

# Risico-inventarisatie bij de diagnose van een $\beta$ -lactamallergie: kunnen we vertrouwen op een gestandaardiseerde allergie-anamnese?

Risk inventory in the diagnosis of  $\beta$ -lactam allergy: can we trust a standardized medication allergy anamnesis?

S.F.J. de Kruijf-Bazen MSc<sup>1,4</sup>, dr. E. van Rossum<sup>2</sup>, dr. C. Nieuwhof<sup>3,4</sup>

*Dit artikel is een pre-publicatie van De Kruijf-Bazen SF, Van Rossum E, Nieuwhof C. Risico-inventarisatie bij de diagnose van een  $\beta$ -lactamallergie: kunnen we vertrouwen op een gestandaardiseerde allergie-anamnese? Ned Tijdschr Allergie, Astma, Klin Immunol 2021;21(3).*

## SAMENVATTING

Een gerapporteerde  $\beta$ -lactamallergie blijkt in meer dan 85% van de gevallen onterecht. Bij een gemelde  $\beta$ -lactamovergevoeligheid wordt vaak de complete groep  $\beta$ -lactamantibiotica vermeden, waardoor naar tweedekeusantibiotica wordt overgestapt. Dit verhoogt het risico op antibioticaresistentie, complicaties en leidt tot hogere kosten. In deze studie werden 56 patiënten onderzocht die allergie huidtesten hebben ondergaan voor de analyse naar een (zelf)gerapporteerde  $\beta$ -lactamallergie. Met behulp van een gestructureerde medicatieallergie-anamnese met een bijbehorende referentiestandaard werd de waarschijnlijkheid van het type allergie door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar gescoord. Deze score werd vergeleken met de conclusie van de gouden standaard: huidtesten/provocatie. Van de 56 patiënten konden 53 in de analyses worden opgenomen. Op basis van de anamneselijst werden 51

patiënten geclassificeerd als verdacht voor allergie (type 1 of 4), terwijl dit bij 62% niet kon worden bevestigd. De enige betrouwbare voorspelling kon worden gemaakt op grond van informatie over het ontbreken van klachten na re-expositie: dit bleek 100% voorspellend te zijn voor veilig hergebruik. De sensitiviteit van de gebruikte anamneselijst was 100% en de specificiteit 6%. De overeenstemming tussen de classificatie op de anamneselijst en de definitieve conclusie van de allergie was laag (kappa 0,083). De anamneselijst ondersteunt dus onvoldoende in het categoriseren van het type allergie en heeft geen meerwaarde voor het maken van keuzes voor vervolgdagnostiek. Betere registraties zijn noodzakelijk om een reëlere inschatting te kunnen maken, met prospectieve registratie van in ieder geval de naam van het geneesmiddel, de tijd tussen inname en klachten, en de klinische reactie.

<sup>1</sup>verpleegkundig specialist algemene gezondheidszorg, immunologie/allergologie, <sup>2</sup>lector, Zuyd Hogeschool, Academie voor Verpleegkunde, vakgroep Health Services Research, Universiteit Maastricht, Maastricht, <sup>3</sup>internist-allergoloog/immunoloog, <sup>4</sup>afdeling Immunologie, onderafdeling Nefrologie, Maastricht UMC+, Maastricht.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. S.F.J. de Kruijf-Bazen, Maastricht UMC+, afdeling Immunologie, onderafdeling Nefrologie, P. Debyelaan 25, 6229 HX Maastricht, tel.: 043 387 11 98, e-mailadres:suzanne.bazen@mumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning geen gemeld.

**Trefwoorden:**  $\beta$ -lactamallergie, gestructureerde medicatieallergie-anamnese, penicilline-allergie.

**Keywords:**  $\beta$ -lactam allergy, penicillin allergy, structured medication allergy anamnesis.

**Dankwoord:** METC-nummer: 2017-0214. Met toestemming gebruikgemaakt van de gestructureerde allergieanamnese en de bijbehorende referentiestandaard uit Salden OA, et al. Family Practice 2015;32:257-62.

