

Voor de dagelijkse praktijk van de kinderarts – zijn huidtesten nog nodig bij een verdenking op penicillineallergie?

For daily pediatric practice – are skin tests still necessary in children suspected of a penicillin allergy?

A.A. Lemij¹, L.N. van Veen², dr. H. de Groot³

SAMENVATTING

Bij veel kinderen is er sprake van een verdenking op een penicillineallergie, terwijl slechts een klein percentage daadwerkelijk een type I-IgE-gemedieerde allergie heeft. Door de relatief lage prevalentie hiervan en het veelvuldige gebruik van penicillines is het van belang om een verdenking op een dergelijke allergie al op jonge leeftijd vast te stellen of uit te sluiten. De huidige diagnostiek voor kinderen is gebaseerd op richtlijnen voor volwassenen, waarbij bij een verdenking op een allergische reactie eerst een intracutane huidtest wordt verricht, gevolgd door een open provocatie. Intracutane huidtesten hebben echter bij een type IV-gemedieerde dermale bijwerking een lage diagnostische waarde en zijn bovendien pijnlijk, waardoor deze eerste stap bij kinderen door sommige artsen wordt overgeslagen. In dit onderzoek is geëvalueerd wat de meerwaarde is van deze huidtesten bij kinderen met een verdenking op penicillineallergie. In het Centrum voor Kind en Allergie van het Reinier de Graaf Gasthuis te Delft werd geen meerwaarde gevonden voor een huidpriktest en/of intracutane huidtest bij een verdenking op een niet-acute allergische reactie door penicilline. Er kan dus voortaan direct een open provocatie met penicilline plaatsvinden om het stempel penicillineallergie te ontkrachten. Bij een verdenking op een ernstige type I-IgE-gemedieerde allergische reactie wordt echter wel aangeraden om allereerst huidpriktesten te verrichten en indien negatief door te gaan met intracutane huidtesten.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2018;18:159-164)

SUMMARY

A suspected allergy to penicillin is relatively common in many children, while only a small percentage actually has a type I, IgE-mediated allergy. Due to the relatively low prevalence and the multiple use of penicillin, it is of great importance to confirm or exclude such an allergy at a young age. The management of children with a suspicion of penicillin allergy has been based on guidelines for adults. Thus, in case of a suspected non-acute type IV-mediated reaction, intracutaneous tests are performed prior to a drug challenge test. Since intracutaneous tests are painful and have a low diagnostic value in dermal side effects, some doctors leave this first step out in children. This study evaluated the benefit of these skin tests in children with a sus-

¹coassistent kindergeneeskunde, afdeling Kindergeneeskunde, Delfts Allergie Centrum, Reinier de Graaf Gasthuis, ²kinderarts-allergoloog, afdeling Kindergeneeskunde, Delfts Allergie Centrum, Reinier de Graaf Gasthuis, ³internist-allergoloog, afdeling Allergologie, Delfts Allergie Centrum, Reinier de Graaf Gasthuis.

Correspondentie graag richten aan: dr. H. de Groot, internist-allergoloog, Reinier de Graaf Gasthuis, Postbus 5011, 2600 GA Delft, tel.: (015) 260 4783, e-mailadres: h.degroot@rdgg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. **Financiële ondersteuning:** geen gemeld.

Trefwoorden: huidtest, kinderen, open provocatie, penicillineallergie.

Keywords: challenge test, children, penicillin allergy, skin test.

pected penicillin allergy. The results also show no added value of skin prick tests and/or intracutaneous tests in case of a suspected non-acute type IV allergic reaction to penicillin. Therefore, a challenge test can be performed to rule out an allergic reaction and to get rid of the penicillin allergy label. However, in case of a suspected severe type I allergic reaction, it is still recommended to perform skin prick tests and if negative intracutaneous skin tests.

INLEIDING

Penicillines zijn wereldwijd de meest voorgeschreven antibiotica en worden bij veel verschillende infecties ingezet. Penicillines behoren tot de β -lactamantibiotica. Er bestaat voor deze middelen op oudere leeftijd vaak een verdenking op een allergie, terwijl het slechts bij een klein percentage patiënten daadwerkelijk een type I-IgE-gemedieerde allergie betreft.¹ Bij deze laatste vorm, met een prevalentie van slechts 0,01-0,3%, kunnen binnen enkele minuten tot een uur na inname van het antibioticum urticaria, angio-oedeem, dyspneu en een anafylactische shock ontstaan.² De prevalentie van alle typen allergische reacties op penicilline samen wordt geschat op 0,7-8,0%. De meest voorkomende allergische reactie op een antibioticum is een niet-acute, type IV-reactie (T-lymfocyten-gemedieerd), waarbij vaak in de loop van de behandeling roodheid, jeuk en een maculopapuleus exantheem ontstaat. Type II- en type III-allergische reacties op penicillines zijn zeer zeldzaam.

