

Tot een vijfde deel van patiënten met zelfgerapporteerde bètalactamallergie heeft een niet-allergische bijwerking

Up to one fifth of patients with self-reported bètalactam allergy has a non-allergic side effect

drs. M. van Maaren^{1,2}, N. Koot³, dr. N. de Jong^{1,4}, dr. P. van Daele^{1,2}, prof. dr. R. Gerth van Wijk^{1,5}

SAMENVATTING

Doel: Het bepalen van de prevalentie van zelfgerapporteerde bètalactamallergie onder patiënten die de polikliniek Interne Geneeskunde bezoeken. Vervolgens het bepalen of de veronderstelde bètalactamallergieën verder te classificeren zijn op basis van informatie die is verkregen met een vragenlijst over de allergische reactie. **Opzet:** Observationale studie. **Method:** 1.001 patiënten die de polikliniek Interne Geneeskunde bezochten, werden gevraagd of zij een antibiotica vermeden vanwege een antibiotica-overgevoeligheid. Indien zij dat bevestigden werden hen gevraagd een vragenlijst in te vullen met vragen over de aard en tijdsbeloop van de allergie. Op basis van de informatie werden alleen de patiënten met een zelfgerapporteerde bètalactamallergie ingedeeld in 3 groepen: patiënten met alleen symptomen van huid en/of slijmvliezen of in combinatie met andere klachten werden ingedeeld in de categorie 'allergie', patiënten met alleen gastro-intestinale klach-

ten in de categorie 'bijwerking' en de overige patiënten in de categorie 'niet classificeerbaar'. **Resultaten:** De zelfgerapporteerde prevalentie van bètalactamallergie was 8,6% (86/1.001). Hierbij hadden 60/86 patiënten reacties die konden duiden op een allergie, 14/60 kregen reacties die konden duiden op bijwerkingen en 12/86 reacties die niet geclassificeerd konden worden. **Conclusie:** De prevalentie van een zelfgerapporteerde bètalactamallergie onder patiënten die de interne geneeskunde bezoeken is 8,6%. Met een vragenlijst die de patiënt zelf kan invullen wordt waardevolle informatie verkregen. Op basis van de informatie kan bijna een vijfde deel van het totaal aantal reacties geclassificeerd worden als niet-allergische bijwerking. Deze informatie is bovendien belangrijk bij verwijzing voor de allergie-expert om de patiënt te kunnen adviseren indien geen alternatieven meer voor handen zijn.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20:91-6)

SUMMARY

Objective: To determine the prevalence of self-reported beta lactam allergy amongst patients that visit the outpatient clinic of Internal Medicine. Furthermore, the objective was to assess whether it is

possible to categorize these reactions based on information derived from a short questionnaire about the allergic reaction. **Design:** Observational study. **Method:** Thousand-and-one patients that visited the outpatient clinic of internal medicine were asked

¹afdeling Klinische immunologie en Allergologie, ²internist-allergoloog-immunoloog, ³masterstudent Geneeskunde, ⁴assistent-professor, ⁵internist-allergoloog, allen Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan: dhr. drs. M. van Maaren, afdeling Klinische Immunologie en Allergologie, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 704 01 00, e-mail: m.vanmaaren@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: bètalactamallergie, geneesmiddelenallergievragenlijst, penicilline-allergie.

Keywords: bètalactam allergy, drug allergy questionnaire, penicillin allergy.