ONTVANGEN 10 AUGUSTUS 2020, GEACCEPTEERD 30 APRIL 2021.

## SUMMARY

More than 85% of the reported  $\beta$ -lactam antibiotic allergies cannot be confirmed by allergy testing. When  $\beta$ -lactam antibiotic hypersensitivity is reported, all  $\beta$ -lactam antibiotics in general will be avoided. This causes frequent prescription of second choice antibiotics and increases the risk of antibiotic resistance, complications and leads to higher costs. In this study, 56 patients underwent allergic skin tests for the analysis of a reported  $\beta$ -lactam allergy. With a structured medication allergy anamnesis and the corresponding reference standard, the probability and the type of allergy was scored by 2 researchers independently. This score was compared with the results of the golden standard procedure (skin tests or provocation). Included in the analysis were 53 patients; 51 were classified as suspected of al-

lergy (type 1 or 4), while this could not be confirmed in 62%. Based on the lack of reaction after re-exposure to the suspected medication, 2 patients were classified as unlikely to be allergic, this score was in line with the final conclusion (no allergy found). The sensitivity of the anamnesis list was 100% and the specificity 6%. The agreement between the classification on the anamnesis and the final conclusion of allergy was low (Kappa 0,083). The current clinical history thus does not sufficiently support categorization in allergy type and has therefore no added value for the follow-up diagnosis. Better registrations are needed to make an evaluation, in order to report prospectively the exact name of suspected drug and the interval between exposure and complaints, and the exact clinical symptoms of the allergy.

## INLEIDING

Wereldwijd zijn  $\beta$ -lactamantibiotica (penicillinen, cefalosporinen, monobactams en carbapenems) de meest gebruikte antibiotica. Van de ziekenhuispopulatie die een antibioticabehandeling heeft gehad, geeft 10-20% aan een  $\beta$ -lactamallergie te hebben.<sup>1-3</sup> Bij 85-90% van deze populatie kan echter geen  $\beta$ -lactamallergie worden bevestigd. Mogelijke oorzaken van 'onterechte' melding van allergische reacties zijn onder andere virale 'rash', andere onderliggende infecties, interacties tussen de ziekteverwekker en de antibiotica of bijwerkingen die als allergie worden geduid.<sup>4,5</sup> Bij een gemelde  $\beta$ -lactamallergie wordt vaak de toediening van de hele groep  $\beta$ -lactamantibiotica vermeden, waardoor vaak naar tweedekesantibiotica wordt overgestapt. Dit brengt hogere kosten met zich mee en vergroot het risico op antibioticaresistentie, complicaties en langere ziekenhuisopname.<sup>6</sup>

Bij een verdenking op een allergische reactie op  $\beta$ -lactamantibiotica kan men zoveel mogelijk onderscheid maken tussen de door Gell & Coombs gestelde indeling: de potentieel levensbedreigende, acute type 1-gemedieerde allergie en de veelal niet levensbedreigende vertraagde type 4-(huid)reactie.<sup>5,9</sup> In zeldzame gevallen kan ook een type 4-allergie echter leiden tot zeer ernstige ziektebeelden met systemische verschijnselen. In deze laatste groep is verdere diagnostiek veelal gecontra-indiceerd en wordt de gemelde antibioticagroep gedocumenteerd en vermeden.<sup>5,7</sup> Type 1-allergie is een IgE-gemedieerde, acute reactie, die vaak binnen 1 uur na inname ontstaat en kan uitmonden in anafylaxie. De klachten kunnen bestaan uit urticaria, angio-oedeem, gastro-intestinale klachten, pulmonale

