

# KLINISCHE LES: EVEN EEN BETA-LACTAM-ALLERGIE UITSLUITEN BIJ EEN KIND....

**Auteur** M. Gorissen

**Trefwoorden** beta-lactam-antibiotica, geneesmiddelenprovocatie, kinderen

## Samenvatting

In dit artikel wordt een 5-jarige jongen beschreven met een tweetal reacties op verschillende antibiotica. Er worden internationale diagnostische protocollen geschetst met be-

trekking tot beta-lactam-antibiotica-allergie. Hierbij worden de beperkingen bij kinderen geschetst, met het accent op de geneesmiddelenprovocatie als gouden standaard.

(Ned Tijdschr Allergie 2009;9:199-204)

## Casus

Op het spoedspreekuur zagen we een 5-jarige jongen in verband met hoge koorts en hoesten sinds 5 dagen. Bij aanvullend onderzoek werd op de thoraxfoto een lobair infiltraat gezien, het C-reactieve proteïne was 120 mg/l. De waarschijnlijkheidsdiagnose 'pneumonie' werd gesteld en er werd gestart met amoxicilline oraal 50 mg/kg/dag voor 7 dagen. Na 4 dagen zagen we hem terug in verband met een sinds die ochtend ontstane huiduitslag die zich had uitgebreid over het gehele lichaam. Er was geen jeuk, noch andere klachten, wel was hij wat klagerig. De koorts was 24 uur na de start van de antibioticatherapie verdwenen. Er werd een niet-zieke jongen gezien met een maculopapuleus exantheem over het gehele lichaam en er waren geen begeleidende bevindingen. De laatste gift amoxicilline was enkele uren voor het ontstaan van de huiduitslag. Dit beeld duidde op een mogelijk allergische huidreactie op amoxicilline, waarop werd geswitched naar claritromycine 15 mg/kg/dag voor de resterende 3 dagen.

Drie dagen later kwamen de ouders met spoed met het kind naar de EHBO in verband met opnieuw huiduitslag, nu jeukend, en benauwdheid. Hierbij werd een mild dyspnoïsche jongen gezien met een piepend verlengd expirium en urticaria over het gehele lichaam. In dit geval was de gift claritromycine een krap kwartier voor de start van de klachten geweest. Dit duidde op een mogelijk IgE-gemedieerde allergische reactie waarvoor verneveld ipratropium en salbutamol werd gegeven met goed resultaat en tavegil oraal werd toegediend. De jongen werd een

nacht opgenomen ter observatie, de antibioticakuur werd gestaakt en na ontslag is hij verwezen naar mijn spreekuur.

## Cutane reacties op geneesmiddelen bij kinderen

In 2007 is er een review verschenen in 'Pediatrics' over cutane reacties op geneesmiddelen bij kinderen.<sup>1</sup> Hierin wordt gesteld dat van de allergische reacties op geneesmiddelen op de kinderleeftijd cutane reacties verreweg het meest voorkomen. Meestal treed een dergelijke reactie op in de eerste 5-14 dagen van de behandeling. Van de kinderen die behandeld zijn met amoxicilline ontwikkelt 5-10% een huidrash. Coïncidentie met een virale infectie maakt de kans op een huidrash vele malen groter, in het klassieke geval van een eppstein-barrvirusinfectie zelfs tot 95%. Dit zijn waarschijnlijk immunologisch gemedieerde reacties die specifiek optreden in geval van bepaalde coïncidenties.

De primaire infectie is over het algemeen de belangrijkste differentiaaldiagnose van de huidrash. Het overgrote deel van de huidrashes zijn viraal van aard en niet allergisch (zie *Tabel 1* op pagina 200).

De urticariële reacties lijken in deze populatie weinig voor te komen, waarschijnlijk ten gevolge van bias door de patiëntenselectie. In de praktijk komt deze huidreactie waarschijnlijk vaker voor dan op basis van deze tabel zou worden verwacht, en betreft het zeker ook in een subgroep hiervan allergisch gemedieerde urticaria.