ONTVANGEN 26 JUNI 2019, GEACCEPTTEERD 4 NOVEMBER 2019.

if they avoid antibiotics because of an allergy to antibiotics. If they affirmed this question they were requested to complete a short questionnaire about the symptoms and time course of the allergic reaction. Based on information derived from this questionnaire, the patients with a self-reported beta lactam allergy were selected and categorized into 3 categories: patients with skin or mucosal symptoms only or in combination with other symptoms were assigned to the category 'possible allergy', patients with only gastro-intestinal symptoms to the category 'possible side effect' and the remaining patients to the category 'not classifiable'. **Results:** The prevalence of self-reported beta lactam allergy was 8.6%. 86/1001

of the reactions were categorized as possible 'allergic', 14/60 as possible 'side effect' and 12/86 of the reactions could not be classified. **Conclusion:** The prevalence of self-reported beta lactam allergy among patients that visited the outpatient clinics of internal medicine is 8.6%. Useful information can be derived from a questionnaire that patient can complete themselves. Based upon this information up to one fifth of the reactions can likely be labeled as a non-allergic side effect. Moreover, this information concerning the reactions is important for the allergy expert when consulted in a situation where there are no other alternatives available to advice the patient.

INLEIDING

Het is bekend uit eerdere studies dat veel patiënten melden dat ze een allergie hebben voor penicillines. In uitgevoerde studies bedroeg de prevalentie van geregistreerde penicilline-allergie onder patiënten uit de eerste lijn 2%.¹ Onder in ziekenhuis opgenomen patiënten varieert deze prevalentie van rond de 5% in Nederlandse en Deense academische ziekenhuizen tot maximaal 15% in 2 ziekenhuizen in de Verenigde Staten.²⁻⁵ Helaas ontbreekt informatie die aanleiding gaf tot de allergieregistratie vaak omdat patiënten zich de details niet weten te herinneren of omdat documentatie niet beschikbaar is. Dit komt mede doordat allergieregistratiesystemen geen mogelijkheid bieden om details over de reactie vast te leggen.^{1,3}

Zolang gelijkwaardige alternatieve antibiotica voor handen zijn, kan de patiënt nog adequaat behandeld worden, hoewel deze alternatieven vaak duurder zijn. Op het moment dat geen goede alternatieven beschikbaar zijn, wordt de patiënt niet optimaal behandeld of soms verwezen naar een allergie-expert, meestal een allergoloog of dermatoloog, om een veilig alternatief te identificeren.^{6,7} Verwijzen voor allergietesten kan zinvol zijn, zelfs als het verhaal mogelijk lijkt op een allergie. In de praktijk blijkt dat ook bij een verdachte anamnese allergietesten vaak negatief zijn en het middel weer vrij kan worden gegeven.^{8,9} Een veel gegeven verklaring in dergelijke situaties is dat de huiduitslag waarschijnlijk veroorzaakt is door de infectie en niet door het antibioticum wat ter behandeling van de infectie werd voorgeschreven. De allergie-expert heeft echter wel informatie nodig over de aard van de symptomen en het tijdsbeloop om te kunnen bepalen of, en zo ja welke, allergietesten zoals huidtesten en provocaties geïndiceerd zijn of juist gecontra-indiceerd. In registratiesystemen wordt vaak niet het verdachte medicijn geregistreerd,

maar de (sub)klasse waartoe dit medicijn behoort.¹ In het geval van een reactie op amoxicilline wordt bijvoorbeeld vaak allergie voor bètalactamantibiotica of penicillines geregistreerd. Dit is belangrijk gezien de kans op een kruisallergie vaak heel laag is bij een acute allergie voor amoxicilline en andere bètalactamsubklassen zoals de cefalosporines vaak veilig kunnen worden gebruikt.^{9,10,11} Bovendien zijn allergietesten met als doel een allergie te bevestigen of verwerpen alleen zinvol met het specifieke medicijn wat verdacht is. De uitkomst van een allergietest kan alleen goed geïnterpreteerd worden indien vooraf geschat kan worden hoe groot de kans op een allergie voor een specifiek geneesmiddel is.

DOEL

Het doel van de studie was het bepalen van de prevalentie van zelfgerapporteerde bètalactamallergie onder patiënten die de polikliniek Interne Geneeskunde van een academisch ziekenhuis bezochten. Het secundaire doel was om te bepalen of op basis van informatie over de reactie betreffende de allergie, verkregen door een vragenlijst die door de patiënt is ingevuld, nagegaan kan worden of de reactie past bij een allergie of bijwerking en hoe vaak de informatie onvoldoende is om de reactie te kunnen classificeren.