klachten en in zeer ernstige gevallen hypotensie en collaps<sup>5</sup>. Om de allergie te bevestigen, dan wel uit te sluiten, is een uitvoerige allergologische 'work-up' vaak nodig. Deze 'work-up' bestaat uit de beoordeling van de (klinische) voorgeschiedenis, eventueel bepaling van specifiek IgE in serum (beperkte waarde), 'skin Prick'-test, intradermale testen en provocatie. Type 4-allergie is een vertraagde T-cel-gemedieerde cellulairereactie, die zich meestal kenmerkt door een maculopapuleuze huiduitslag, enkele dagen na het gebruik van een antibioticum. De diagnostiek bestaat uit de uitvoering van epicutane testen, intracutane testen met late aflezing en eventueel een provocatie.<sup>2,7</sup>

Bij allergie is de anamnese essentieel om een goede inschatting te maken of en van welk type allergie er sprake is. Informatie over de generieke stofnaam, de toedieningsweg en -datum, de tijd en beschrijving van het verloop van de reactie, de medicatiehistorie en eventueel eerder gebruik van medicatiegroepen zijn hierbij van belang.<sup>5,7</sup> Het doel van dit onderzoek was het bepalen van in hoeverre een gestructureerd medicatie-anamnese kan bijdragen bij de beslissing welke patiënten van de polikliniek Medicatie-allergologie echt huidtesten moeten ondergaan (deze zijn tijdsintensief en kennen een lange wachttijd) en welke patiënten veilig direct geprovoceerd kunnen worden. Salden en collega's hebben op basis van literatuur een gestructureerde medicatieallergie anamneselijst ontwikkeld.<sup>4</sup> Zij hebben hiermee onderzocht wat de prevalentie en criteria voor diagnostiek zijn voor een gemelde  $\beta$ -lactamallergie in de eerste lijn.

Van de 8.288 patiënten in een gezondheidscentrum in Terwijde bleek de prevalentie van een (zelf)gerapporteerd

de allergieaantekening voor  $\beta$ -lactamantibiotica 2% (n=163). Op basis van de score van de referentiestandaard bleek bij 15,3% (n=25) de allergie niet te classificeren vanwege incomplete data.<sup>4</sup> Bij 36,8% (n=60) kon op basis van de anamnese geen onderscheid worden gemaakt tussen de verdenking op een type 1- of type 4-allergie. In deze studie ontbreekt echter de vergelijking met de uitkomst van de gouden standaard: huidtesten en/of provocatie.<sup>4</sup>

In een (poli)klinische ziekenhuissetting is de patiëntenpopulatie anders dan in de eerste lijn. Zo worden in een ziekenhuissetting, mogelijk als gevolg van meer gebruik van antibiotica, veel meer allergieën gemeld en hebben die allergieën directe consequenties voor de keuze voor een antibioticabehandeling, patiëntveiligheid, ligduur, kans op complicaties en het ontstaan van multiresistente bacteriestammen.<sup>3</sup> Voor de ziekenhuisomgeving is nog geen gestructureerde medicatieallergie-anamnese met samengestelde referentiestandaard voorhanden, noch gevalideerd. In dit onderzoek wordt de door Salden et al. ontwikkelde medicatieallergie-anamnese toegepast in een ziekenhuissetting, door de uitkomst van de anamnese te vergelijken met de uitkomsten van de huidtesten en provocatie.<sup>4</sup> De vraag die centraal stond in dit onderzoek was: kan met behulp van een gestructureerde medicatieallergie-anamnese bij patiënten op de polikliniek voor wie een  $\beta$ -lactamallergie wordt gerapporteerd onderscheid worden gemaakt tussen een IgE-gemedieerde of een ander type allergie, en kan deze anamnese sturen bij keuzes voor vervolgdagnostiek?

## METHODE

### STUDIE-OPZET

De opzet van de studie was een retrospectief cohortonderzoek dat werd uitgevoerd in het Maastricht UMC+ in Maastricht. Het onderzoek werd uitgevoerd onder patiënten die in de periode januari 2013-augustus 2017 zijn verwezen vanuit de polikliniek Medicatieallergie voor huidtesten voor een  $\beta$ -lactamallergie. Voor deze studie is een niet-WMO-verklaring verstrekt door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Maastricht UMC+. Daarnaast is goedkeuring verleend door de Raad van Bestuur.

