een vragenlijst. Indien patiënten in de vragenlijst aangaven dat hun urticariabeeld verergerde of ontstond door een (reeds bekende) allergie voor voedingsmiddelen, werden zij geëxcludeerd uit de analyse.

Een minimaal tijdsinterval van vier weken werd gehanteerd tussen de start en de evaluatie van het dieet. Het studieprotocol is goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsings Commissie (METC) van het VUmc (no. 2012/163).

Resultaten

Driehonderdvijftig patiënten werden geëvalueerd: 109 mannen (31,1%) en 241 vrouwen (68,9%).

De gemiddelde leeftijd was 44 jaar (spreiding 10-90 \pm 16,25 jaar). De urticaria was minder dan één jaar aanwezig in 47,1%, 1-5 jaar in 33,1% en meer dan vijf jaar in 19,7% van de gevallen.

Bij veertien van de 350 geteste patiënten (4,0%) werden één of meer positieve reacties op epicutane testen met één of meer van de β -lactamderivaten geobserveerd. Een positieve reactie werd met name gezien op amoxicilline (2,6%) en in aflopende frequentie op cefuroxim, cefazoline (beide 0,9%) en benzylpenicilline (0,6%). Twee patiënten testten positief op meer dan één substantie. Eén patiënt testte positief op zowel cefuroxim als cefazoline. De andere patiënt testte positief op amoxicilline, cefuroxim en cefazoline.

Zevenennegentig van de 350 (27,7%) patiënten reageerden positief op intracutane huidtesten met PPL of BP. Intracutane testen met PPL gaven bij 32/350 (9,1%) een positieve reactie; 22,6% (79/350) van de geteste patiënten reageerde BP-positief. Veertien van de 350 patiënten (4,0%) reageerden zowel PPL- als BP-positief.

Drie van de 350 patiënten (0,9%) testten positief op zowel intracutane als epicutane huidtesten. Twee van deze drie patiënten (0,6%) reageerden positief op epicutane huidtesten met zowel PPL als BP.

Al met al reageerden 106 van de 350 patiënten (30,3%) met chronische urticaria en/of angio-oedeem positief op ten minste één β -lactamderivaat.

Negenentwintig bruikbare vragenlijsten werden gere-
tourneerd. Van deze 29 patiënten gaven er 21 (71,4%)
aan in het verleden behandeld te zijn met een penicilline-
antibioticum en daarbij klachten te hebben ervaren van
urticaria, angio-oedeem, benauwdheid en/of klachten
van (milde) anafylaxie. Tien van deze 21 patiënten had-
den het dieet gevolgd zoals voorgeschreven. Vier van de
tien (40%) reageerden goed, met vermindering van de
urticaria, op het volgen van een biologisch dieet. Twee
van de tien (20%) reageerden uitstekend op het dieet,
en waren compleet klachtenvrij. In totaal reageerden zes
van de tien (60%) van de patiënten goed tot uitstekend
op het voorgeschreven biologische dieet. Indien het dieet
tijdelijk gestopt werd of niet strikt gevolgd, recidiveerde
de urticaria bij alle zes (100%) patiënten die een positief
effect van het dieet rapporteerden.

Discussie

In deze monocenterstudie hebben we retrospectief de inci-
dentie onderzocht van penicillinesensitisatie bij patiënten
met chronische urticaria en/of angio-oedeem. Daar-
naast hebben we prospectief onderzocht wat de invloed
was van een 'penicillinesensitievrij' dieet op hun klachten.

Op de polikliniek dermatologie-allergologie van het
VUmc worden routinematig huidtesten met β -lactaman-
tibiotica uitgevoerd bij patiënten met chronische urticaria.
Deze routine was ingegeven door onderzoekpublicaties
waaruit een verhoogde incidentie van penicillinesensi-
tisatie bij patiënten met chronische urticaria bleek.

In totaal zijn in deze studie 350 patiënten geëvalueerd.
Honderdzes van hen (30,3%) testten positief door middel
van epicutane dan wel intracutane huidtesten.

Het gevonden percentage van 30,3% is significant hoger
dat het percentage dat in de algemene bevolking ver-
wacht mag worden (0,7-8%).^{18,19}

Op plakproeven reageerden patiënten (14/354; 2,6%)
met name op amoxicilline.