Over allergische reacties op penicillines bij kinderen is weinig bekend. Kinderen ondergaan jaarlijks vaak meerdere infecties die veelal gepaard gaan met huidreacties. Ongeveer 1-5% van de kinderen heeft ten tijde van penicillinegebruik huiduitslag.³ Een dergelijke huidreactie wordt echter meestal niet veroorzaakt door een penicillineallergie, maar door een onderliggende virale infectie, zoals het cytomegalovirus en epstein-barrvirus.^{4,5} Daarom is het onderscheid tussen een 'echte' allergische reactie en een viraal-geïnduceerde huiduitslag soms moeilijk te maken. Veel ouders en artsen concluderen vervolgens dat het kind een allergie heeft voor het gebruikte antibioticum zonder dit verder uit te laten zoeken, waardoor het stempel penicillineallergie vaak jarenlang onterecht in het dossier wordt vermeld.⁶ Uit een recente studie van een groep van 100 kinderen met een verdenking op een penicillineallergie in verband met eerdere, milde (voornamelijk huid-) symptomen werd bij niemand een daadwerkelijke IgE-gemedieerde penicillineallergie gevonden.⁷ Verder werd in een recente meta-analyse bij 1.822 kinderen met een verdenking op penicillineallergie bij slechts 1,98% een daadwerkelijke penicillineallergie beschreven, versus 7,78% bij

1.511 volwassenen.⁸ Door de relatief lage prevalentie en het veelvuldige gebruik van penicillines, is het van groot belang om een dergelijke 'allergie' al op jonge leeftijd aan te tonen, dan wel uit te sluiten.

Het doel van allergologisch onderzoek naar penicillineallergie is dan ook:

1. voorkomen dat er bij een vastgestelde IgE-gemedieerde allergie opnieuw een ernstige reactie ontstaat als dit middel opnieuw wordt toegediend;
2. voorkomen dat er ten onrechte andere antibiotica worden voorgeschreven voor de bestrijding van een infectie terwijl er geen penicillineallergie aanwezig is.

De huidige diagnostiek voor allergische reacties bij kinderen is gebaseerd op richtlijnen voor volwassenen.^{9,10} Indien er anamnestic sprake is van een mogelijk levensbedreigende type I-allergische reactie voor penicilline wordt er stapsgewijs begonnen met serologisch (IgE-, CAP-)onderzoek, gevolgd door plakproeven, huidpriktesten, intracutane testen en uiteindelijk een open provocatie. Indien een van de testen positief blijkt, wordt niet verder gegaan naar de volgende stap.¹¹ De huidtesten worden verricht met de belangrijkste allergene determinanten van penicilline. Deze determinanten zijn penicilloyl-poly-L-lysine (PPL, 'major determinant'), waarin de β -lactamring is gepolymeriseerd met lysine op de wijze zoals penicilline aan lichaamseiwitten bindt, en het 'minor determinant mixture' (MDM), een mengsel van metaboliëten dat in het lichaam op een andere wijze ontstaat. Klinisch blijken deze metaboliëten relevant, omdat bij de meeste anafylactische, IgE-gemedieerde reacties een positieve huidtest op het MDM gevonden wordt. Serologisch onderzoek heeft een hoge specificiteit en een lage sensitiviteit, maar is niet beschikbaar voor MDM.^{9,12} Bij een verdenking op een minder ernstige type I-allergische reactie wordt direct een huidpriktest gedaan met PPL en MDM, gevolgd door een intracutane test met achtereenvolgens de concentraties 1/100, 1/10 en 1/1. Wederom worden de huidtesten, indien deze negatief zijn, gevolgd door een open provocatie. De huidpriktest is simpel, goedkoop, snel en heeft een hoge specificiteit.¹³ Uit een onderzoek met 6.739 patiënten met anamnestic een allergie voor penicilline en een negatieve huidtest met PPL en

TABEL 1. Klachten na penicillinegebruik en resultaten van aanvullende allergietesten.