### STUDIE-POPULATIE

In deze studie zijn alle 56 patiënten geïncludeerd die in de genoemde periode allergiehuidtesten voor  $\beta$ -lactamantibiotica hebben ondergaan. De reden voor de analyse was zelfgerapporteerde overgevoeligheid, of rapportage door de huisarts, apotheek of ander specialisme. Op de polikliniek werd reeds een eerste inschatting gemaakt van in hoeverre direct een provocatie mogelijk was, bijvoorbeeld

in het geval van klachten passend bij bijwerkingen.

## VARIABLEN EN OPERATIONALISERING

Van de studiepoulatie werd een aantal onafhankelijke variabelen in kaart gebracht: leeftijd op het tijdstip van de mogelijke reactie en geslacht, plus de aanwezigheid van relevante comorbiditeit als luchtwegklachten, huidklachten, atopie, immunologische aandoeningen (alle chronisch). De gestructureerde anamneselijst van Salden et al. werd gebruikt om de anamnesedata in kaart te brengen.<sup>4</sup>

In deze anamnese kwamen aan bod:

- Soort medicatie (tabletten of parenteraal)
- Generieke naam
- Geneesmiddelgroep
- Indicatie waarvoor de antibiotica werd voorgeschreven
- Leeftijd op het moment van de allergische reactie
- Symptomen (jeuk, huidklachten, oedeem, dyspnoe, bloeddrukdaling, collaps, bewustzijnsverlies, overig) en de tijd van optreden na toediening
- Toediening van eventuele allergie(nood)medicatie
- Herhaald gebruik van dezelfde antibiotica(groep)
- Consultatie van een dermatoloog

Op basis van de gegevens uit de gestructureerde anamneselijst werden items gescoord in de referentiestandaard. Zo had een patiënt met recent penicilline-gebruik bij een kaakontsteking (met binnen 20 minuten klachten van jeuk, roodheid, oedeem van tong, heesheid, dyspnoe, misselijkheid en bloeddrukdaling) een positieve score voor type 1-allergie, vanwege het tijdsinterval en de huidklachten in combinatie met luchtwegklachten, GE-stelsel en collaps zonder opnieuw blootstelling. Een patiënt met kaakimplantaten (met huidafwijkingen, misselijkheid en braken 2 dagen na het beëindigen van een amoxicillinekuur) kreeg een positieve score voor type 4-allergie, vanwege het tijdsinterval en het huidbeeld met het ontbreken van dyspnoe en collaps, zonder rekening te houden met misselijkheid en braken. Een patiënt die enkel huidklachten ontwikkelde na amoxicilline/clavulaanzuur (met een onbekend tijdsinterval tussen inname en ontstaan van de klachten) kreeg een score van 'possible' type 1 of 4. De anamnesegegevens werden dus gescoord met behulp van de samengestelde referentiestandaard in 1 van de 4 typen allergieën (verdenking op type 1, type 4, type 1 of 4, of allergie onwaarschijnlijk).

In deze samengestelde referentiestandaard waren dus de volgende items opgenomen:

- Tijdsinterval tussen blootstelling en reactie
- Symptomen, zoals urticaria, angio-oedeem
- 'Rash'/exantheem
- Dyspneu

- Collaps
- Maagdarmklachten
- Klachten na hernieuwde blootstelling
- In hoeverre de klachten door een dermatoloog waren bevestigd