Boonk en Van Ketel^{11,12} onderzochten in vergelijkbare
studies de frequentie van penicillinesensitisatie bij patiën-
ten met chronische urticaria. In deze twee studies werden
positieve plakproeven in respectievelijk 6,9 en 7,1% van
de gevallen gevonden. Dit percentage is licht verhoogd
ten opzichte van wat in deze studie gevonden is (4,0%).
In beide studies van Boonk en Van Ketel testten zowel
amoxicilline als ampicilline het meest frequent positief.
Deze bevindingen zijn niet alleen consistent met deze
studie, maar ook met de internationale literatuur.²²⁻²⁴

De rol van plakproeven voor het aantonen van een type I
(‘immediate’ type) allergische immuunreactie is contro-
versieel, aangezien plakproeven primair gedaan worden

om een type IV (‘delayed’ (vertraagd) type) immuun-
reactie aan te tonen.

In 1975 waren het Gell en Coombs²⁵ die vier typen immu-
nopathologische reacties classificeerden, welke allemaal
beschreven zijn bij penicilline.¹⁹ Echter het was Levine²⁶
die deze allergische reacties al geclassificeerd had als
'acuut', 'versneld' en 'vertraagd', gerelateerd aan het tijds-
interval tussen toediening van de medicatie en het ont-
staan van de reactie. In het algemeen worden deze reacties
onderverdeeld in acute of niet-acute reacties.²⁷

Naast een maculopapulaire uitslag, zijn urticaria en angio-
oedeem de meest voorkomende niet-acute reacties op
penicilline.^{5,19}

Het is uitvoerig beschreven dat plakproeven voor reac-
ties van het vertraagde type, als urticaria, een nuttig
hulpmiddel zijn ter evaluatie van niet-acute reacties op
penicilline.^{24,27}

Gegeneraliseerde urticaria geïnduceerd door topicaal
contact met penicilline is herhaaldelijk beschreven (met
name bij patiënten werkzaam in de medische sector).^{28,29}

Intracutane testen met PPL en BP waren positief in
95/350 (27,1%) van de gevallen. BP gaf de meest fre-
quente positieve reactie (22,6%). Op het moment van
schrijven hebben we geen plausibele verklaring voor het
verschil tussen BP en PPL. Verwacht zou worden dat PPL
(de ‘major determinant’) frequenter positief zou zijn dan
BP. Een hypothese is dat bij de sensitisatie inderdaad
PPL de oorzaak is, terwijl bij het uitlokken van de aller-
gische reacties, bijvoorbeeld door resten van penicilline
in melk of andere zuivelproducten andere metabolieten
van penicilline zoals de ‘minor determinant’ BP de ver-
oorzaker is.

De frequentie van ‘immediate’ type allergische reacties
op penicilline is in deze studie evident hoger dan de
frequentie in de algemene populatie, die in de regel 0,7-
8% bedraagt.^{18,19}

Het percentage gevonden in deze studie van 27,1% is
in overeenstemming met dat in vergelijkbare studies
van Boonk en Van Ketel^{11,12,17} en Poljacki⁷.

Boonk en Van Ketel hebben percentages gevonden
variërend van 21,5 tot 24%. Poljacki beschreef een per-
centage van penicillinesensitisatie van 34%.

Alhoewel de exacte rol van een penicillineovergevoelig-
heid bij patiënten met chronische urticaria onbekend is,
is het hoogst interessant dat bij zes van de tien patiënten
(60%) met tevens een anamnestic positieve klinische
allergie voor penicilline, het dieet van biologische voe-
dingswaren een goede tot uitstekende verbetering van

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Penicillineallergie lijkt geassocieerd met chronische urticaria.
2. Het verdient aanbeveling om patiënten met chronische urticaria zowel epicutaan als intracutaan te testen voor een penicillinesensitisatie.
3. Het volgen van een biologisch dieet leidt in circa 60% van de gevallen tot verbetering van de huidklachten.

de klachten gaf. In de studies van Boonk en Van Ketel^{11,12,17} werden percentages gevonden variërend van 50 tot 57%. Indien de patiënten die positief reageerden op het dieet, het dieet minder strikt volgden of zelfs staakten, recidiveerde de urticaria in 100% van de gevallen. Alhoewel dit niet bewijzend is voor een inducerende rol, is het wel terdege suggestief. Een verklarende hypothese voor het effect van een biologisch dieet op chronische urticaria is dat er in de veehouderij frequent penicilline wordt gebruikt, waarvan bekend is dat deze residuen kan achterlaten in de eindproducten.^{20,21} Voor biologische voedingswaren geldt dit echter niet.