METHODE

ONDERZOEKSPOPULATIE

Patiënten, die in de periode 26 maart tot en met 11 juni 2018 de polikliniek Interne Geneeskunde bezochten van het Erasmus MC, werden gevraagd of zij als gevolg van een antibiotica-overgevoeligheid, antibiotica moesten vermijden. Deze vraag werd aan totaal 1.001 patiënten gesteld. Indien zij de vraag bevestigend beantwoordden werd hen vervolgens gevraagd of ze een vragenlijst willen invullen.

Vragenlijst antibiotica overgevoeligheid/allergie

Datum ____/____/____

- 1) Welk medicijn heeft de klachten waarschijnlijk veroorzaakt?
 Onbekend _____
- 2) Wanneer heeft deze reactie plaatsgevonden?
 Onbekend _____
- 3) Wat was de reden dat u dit medicijn innam of voorgeschreven kreeg? (aandoening onderzoek ingreep)
 Onbekend _____
- 4) Wat waren de klachten van de reactie op het medicijn? (bijvoorbeeld betreffende de huid, ademhaling, maag/darmstelsel, bloedsomloop etc.)
 Onbekend _____

- 5) Hoe snel ontstond de reactie na blootstelling van het medicijn?
 Onbekend _____
- 6) Hoe snel waren de klachten weer verdwenen?
 Onbekend _____
- 7) Wat was de behandeling van de reactie?
 Onbekend _____

- 8) Heeft u het medicijn na deze reactie nog een keer gekregen en gaf dit weer een reactie?
 Onbekend _____

- 9) Heeft u problemen ondervonden als gevolg van het feit dat u dit medicijn niet meer mag krijgen?
 Onbekend _____

- 10) Ondervindt u problemen met de huidige allergieregistratie bij uw (huis)arts?
 Onbekend _____

FIGUUR 1. Vragenlijst antibiotica-overgevoeligheid/allergie.

De vraag of patiënten een penicilline- of bètalactamovergevoeligheid hebben, werd niet gesteld omdat dan de kans zou bestaan dat patiënten onterecht nee zouden antwoorden, wanneer zij bijvoorbeeld niet weten dat amoxicilline een penicilline is.

GEGEVENSVERZAMELING

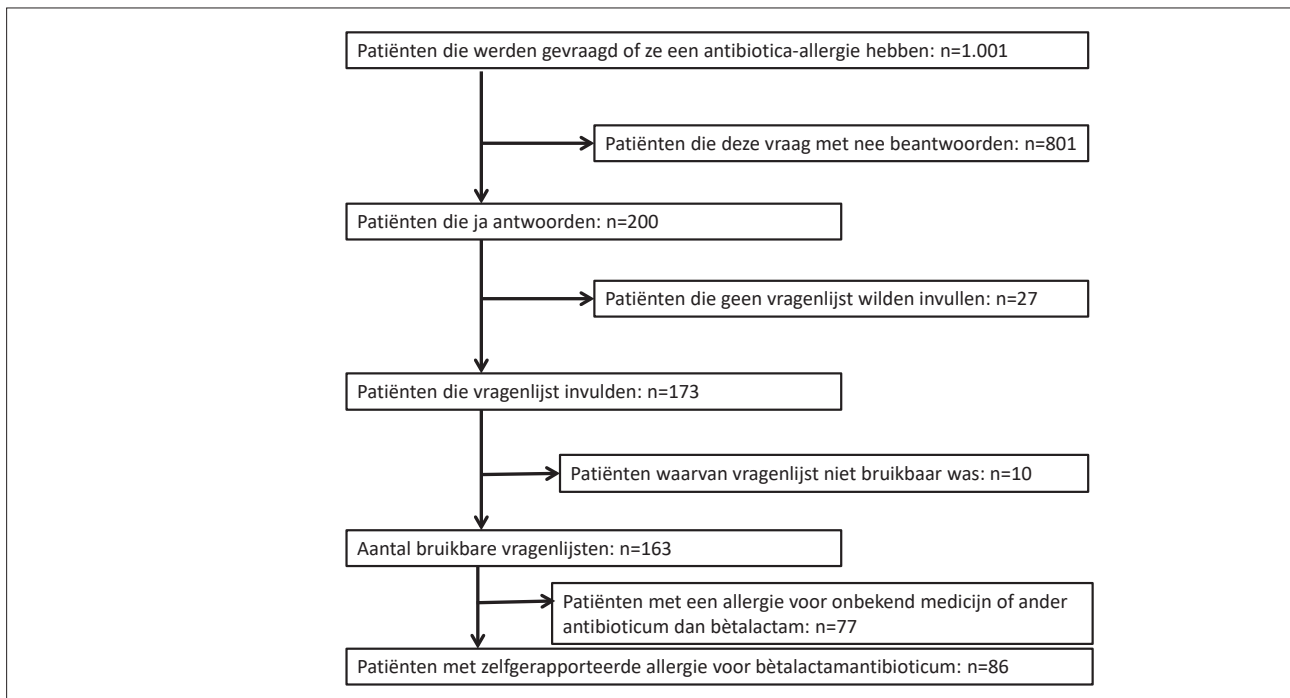
Aan de hand van een vragenlijst bestaande uit 10 open vragen werden de volgende gegevens verzameld (zie *Figuur 1*):