Een samengestelde referentiestandaard is een vooraf vastgestelde regel, gebaseerd op meerdere testresultaten.<sup>10</sup> Deze standaard kan worden gebruikt wanneer er geen gouden standaard is. Het voornaamste voordeel van het gebruik van een dergelijke referentiestandaard is de reproduceerbaarheid van resultaten die mogelijk gemaakt wordt door de transparante en consistente aanpak voor het verkrijgen van de klinische diagnose bij de studiepopulatie.<sup>4,10</sup> De anamneselijst van Salden et al. is geen gevalideerde anamneselijst, maar is op basis van literatuur opgesteld. Deze anamneselijst is eenmalig in studieverband gebruikt.<sup>4</sup>

## GEGEVENS VERZAMELEN

De anamnesegegevens werden in de elektronische patiëntendossiers (EPD's) opgezocht. Aangezien deze anamnesegegevens en de testresultaten in hetzelfde dossier te vinden zijn, maar op andere plaatsen zijn vermeld, werden eerst alleen de anamnesedata uit het EPD gehaald. Deze werden vervolgens beoordeeld aan de hand van de referentiestandaard. Dit gebeurde door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar (kappa 0,62). Bij discrepantie werd de beoordeling van de allergoloog overgenomen. Daarna werd informatie over aanvullende allergiediagnostiek, en de uitslag daarvan, in het patiëntendossier opgezocht. De data werden opgenomen in een SPSS-bestand waarin de patiëntgegevens werden gecodeerd. Het bestand werd opgeslagen op een beveiligde server in het Maastricht UMC+, enkel toegankelijk voor de onderzoekers. De onderzoeksgegevens worden conform de richtlijn 15 jaar bewaard.

## DATA- ANALYSE

De data zijn eerst beschrijvend geanalyseerd met behulp van SPSS Statistics, versie 25. De patiëntkenmerken en alle andere onafhankelijke variabelen werden in de vorm van frequentietabellen gepresenteerd. Vervolgens zijn de classificaties op basis van de anamneselijst vergeleken met de daadwerkelijke uitslagen van de vervolgdagnostiek voor allergie. Deze bevindingen werden in kruistabellen gepresenteerd. Voor statistische toetsing is gebruik gemaakt van de Fishers exact toets. Tevens werd de kappawaarde berekend tussen de uitkomsten van de anamneseelijst en definitieve conclusie na allergiediagnostiek. Ook werd de kappawaarde berekend tussen de overeenkomsten van de 2 onafhankelijke beoordelingen van de refe-

**TABEL 1. Patiëntkenmerken.**

Kenmerk	Aantal
Man	17 (32%)
Vrouw	36 (68%)
Leeftijd	gemiddeld 49,5 jaar (SD=16,5 jaar)
Comorbiditeit	Aantal
Luchtwegklachten	13 (25%)
Huidklachten	16 (30%)
Atopische achtergrond	21 (40%)
Immunologische aandoening	9 (17%)
Multi-comorbiditeit	26 (49%)
Interval allergische reactie-onderzoek	Aantal
Allergische reacties >40 jaar geleden	2 (4%)
Allergische reactie 12-25 jaar geleden	7 (13%)
Allergische reactie < 1 jaar geleden	24 (45%)
Onbekend	20 (38%)
Gemelde allergie	Aantal
Penicilline	17 (32%)
Amoxicilline	19 (36%)
Amoxicilline/clavulaanzuur	14 (26%)
Cefalosporine	6 (11%)
Overige gemelde medicatieallergieën	Aantal
Quinolonen	30 (57%)
Macroliden	11 (21%)
Tetracyclinen	9 (17%)
Sulfonamiden	13 (25%)
Overige medicatie	22 (42%)

*SD=standaarddeviatie.*

rentiestandaard. Daarnaast is de waarde van de anamnese voor diagnostiek onderzocht door de sensitiviteit en de specificiteit te berekenen.

## RESULTATEN

Van de 56 patiënten konden uiteindelijk 53 in de analyses worden opgenomen. Bij 2 patiënten ontbraken teveel data om de referentiestandaard te kunnen beoordelen (wel had 1 patiënt een systeemreactie bij huidtesten na 22 jaar) en bij 1 patiënt werd geen diagnose gesteld.