Indien er een huiduitslag ontstaat in relatie tot een

**Tabel 1. Geschatte etiologische prevalentie van exanthemen bij volwassenen en kinderen (aangepast uit referentie 2).**

Patroon	Geneesmiddel	Etiologie in % Viraal	Bacterieel	Parasitair	Idiopatisch
maculeus	9,8	5,4	3,6	0,9	8,9
maculo-papuleus	5,3	8,9	6,2	0,9	16,1
papuleus	3,6	0	0	0	3,6
maculo-papuleus met petechiën	0	2,7	2,7	0	0,9
erythematovesiculair	0	9,8	0	0	9,8
erythematopustulair	3,6	0	0	0	4,5
urticarieel	0	1,8	1,8	0,9	1,8

antibioticum moet vooral eerst worden bepaald of het een allergische reactie kan betreffen en zo ja, hoe deze reactie dan te typeren.

**Eerst is typering van de reactie noodzakelijk**

Ten eerste dient gedifferentieerd te worden tussen een type-1-reactie en een vertraagde reactie. Hierin is leidend of de klachten te classificeren zijn als potentieel IgE-gemedieerd. De klassieke symptomatologie is groepsgewijs in te delen in urticaria en/of angio-oedeem, rinitis, bronchospasme en anafylactische shock. Deze treden over het algemeen binnen een uur na ingestie van het geneesmiddel op, later dan 6 uur na ingestie is zeer zeldzaam.<sup>3</sup>

Vertraagde reacties treden (veel) later dan 1 uur na ingestie op en zijn met name maculopapuleuze of morbilliforme exanthemen. Verder kunnen beta-lactam-antibiotica vertraagd optredende urticaria/angio-oedeem, exfoliatieve dermatitis, acute generaliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) en meer ernstige bulleuze exanthemen zoals stevens-johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) uitlokken. Ook bloedbeeldafwijkingen kunnen optreden en bepaalde beta-lactam-antibiotica kunnen interstitiële nefritis, pneumonitis, hepatitis en/of vasculitis met of zonder tekenen van serumziekte geven. Een ernstig beeld wordt omschreven als ‘Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome’ (HSS) ofwel ‘Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms’ (DRESS). Dit beeld treedt vaak pas na enkele weken op en begint met een morbilliforme rash. Daarna kan een veel heviger beeld ontstaan met uitgebreide exfoliatie, koorts en lymfadenopathie en mogelijk interstitiële pneumonitis, hepatitis en myocarditis, met daarbij eosinoflie.