- voor welk medicijn de patiënt allergisch is;
- wat de reden van inname of toedienen van het antibioticum was;
- wanneer de allergische reactie heeft plaats gevonden;
- wat de aard van de symptomen was;
- hoe snel de symptomen ontstonden en weer voorbij waren;
- of de patiënt nadien het medicijn nogmaals heeft gekregen en of hij toen weer reageerde.

ANALYSE VAN DE GEGEVENS

Op basis van de informatie die verkregen werd met de vragenlijst, werden de patiënten ingedeeld in 3 categorieën. Twee artsen deelden de reacties onafhankelijk van elkaar in deze categorieën in. In de 6 gevallen dat de reacties verschillend werden geassocieerd werd overlegd en samen een gemeenschappelijk besluit genomen. De patiënten konden worden ingedeeld in de volgende 3 categorieën:

- Categorie 'allergie': in deze categorie werden patiënten ingedeeld die klachten vermeldden passend bij een huidreactie of zwellingen.
- Categorie 'bijwerking': in deze categorie werden patiënten ingedeeld die gastro-intestinale klachten of een schimmelinfectie vermeldden, en geen klachten van andere orgaansystemen.
- Categorie 'niet-classificeerbaar': in deze categorie werden patiënten ingedeeld waarbij de reactie niet verder te classificeren was op basis van de vermelde klachten en het tijdsbeloop.



FIGUUR 2. Aantal patiënten met zelfgerapporteerde bètalactamallergie.

Ook werd nagegaan of binnen de categorie ‘patiënten met verdenking op allergische overgevoeligheid’ verder onderscheid te maken viel tussen patiënten met verdenking op een acute en een late allergische reactie, en of de ernst van de reactie te bepalen was. In deze studie werd de reactie als acute allergische reactie ingedeeld indien vermeld werd dat de klachten binnen 6 uur na blootstelling optraden en binnen 24 uur weer over waren. Van een niet-acute of late allergische reactie is sprake als de klachten later dan 6 uur na inname optraden en meer dan 24 uur aanhielden. Er was sprake van een ernstige acute reactie als tegelijkertijd of kort na elkaar symptomen optraden afkomstig van 2 of meer van de volgende 4 orgaanstelsels: huid en slijmvliezen, bovenste en onderste luchtwegen, maag-darmstelsel, of circulatie. Bij patiënten die vermelden dat zij adrenaline kregen toegediend, werd de reactie ook beschouwd als ernstig. Van een ernstige, niet-acute allergische reactie was sprake wanneer naast een huidreactie bepaalde alarmsymptomen (‘danger signs’) aanwezig waren. Alarmsymptomen zijn bepaalde afwijkingen die worden gevonden bij lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek. Voorbeelden van alarmsymptomen zijn blaren, hepatosplenomegalie, hoge koorts, proteïnurie, eosinofilie, en verhoogde transaminasen. Omdat met een vragenlijst geen details verkregen kunnen worden over de aanwezigheid van deze alarmsymptomen, werden reacties van patiënten die in het ziekenhuis werden opgenomen als gevolg van de reactie, beschouwd als ernstig.