De patiëntkenmerken zijn weergegeven in Tabel 1. De populatie bestond uit 17 mannen en 36 vrouwen, bij wie de gemiddelde leeftijd bijna 50 jaar was. Van deze populatie waren 13 patiënten bekend met chronische luchtwegklachten, 9 hadden een immunologische aandoening en 21 hadden een atopische achtergrond. Bij 26 patiënten was sprake van meer dan 1 chronische aandoening (astma, hypertensie, eczeem, kleplijden, immuundeficiëntie,

**TABEL 2.** Associatie tussen de uitkomst en score van de referentiestandaard, en de conclusie na aanvullende allergiediagnostiek.

		Definitieve conclusie allergologische 'work-up'			
		Geen allergie	Type 1 allergie	Type 4 allergie	Totaal
<b>Conclusie referentiestandaard</b>	'allergy improbable'	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	2
	type 1	13 (44,8%)	14 (48,3%)	2 (6,9%)	29
	type 4	3 (75,0%)	0 (0%)	1 (25,0%)	4
	'possible' type 1/4	15 (83,3%)	1 (5,6%)	2 (11,1%)	18
<b>Totaal</b>		33 (62,3%)	15 (28,3%)	5 (9,4%)	53

**TABEL 3.** Sensitiviteit en specificiteit van de anamneselijst.\*

		Definitieve conclusie allergologische 'work-up'			
		Geen allergie	Type 1	Type 4	Totaal
<b>Conclusie referentiestandaard</b>	'allergy improbable'	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	2
	type 1 + 1/4	28 (59,6%)	15 (31,9%)	4 (7,5%)	47
	type 4	3 (75,0%)	0 (0%)	1 (25,0%)	4
<b>Totaal</b>		33 (62,3%)	15 (28,3%)	5 (9,4%)	53 (100%)

\*De sensitiviteit en specificiteit zijn berekend op basis van de indeling 'geen allergie' versus een vorm van allergie. Sensitiviteit: 20/20 =100%; specificiteit: 2/33 =6,1%.

'irritable bowel syndrome' en diabetes mellitus). De allergie registratie betrof vooral penicilline (n=17), amoxicilline (n=19), amoxicilline/clavulaanzuur (n=14) of een cefalosporine (n=6). Ook werd informatie verzameld over het interval tussen de mogelijke allergische reactie en de analyse. Bij een groot deel van de patiënten (n=20) was niet geregistreerd of bekend wanneer de allergische reactie had plaatsgevonden. Bij 24 patiënten was een reactie geobserveerd in de afgelopen 12 maanden (vaak perioperatieve anafylaxie). Van de patiënten hadden 7 personen hun reactie 12-25 jaar voor de analyse, 2 patiënten werden na 40 jaar onderzocht. Naast de gerapporteerde  $\beta$ -lactamallergie gaf bijna 60% van de patiënten aan ook voor andere antibiotica allergisch te zijn. (zie Tabel 1).

In Tabel 2 wordt de score op basis van de referentiestandaard vergeleken met de definitieve diagnose. Op basis van de referentiestandaard kregen 2 patiënten de classificatie 'allergie onwaarschijnlijk' en bij 51 werd een vorm van allergie verondersteld. Na de testen kon uiteindelijk bij 38% van de patiënten een reële allergie worden aangetoond. Bij de patiënten die als een verdachte type 1-allergie werden gescoord (n=29) kon bij ongeveer de helft (n=14) een reële type 1-allergie worden bevestigd. Bij 18 patiënten (33%) kon met de anamnese geen duidelijk onderscheid worden gemaakt tussen een type 1- en een type 4-allergie. In deze groep bleek bij slechts 3 patiënten een reële allergie te kunnen worden bevestigd (1 patiënt met een type 1- en 2 patiënten met een type 4-allergie). Bij de