Alhoewel er preventieve maatregelen genomen worden zoals het invoeren van 'maximal residue levels' (MRL's),^{20,30,31} is het al sinds het midden van de jaren vijftig van de vorige eeuw bekend dat penicillineresiduen in onder andere melk urticaria en angio-oedeem kunnen veroorzaken.^{21,32-35}

Conclusie

Chronische urticaria is een veelvoorkomende aandoening met een grotendeels onbekende etiologie. Herhaaldelijk is in deze patiëntengroep een hoge frequentie van penicillinesensitisatie gevonden. Tevens is gebleken dat bij patiënten met een klinisch relevante penicillineallergie het volgen van een biologisch dieet in 60% van de gevallen leidt tot verbetering van de klachten. Dit suggereert een inducerende rol van penicilline in het veroorzaken en onderhouden van (chronische) urticaria.

Referenties

1. Kobza-Black A, Champion, RH. Urticaria. In: Champion, RH, Burton JL, Breathnach SM, et al., eds. *Textbook of Dermatology* (hoofdstuk 47). 6th ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.
2. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, et al. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588-97.
3. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332:1767-72.
4. Kaplan AP. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346:175-9.

5. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, et al. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987;107:204-5.
6. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:465-74.
7. Poljacki M, Jovanovic M, Duran V, et al. Chronic urticaria caused by penicillin. Results of monitoring cases of acute penicillin urticaria which developed into chronic urticaria. *Med Pregl* 1995;48:108-10.
8. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997;136:197-201.
9. Champion RH. Urticaria: then and now. *Br J Dermatol* 1988;119:427-36.
10. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, et al. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:954-8.
11. Boonk WJ, Ketel WG van. Chronic urticaria, penicillin allergy and dairy products in the diet. *Ned Tijdschr Geneesk* 1980;124:1771-3.
12. Boonk WJ, Ketel WG van. Skin testing in chronic urticaria. *Dermatologica* 1981;163:151-9.
13. Liutu M, Kalimo K, Uksila J, et al. Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Derm* 1998;37:515-19.
14. Ferrer M, Kinét J, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-FcεR1a (α-subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:672-6.
15. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:645-57.
16. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599-604.
17. Boonk WJ, Ketel WG van. The role of penicillin in the pathogenesis of chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1982;106:183-90.
18. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, et al. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:171-80.
19. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clinical Allergy* 1988;18:515-40.
20. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/

GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316-20.

21. Fregert S. *Manual of contact dermatitis. On behalf of the International Contact Dermatitis Research Group and the North American Contact Dermatitis Group. Copenhagen: Munksgaard Publishers. Manual of Contact Dermatitis, 1981/2nd edition.*

22. Ketel WG van. Patch testing in penicillin allergy. *Contact Dermatitis* 1975;1:253-4.

23. Terrados S, Blanca M, Garcia J, et al. Nonimmediate reactions to betalactams: prevalence and the role of the different penicillins. *Allergy* 1995;50:563-7.

24. Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, et al. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186-90.

25. Gell PGH, Coombs RRA. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, Hachman PJ, eds. *Clinical aspects of immunology* (pp. 761-81). Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.

26. Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Eng J Med* 1966;275:1115-25.

27. Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. Diagnosis of non-immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;9:1153-60.

28. Rudzki E, Rebandel P. Occupational contact urticaria from penicillin. *Contact Dermatitis* 1985;13:192.

29. Conde-Salazar L, Guimaraens D, González MA, et al. Occupational allergic contact urticaria from amoxicillin. *Contact Dermatitis* 2001;45:109.

30. *Compendium of Methods of Analysis Identified as Suitable to Support Codex MRLs. Developed by the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods* 2006.

31. *Nota Diergeenmiddelen. Uitgave van het ministerie van landbouw, natuur en voedselkwaliteit, directie voedsel, dier en consument, oktober 2009. Hoofdstuk 9: Residuen in voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong.*

32. Dewdney JM, Maes L, Raynaud P, et al. Risk assessment of antibiotic residues of β -lactams and macrolides in food products with regard to their immune-allergic potential. *Food Chem Toxicol* 1991;29:477-83.

33. Vickers HR. Dermatological hazards of the presence of penicillin in milk. *Proc R Soc Med* 1964;57:1091-92.

34. Ormerod AD, Reid TMS, Main RA. Penicillin in milk – its importance in urticaria. *Clin Allergy* 1987;17:229-34.

35. Siegel BB. Hidden contacts with penicillin. *Bull World Health Organ* 1959;21:703-13.

Ontvangen 30 oktober 2012, geaccepteerd 4 februari 2013.