RESULTATEN

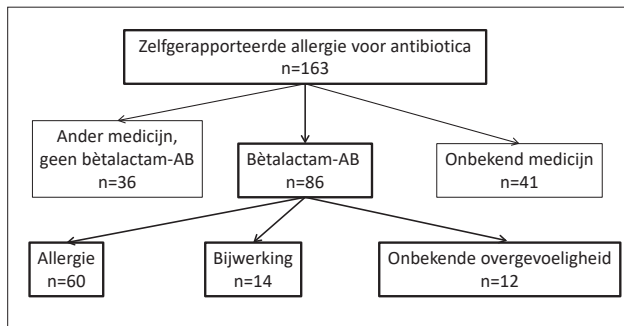
PREVALENTIE VAN BÈTALACTAMALLERGIE

Alle 1.001 patiënten die werden gevraagd of zij een antibiotica-allergie hadden, beantwoordde deze vraag, waarbij 200 patiënten bevestigend antwoorden. Deze 200 patiënten werden gevraagd een vragenlijst in te vullen betreffende de allergische reactie. De lijst werd ingevuld door 173 van de 200 patiënten. Tien van deze vragenlijsten waren onbruikbaar. Van de patiënten die de vragenlijst invulden, gaven 86 patiënten aan dat zij allergisch waren voor bètalactam-antibiotica, penicillines of 1 specifiek bètalactamantibioticum. Daarmee was de prevalentie van zelfgerapporteerde bètalactamallergie 8,6% (86/1.001). De overige 77 patiënten gaven aan een allergie te hebben voor een ander medicijn dan bètalactamantibioticum (n=36) of een onbekend medicijn (n=41) (zie *Figuur 2*). Zesentwintig van de 86 patiënten meldde een penicilline- of bètalactamallergie en 1 patiënt een niet nader gespecificeerde cefalosporine-allergie. Bij al deze patiënten was het exacte bètalactamantibioticum dat de klachten mogelijk veroorzaakte, niet bekend. De gemiddelde leeftijd van de 86 patiënten bedroeg 52,6 jaar en de man-vrouwverhouding was 14:72.

RESULTATEN VAN UITKOMST VRAGENLIJST

Op basis door de patiënt omschreven klachten werden de patiënten in de 3 categorieën ingedeeld (zie *Figuur 3*):

- In de categorie ‘allergie’ werden 60 van de 86 patiënten ingedeeld. Zij vermelden de volgende klachten: bultjes, vlekken, roodheid, uitslag, huiduitslag, zwelling, ‘huid



FIGUUR 3. Indeling van bètalactamallergie in allergische reacties en bijwerkingen.

AB=antibioticum

opzetten', bulten, rode blaasjes, langzaam dichtknijpen van de luchtwegen, 'shock', en 'anafylactische shock'.

- In de categorie 'bijwerking' werden 14 van de 86 patiënten ingedeeld. Zij vermelden de volgende klachten: 'maag-darmstelsel', misselijkheid, braken, overgeven, diarree, buikpijn, maagklachten, en schimmelinfectie.
- In de categorie 'niet classificeerbaar' werden de overige 12 patiënten ingedeeld. Zij vermelden de volgende klachten: jeuk, benauwdheid, 'huid' of 'ontstekingen'.