overige 15 patiënten was geen allergie aantoonbaar. De categorie 'allergie onwaarschijnlijk' werd bij slechts 2 patiënten in de anamnese gescoord. Beide patiënten waren zonder klachten opnieuw blootgesteld aan de verdachte medicatie. Bij beiden was reeds door middel van (zelf) provocatie tolerantie bevestigd. De sensitiviteit en de specificiteit van de medicatieallergie-anamnese waren respectievelijk 100% en 6,1% (zie Tabel 3). Dit laatste betekent dat de gebruikte anamneselijst tot een groot aantal fout-positieve classificaties leidde. De kappawaarde voor de overeenkomst van scores tussen de anamneselijst en de definitieve allergieconclusie was 0,083.

## DISCUSSIE

De resultaten tonen aan dat de anamneselijst onvoldoende ondersteunt in het correct categoriseren van patiënten in type allergie. Ook heeft deze lijst nauwelijks meerwaarde voor het maken van keuzes voor vervolgdagnostiek, wat is af te leiden uit de lage kappawaarde. Door het ontbreken van essentiële gegevens in de huidige registraties van de allergische reacties is het vaak moeilijk om een allergie te kunnen classificeren. Een van de oorzaken ligt in het lange tijdsinterval tussen de reactie en de vraag voor allergiediagnostiek. Daarnaast is er geen uniform registratiesysteem waarin de benodigde data worden gerapporteerd. Dit werd ook door Salden en collega's benoemd.<sup>4</sup>

In nationale protocollen en internationale richtlijnen wordt gebruikgemaakt van flowcharts met anamnesedata

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Een gestructureerde anamnese voor  $\beta$ -lactamallergie levert bij de meeste patiënten geen onderscheid tussen een correcte of een onterechte allergieregistratie. Allergietesten blijven dus nodig om een allergie te bevestigen.**
- 2 Het achterhalen van onterechte allergieaantekeningen moet worden voortgezet vanwege de negatieve impact van een allergieaantekening. Het advies is om de aantekening kritisch te bekijken en eventueel door te verwijzen voor allergiediagnostiek.**
- 3 Het is belangrijk om elektronische registratiesystemen en protocollen te ontwikkelen voor de zorg in de eerste, tweede en derde lijn, zodat prospectief allergiesymptomen en -verloop correct kunnen worden gerapporteerd.**

om een inschatting te maken van het type allergie. Het is daarom belangrijk dat de anamnesegegevens beter geregistreerd worden, om eventuele vervolgdagnostiek en verdere blootstelling hier 'veilig' op af te stemmen.<sup>7,11,12</sup> Hoewel het in deze studie slechts bij 2 patiënten werd bevestigd, lijkt bewezen verdraagzaamheid na hernieuwde blootstelling aan een verdacht medicijn veilig hergebruik te voorspellen. Waarschijnlijk presteert de referentiestandaard lager in dit onderzoek, omdat bij de eerste afspraak op de polikliniek reeds een selectie is gemaakt tussen direct een provocatie (in verband met bijwerkingen) en aanvullende huidtesten. Uit het oogpunt van patiëntveiligheid is het verontrustend dat, ondanks een lang bestaande allergie-aantekening (meer dan 12 jaar) die lastig te interpreteren was (geduid als type 1 of 4), er toch sprake was van een type 1-allergie voor penicillinen.

In dit onderzoek werd 38% van de vermoede allergieën bevestigd. Het percentage bevestigde  $\beta$ -lactamallergieën ligt hiermee dus beduidend hoger dan in andere studies, waarin het algemeen tussen de 5-10% van de  $\beta$ -lactamallergieën kon worden bevestigd.<sup>1,2,4,7</sup> Dit komt waarschijnlijk doordat patiënten na een geobserveerde allergische reactie peroperatief of in de kliniek rechtstreeks werden doorverwezen voor verdere analyse. Overeenkomstig met de literatuur hebben veel patiënten (62%) in deze studie onterecht een aantekening voor  $\beta$ -lactamallergie, waardoor deze patiënten mogelijk onterecht worden blootgesteld aan tweedekeusantibiotica, met als gevolg meer risico op complicaties en antibioticaresistentie.<sup>1,3,5,6,8</sup> In deze studie werden enkel de patiënten geïncludeerd die allergiehuidtesten voor  $\beta$ -lactamantibiotica hadden ondergaan. Dit heeft geleid tot enige selectiebias. Met de huidige studie kon echter wel de waarde van de anamnese-referentielijst worden vergeleken met de gouden standaard van huidtesten en provocatie. De kleine patiëntenpopula-