	Aantal patiënten
Geslacht	10 ♀ / 15 ♂
Reactie (anamnestisch)	
anafylaxie	0
urticaria	10
angio-oedeem	6
dyspneu	2
jeuk	8
huiduitslag	14
algehele malaise	3
Aanvullend onderzoek	
Huidpriktesten	
<i>positief</i>	0
<i>negatief</i>	16
Intracutane huidtesten	
<i>positief</i>	0
<i>negatief</i>	6
IgE-test	
<i>positief</i>	0
<i>negatief</i>	2

MDM reageerden 101 patiënten (1,5%) bij toediening van penicilline met een IgE-gemedieerde reactie. Hiervan ontwikkelden 43 patiënten een vertraagde reactie.¹⁴ Intracutane huidtesten hebben voor IgE-gemedieerde reacties een hogere sensitiviteit dan huidpriktesten.¹⁵

Bij een anamnestiche verdenking op een niet-acute, type IV-allergische reactie worden eveneens vaak intracutane huidtesten verricht; indien negatief worden deze gevolgd door een open of dubbelblinde provocatie. De intracutane huidtest heeft echter bij niet-acute reacties een lagere diagnostische waarde, waarbij de provocatie de gouden standaard blijft.^{11,13,16} Bovendien is de intracutane huidtest pijnlijk, waardoor sommige artsen besluiten om bij kinderen deze stap over te slaan en direct over te gaan op de open provocatie. Ondanks goede resultaten wordt een intracutane huidtest vaak nog toegepast bij kinderen uit angst voor een hevige reactie tijdens de open provocatie.^{4,17-20}

In het Centrum voor Kind en Allergie van het Reinier de

Graaf Gasthuis vinden de provocaties plaats in Delft op de dagbehandeling van de kinderafdeling, waarbij stapsgewijs een hogere dosering penicilline wordt toegediend. De uitvoering en bewaking worden uitgevoerd door een kinderverpleegkundige die ervaring heeft in allergenprovocaties. Gedurende de provocatie is altijd een kinderarts of allergoloog beschikbaar. Contra-indicaties voor een provocatie zijn een doorgemaakte ernstige allergische reactie (zoals gegeneraliseerde urticaria, angio-oedeem, astma en anafylactische shock), doorgemaakte ernstige bijwerking (zoals hepatitis, hemolytische anemie en toxische epidermolysis), een reeds vastgestelde IgE-gemedieerde allergie voor penicilline, ernstig of instabiel astma, slechte coöperatie van de patiënt, slechte algemene conditie van de patiënt, een intercurrente infectie of actief eczeem/astma/hooikoorts en gebruik van bètablokkers of ACE-remmers. Voor de provocatie dienen orale innamen van corticosteroiden en antihistaminica gestaakt te worden, respectievelijk 7 en 3 dagen voor de provocatie. Noodmedicatie (antihistaminica, corticosteroiden, adrenaline, salbutamol) dient in de juiste dosering, berekend naar gewicht, op de verpleegafdeling gereed te liggen.^{9,10}

Na een negatieve provocatie worden adviezen meegegeven en wordt het stempel penicillineallergie uit het medisch dossier verwijderd. Bij verdenking op een type IV-allergische reactie voor het medicament kan overwogen worden om thuis een verlengde provocatie uit te voeren door, na de klinische provocatie, gedurende 3 dagen een therapeutische dosering van het medicament door te geven.^{9,10}

ERVARINGEN MET ONZE PATIËNTEN

Op de dagbehandeling hebben we 25 orale open provocaties met amoxicilline verricht (zie *Tabel 1* voor details). De gemiddelde leeftijd ten tijde van de provocatie was 7,7 jaar (range 1-17 jaar). De meeste reacties hadden plaatsgevonden voor het vierde levensjaar en de reacties waren destijds in de meeste gevallen ontstaan na 2 tot 4 dagen antibioticumgebruik. In alle gevallen leidde de reactie tot het direct stoppen van de toediening en de notitie 'penicillineallergie' in de medische status. De klachten waren meestal dermaal (vlekken, jeuk, urticaria). In enkele gevallen konden de ouders zich iets herinneren van algehele malaise en/of kortademigheid.

Om late reacties in kaart te brengen, vond na een week telefonisch contact plaats. Bij de provocatie kregen 3 kinderen een milde dermale reactie: jeuk en vlekken zonder urticaria. Bij de overige 22 kinderen traden geen reacties op. Bij deze kinderen werd de aantekening 'penicillineallergie' uit de medische status geschrapt. De 3 opvallende casus worden hieronder verder toegelicht (zie *Tabel 2* op pagina 162).