Bij slechts 3 patiënten kon op basis van het vermelde tijdsbeloop worden geconcludeerd dat zij mogelijk een acute allergische reactie hebben gehad en bij 1 patiënt dat hij een late allergische reactie heeft gehad. Bij 11/60 'allergische' patiënten kon worden geconcludeerd dat het een ernstige allergie betrof. Eén patiënt schreef op dat hij een 'anafylactische shock' heeft gehad. Deze reactie werd ook gerekend als ernstig hoewel het hier natuurlijk om een interpretatie gaat. Het overgrote deel van de patiënten konden de vragenlijst ter plekke zonder hulp invullen. Bij 13 patiënten werd gemeten hoeveel tijd zij nodig hadden om de vragenlijst in te vullen en die tijd was gemiddeld 4:48 minuten, variërend tussen de 1:35 en 12:44 minuten.

BESCHOUWING

De gevonden prevalentie van zelfgerapporteerde bètalactamallergie onder patiënten die de polikliniek Interne Geneeskunde van een academisch ziekenhuis bezochten was 8,6%. Deze prevalentie is hoger dan de 5%-prevalentie van penicilline-allergie die werd gevonden in een Deens en Nederlands academisch Ziekenhuis.^{2,3} Dit verschil kan mogelijk worden verklaard door het feit dat in die studies gekeken is naar de prevalentie van geregistreerde penicilline-allergie onder patiënten die het ziekenhuis bezochten, terwijl in deze studie werd gekeken naar de prevalentie van zelfgerapporteerde penicilline-allergie onder volwassenen die de polikliniek Interne Geneeskunde bezochten.

Het is waarschijnlijk dat niet alle zelfgerapporteerde penicilline-allergieën ook geregistreerd staan in het elektronische patiëntendossier. De prevalentie van penicilline-allergie onder patiënten die de internist bezoeken is daarnaast mogelijk hoger dan onder patiënten die andere specialisten bezoeken. Het is aannemelijk dat onder de groep die geen vragenlijst invulde (n=27), waarbij de vragenlijst niet bruikbaar was (n=10) en de groep met een allergie op een onbekend antibioticum (n = 41) ook een groot aantal op een penicilline hebben gereageerd, omdat penicillines tot de meest voorgeschreven antibiotica behoren. De prevalentie van bètalactamallergie kon daarmee maximaal 16,4% (164/1.001) zijn, in het geval dat al deze patiënten een bètalactamallergie hadden. We denken dan ook dat de gevonden prevalentie van 8,6% eerder een onderschatting is van de werkelijke prevalentie.

Bij 60 van de 86 patiënten met verdenking op een bètalactamallergie kon de reactie geïdentificeerd worden als 'allergisch' op basis van het feit dat zij klachten van huid of slijmvliezen hadden. Een acute allergie kan ook optreden zonder betrokkenheid van de slijmvliezen maar daarvan is in de regel pas sprake van bij klachten waarbij tenminste 2 andere orgaanstelsels betrokken zijn.⁹ Bij geen van de patiënten die de vragenlijst invulde was sprake van een dergelijke situatie. Bij 14 van de 86 patiënten kon de reactie redelijkerwijs geïdentificeerd worden als 'bijwerking'. Deze patiënten hadden alleen gastro-intestinale klachten of een schimmelinfectie. Gastro-intestinale klachten kunnen ook passen bij een acute allergie maar in de praktijk is een allergische oorzaak pas waarschijnlijk als deze klachten acuut en tegelijk optreden met klachten waarbij andere orgaanstelsels betrokken zijn.⁸ Als een patiënt gastro-intestinale klachten in combinatie met huidklachten vertoonde, werd die reactie als 'allergisch' geïdentificeerd. Bij slechts 4/86 patiënten met een verdenking op een bètalactamallergie kon verder onderscheid gemaakt worden tussen een acute en niet-acute allergie. In bijna alle gevallen was er onvoldoende informatie beschikbaar over de precieze aard van de huidreactie en het tijdsbeloop van de klachten of de vermelde klachten en het tijdsbeloop pasten niet bij elkaar. De vermelding van rode vlekken kan bijvoorbeeld zowel duiden op urticaria -wat past bij een acute allergie- als op maculopapuleus exantheem -wat past bij een niet-acute allergie-. Omdat vele reacties jaren geleden plaatsvonden konden patiënten zich niet meer herinneren hoe veel tijd er zat tussen inname van de antibiotica en het optreden van de klachten. Bovendien bleek de vraag over hoe snel de reactie optrad na blootstelling vaak niet goed beantwoord te zijn. Vaak werd geantwoord op de zoveelste