tie is een beperking van deze studie. Ook de retrospectieve beoordeling zal tot bias geleid hebben.

Veel patiënten leverden een anamnese met oude gegevens. Dit weerspiegelt de huidige feitelijke klinische situatie. Bij Salden en collega's (in de eerste lijn) werd hetzelfde gezien. Daarom is het nodig om de registratie aan de bron te verbeteren door protocollair vast te leggen wie en hoe welke registratie maakt bij een allergische reactie. Belangrijke factoren hierin zijn de exacte naam van het geneesmiddel, de tijd tussen inname en het ontstaan van klachten en de soort klachten.<sup>12</sup> Eerstelijnsapotheken en huisartspraktijken kunnen vaak in hun huidige informatiesysteem geen onderscheid maken tussen een bijwerking en een allergie of registreren defensief. Idealiter wordt een eenduidig ICT-systeem gebruikt waarin prospectief en goed geprotocolleerd, op het moment van de gemelde allergische reactie, de benodigde gegevens worden opgeslagen. Daarnaast zal aanvullende scholing nuttig zijn over belangrijke allergiesymptomen, hoe hiermee een allergie correct kan worden geclassificeerd en welke allergie-aantekening van toepassing is.

## REFERENTIES

1. Fernandez TD, Mayorga C, Salas M, et al. Evolution of diagnostic approaches in  $\beta$ -lactam hypersensitivity. *Exp Rev Clin Pharmacol* 2017;10:671-83.
2. Meng J, Thursfield D, Lukawska JJ. Allergy test outcomes in patients self-reported as having penicillin allergy: two-year experience. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2016;117:273-9.
3. Su T, Broekhuizen BD, Verheij TJ, et al. The impact of penicillin allergy labels on antibiotic and health care use in primary care: a retrospective cohort study. *Clin Transl Allergy* 2017;7:18.
4. Salden OA, Rockmann H, Verheij TJ, et al. Diagnosis of allergy against  $\beta$ -lactams in primary care: prevalence and diagnostic criteria. *Fam Pract* 2015;32:257-62.
5. McLean-Tooke A, Aldridge C, Stroud C, et al. Practical management of

- antibiotic allergy in adults. *J Clinical Pathol* 2011;64:192-9.
6. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:790-6.
  7. Ferket AP, Mertens S, Gerth van Wijk R. Diagnostiek van  $\beta$ -lactam antibiotica-allergie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2014;158:1163-7.
  8. Kasternow B, Karim MY. Introduction to drug allergy, and whom to refer for specialist assessment? *Clin Med (Lond)* 2016;16:588-92.
  9. Macy E. The clinical evaluation of penicillin allergy: what is necessary, sufficient and safe given the materials currently available? *Clin Exp Allergy* 2011;41:1498-501.
  10. Naaktgeboren CA, Bertens LC, Van Smeden M, et al. Value of composite reference standards in diagnostic research. *BMJ* 2013;347:f5605.
  11. MacLaggan T, Landry D, Glennie H, et al. Management of penicillin and beta-lactam allergy. Beschikbaar via: [http://en.horizonnb.ca/media/927867/management\\_of\\_penicillin\\_and\\_beta\\_lactam\\_allergy.pdf](http://en.horizonnb.ca/media/927867/management_of_penicillin_and_beta_lactam_allergy.pdf).
  12. Torres M, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.