TABEL 2. Casuïstiek van 3 kinderen met een reactie tijdens provocatie.

	Leeftijd (jaren)	Geslacht	Antibioticum	Opgetreden klachten	Symptomen	Huidpriktest	Intracutane huidtest	IgE-test	Uitkomst provocatie
Casus A	11	man	amoxicilline	binnen enkele uren na eerste gift	urticaria, jeuk, problemen met hoorbare ademhaling	niet verricht	PPL, MDM, amoxicilline: negatief	niet verricht	late, milde huidreactie met jeukende bulten
Casus B	11	man	amoxicilline	begin van de kuur	rode huiduitslag	PPL, MDM: negatief	niet verricht	niet verricht	bij een dosis van 100 mg bij herhaling subjectieve klachten (jeuk en misselijkheid)
Casus C	8	vrouw	amoxicilline	1 dag na stoppen met kuur van 7 dagen	urticaria en algehele malaise	PPL, MDM, amoxicilline: negatief	niet verricht	niet verricht	uur na laatste dosis licht huidverschijnsel en iets vermoeid, dag erop jeukende dermatose

PPL= penicilloyl-poly-L-lysine, MDM= 'minor determinant mixture'.

CASUS A

Een 11-jarige jongen heeft in juli 2015 een allergische reactie gehad na het gebruik van een amoxicillinekuur in verband met een luchtweginfectie. Binnen enkele uren na de eerste gift kreeg hij een flinke huidreactie met grote jeukende, verheven bulten met daarbij moeite met ademen en een hoorbare ademhaling. Zijn ouders vertellen dat hij als zuigeling ook een amoxicillinekuur heeft gebruikt, waarna hij kort na de eerste gift rode verheven bulten kreeg met jeuk. De intracutane huidtest is negatief. De open provocatie veroorzaakt een late, milde huidreactie, ontstaan 4 uur na de laatste gift, met jeukende bultjes, zonder kortademigheid of overige allergologische verschijnselen. De patiënt is gewoon naar school gegaan en is verder niet ziek geweest. De dermale verschijnselen hielden nog een dag aan.

Advies na provocatie: er is geen absolute contra-indicatie voor penicillines gezien de negatieve IgE-testen, met slechts een late huidreactie bij provocatie. De patiënt werd geadviseerd in de toekomst bij voorkeur toch als eerste te kiezen voor een alternatief antibioticum. Indien absoluut geïndiceerd zou amoxicilline gegeven kunnen worden onder een scherm van antihistaminica.

CASUS B

Een 11-jarige jongen heeft 8 jaar geleden rode huiduitslag gehad bij het begin van een amoxicillinekuur. Hij had hierbij geen overige klachten. Het was niet meer bekend op wel-

ke dag precies en na hoeveel tijd na inname de klachten begonnen. Er werd gestopt met de kuur en de klachten zijn toen spontaan weer verdwenen. Hij heeft op 1-jarige leeftijd een amoxicillinekuur gehad in verband met een pneumonie, waarbij hij zonder klachten de kuur heeft afgemaakt. Bij de open provocatie was bij herhaling van de dosis van 100 mg amoxicilline herhaaldelijk sprake van subjectieve klachten, namelijk misselijkheid en gegeneraliseerde jeuk die binnen 30 minuten na elke gift ontstonden.

Advies na provocatie: er is sprake van een contra-indicatie voor het gebruik van penicilline in de toekomst. De patiënt werd geadviseerd om deze bij zijn huisarts, apotheek en eventuele ziekenhuisbezoeken in de toekomst te vermelden. Dit advies werd overigens gegeven in verband met de vastgestelde bij herhaling optredende bijwerking op een lage dosis amoxicilline, niet op basis van een IgE-gemedieerde allergie voor penicilline.

CASUS C

Een 8-jarig meisje heeft urticaria en algehele malaise 1 dag na het stoppen van een amoxicillinekuur. Bij de open provocatie heeft zij, een uur na de laatste dosis (550 mg), lichte huidverschijnselen met wat klachten van vermoeidheid. Het ging om zeer discrete rode vlekjes die niet jeukten, met name op de handen. Urticaria, papels en angio-oedeem waren niet te zien.