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De verwachting is dat met het vastleggen van informatie, kort nadat een mogelijke allergische reactie heeft plaatsgevonden, meer en nauwkeuriger informatie verkregen kan worden. Het verzamelen van deze gegevens kost tijd en de motivatie kan ontbreken indien er nog alternatieven voorhanden zijn. De meeste patiënten kunnen deze vragenlijst echter zelf invullen en het invullen neemt vaak weinig tijd in beslag.
- 2 Het op een gestructureerde wijze vastleggen van relevante informatie van een geneesmiddelenallergie heeft meerwaarde en is te realiseren in de dagelijkse praktijk.
- 3 Op dit moment wordt nagegaan of van de door in dit onderzoek gebruikte vragenlijst een aangepaste digitale vragenlijst kan worden gemaakt die kan worden geïmplementeerd in het elektronisch patiëntendossier. Hopelijk wordt het op die manier in de toekomst mogelijk om essentiële informatie over een geneesmiddelenovergevoeligheid vast te leggen.

dag na start in plaats zoveel uur na inname. Met een korte vragenlijst die door de arts of doktersassistent aan patiënten kan worden gegeven en daarna door de patiënt zelf in te vullen is, kan extra informatie verkregen worden over de allergie. Ook al is de deze informatie wat betreft aard en tijdsbeloop van klachten vaak niet compleet, toch kan op deze wijze al bij bijna een vijfde deel van de patiënten een allergie worden uitgesloten. Daarnaast helpt de informatie de allergie-expert bij het geven van een advies over welk alternatief gebruikt kan worden. Tenslotte is de informatie nuttig in geval van een verwijzing als er geen alternatief meer voor handen is om te beslissen of, en zo ja, welke huidtesten en provocaties nuttig en veilig zijn.

CONCLUSIE

De prevalentie van een zelfgerapporteerde bètalactamallergie op de afdeling Interne Geneeskunde bedroeg 8,6% (86/1.001). Met een korte vragenlijst die door de meeste patiënten zelf in te vullen is, kan snel bruikbare informatie verkregen worden over de reactie die aanleiding gaf tot de vermelding penicilline-allergie. Op basis van die informatie kon in deze studie bij 16% (14/86) van de patiënten een allergie worden uitgesloten.

REFERENTIES

1. Salden OA, et al. Diagnosis of allergy against bètalactams in primary care: prevalence and diagnostic criteria. *Fam Pract* 2015;32:257-62.
2. van Dijk SM, et al. The High Impact of Penicillin Allergy Registration in Hospitalized Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:926-31.
3. Borch JE, et al. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:357-62.
4. Lee CE, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000;160:2819-22.
5. Khasawneh FA, et al. The prevalence and reliability of self-reported penicillin allergy in a community hospital. *Int J Gen Med* 2013;6:905-9.
6. Shah NS, et al. Documenting Penicillin Allergy: The Impact of Inconsistency. *PLoS One* 2016;16:1-11.
7. Jeffres MN, et al. Consequences of avoiding β -lactams in patients with β -lactam allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1148-53.
8. Meng J, et al. Allergy test outcomes in patients self-reported as having penicillin allergy: Two-year experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:273-9.
9. Silva R, et al. Work up of patients with history of bètalactam hypersensitivity. *Allergol Immunopathol* 2009;37:193-7.
10. Torres MJ, et al. The complex clinical picture of bètalactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am* 2010;94:805-20.
11. Zagursky RJ, et al. Cross-reactivity in bètalactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:72-81.e1.