De patiënt heeft geen andere allergische verschijnselen. De dag erop ontwikkelt ze een jeukende dermatose (fijn-vlekkig,

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** De prevalentie van (IgE-gemedieerde) penicillineallergie is bijzonder laag. Huiduitslag door onderliggende infecties wordt nogal eens ten onrechte aangeduid als penicillineallergie.
- 2** Meestal betreft een allergische reactie een type IV-allergische reactie die mild verloopt met voornamelijk cutane verschijnselen.
- 3** Intracutane huidtesten hebben een lage diagnostische meerwaarde en zijn pijnlijk: ze hebben geen toegevoegde waarde bij kinderen voor het detecteren van een type IV-gemedieerde reactie.
- 4** Bij een verdenking op een type I-IgE-gemedieerde allergie zijn huidtesten wel geïndiceerd om eventuele ernstige allergische reacties bij de provocatie te voorkomen.
- 5** Open provocatietesten kunnen ingezet worden om penicillineallergie te bevestigen of uit te sluiten. Deze testen dienen onder gecontroleerde omstandigheden plaats te vinden, gezien het (zeer kleine) risico op anafylaxie.

niet verheven, geen urticaria), echter, veel minder dan tijdens de eerdere kuur. Alle klachten zijn spontaan weer verdwenen. Advies na provocatie: er is geen sprake van een IgE-gemedieerde allergie voor amoxicilline, toch is er wel een dermale bijwerking bevestigd met provocatie. De patiënt werd daartoe geïnformeerd dat er sprake is van een relatieve contra-indicatie voor penicillines; indien een kuur toch geïndiceerd blijkt, kan deze, eventueel met antihistamine erbij, gegeven worden.

CONCLUSIE

Recent onderzoek suggereert de mogelijkheid om bij een verdenking op een niet-acute, type IV-allergische reactie direct een open provocatie te verrichten, waarbij de standaard intracutane huidtest, die vaak nog wordt verricht, achterwege kan worden gelaten. In overeenstemming met voorgaand onderzoek wordt in het Centrum voor Kind en Allergie van het Reinier de Graaf Gasthuis te Delft bij een groep van 1-17-jarigen geen aanwijzing gevonden voor een toegevoegde waarde van een intracutane huidtest bij het aantonen of uitsluiten van een allergische reactie voor penicilline. Het is echter wel van belang dat deze open provocatie gebeurt in een veilige setting onder toezicht van goed getraind personeel. Bij een anamnestiche verdenking op een ernstige, IgE-gemedieerde allergie voor penicilline, wordt wel aangeraden om allereerst serologisch onderzoek en/of plakproeven, huidpriktesten en intracutane testen te verrichten. Indien deze negatief zijn, kunnen ze worden gevolgd door een provocatie.

REFERENTIES

1. Seitz CS, Bröcker EB, Trautmann A. Diagnosis of drug hypersensitivity in children and adolescents: discrepancy between physician-based assessment and results of testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:405-10.
2. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988;18:515-40.
3. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2015;45:300-27.
4. Caubet JC, Frossard C, Fellay B, et al. Skin tests and in vitro allergy tests have a poor diagnostic value for benign skin rashes due to β -lactams in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:80-2.
5. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, et al. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218-22.
6. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016;71:149-61.
7. Vyles D, Adams J, Chiu A, et al. Allergy testing in children with low-risk penicillin allergy symptoms. *Pediatrics* 2017;140.
8. Harandian F, Pham D, Ben-Shoshan M. Positive penicillin allergy testing results: a systematic review and meta-analysis of papers published from 2010 through 2015. *Postgrad Med* 2016;128:557-62.
9. Duijvestijn YCM. Vlekjes tijdens of na geneesmiddelengebruik. *Praktische Pediatrie* 2013.
10. Mulder M, De Vries E. Geneesmiddelenallergie. In: *Werkboek Kinderallergologie*. Amsterdam: VU University Press;2014:152-160.
11. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:411-8.
12. De Groot H, Mulder WM. Richtlijn penicillineallergie. *Ned Tijdschr Allergie &*

Astma 2003;5:219-23.

13. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.

14. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 2001;285:2498-505.

15. Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.

16. Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009;64:229-33.

17. Moral L, Caubet JC. Oral challenge without skin tests in children with non-severe beta-lactam hypersensitivity: Time to change the paradigm? *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:724-7.

18. Chambel M, Martins P, Silva I, et al. Drug provocation tests to betalactam antibiotics: experience in a paediatric setting. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38:300-6.

19. Vezir E, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, et al. Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:50-4.

20. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children - our 10-year experience in allergy work-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:533-8.

ONTVANGEN 21 JUNI 2018, GEACCEPTEERD 24 SEPTEMBER 2018.