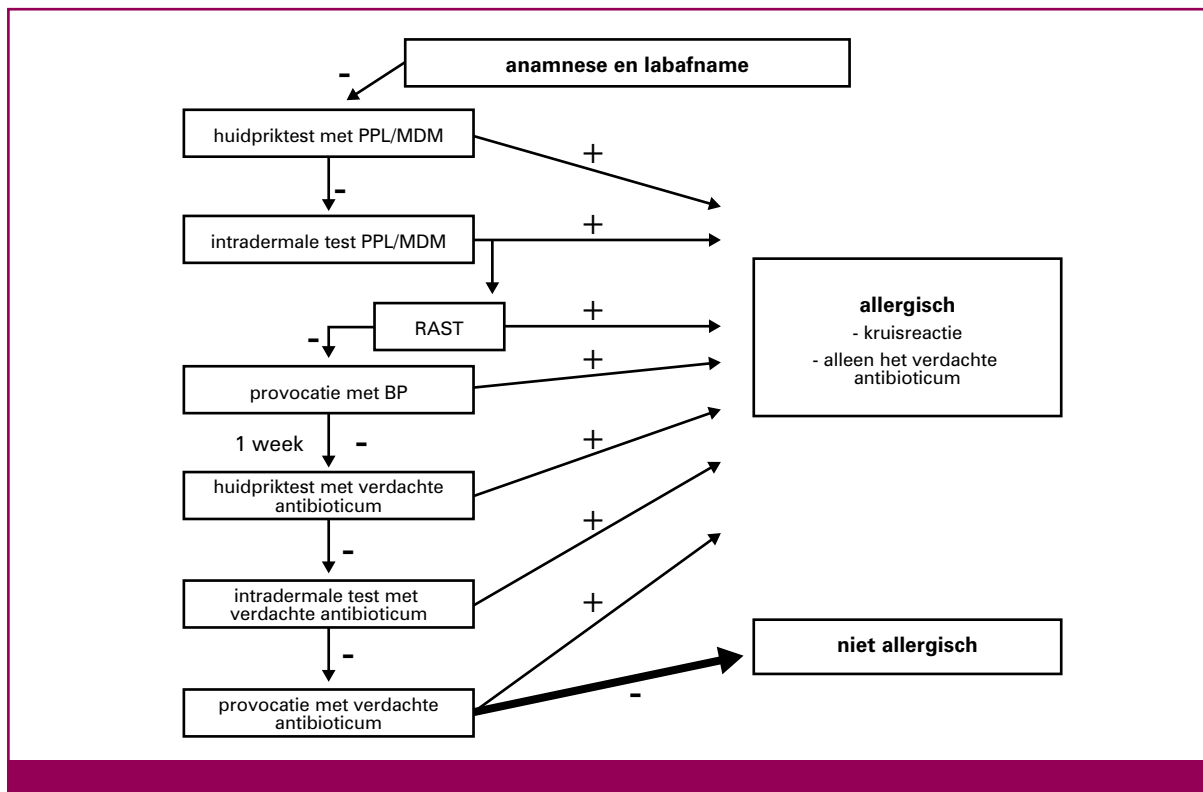
**Pathofysiologie van beta-lactam-allergie**

Allergische reacties op beta-lactam-antibiotica komen veel voor. In de meeste gevallen betreft het erytheem en urticaria. Veel zeldzamer zijn anafylactische reacties. Van alle geneesmiddelgeïnduceerde anafylaxieën, is penicilline echter wel de meest frequente oorzaak.<sup>4</sup>

Alle penicillines bevatten een beta-lactam-ring. Dit is een zeer instabiele verbinding die gemakkelijk breekt en daarmee aan lichaamseigen eiwitten kan binden. Bijna 95% van de penicillinemoleculen bindt op deze wijze aan eiwitten; daarom wordt deze antigene determinant, benzylpenicilloyl, de ‘major penicillin determinant’ genoemd. Koppeling van deze gezuiverde ‘major determinant’ aan een polylysinedrager levert een voor huidtesten bruikbaar product op, namelijk penicylloyl polylysine (PPL). Naast PPL dient er ook getest te worden met MDM, een mix van de ‘minor penicillin determinants’. Als een patiënt met een anamnese ‘verdacht voor een IgE-gemedieerde reactie’, een negatieve huidtest heeft op intracutaan PPL en op MDM, is de kans op een IgE-gemedieerde allergie gering. Een recidiefreactie kan optreden, maar is over het algemeen mild van aard; anafylaxie zou nooit voorgekomen zijn na een negatieve intracutane huidtest. Testen met alleen PPL is onvoldoende voorspellend. Ook bepaling van specifiek IgE in het serum middels een penicilline-radio-allergo-sorbent-test (RAST) is niet voldoende voorspellend.<sup>5</sup>

**Diagnostisch stappenplan bij beta-lactam-allergie**

IgE-gemedieerde reacties op beta-lactam-antibiotica zijn uitgebreid bestudeerd. De European Network for Drug Allergy (ENDA) heeft in 2003 een



**Figuur 1.** Diagnostisch protocol van de ENDA bij verdenking type-1-allergie voor beta-lactam-antibiotica.<sup>6</sup> BP=benzylpenicilline; MDM='minor penicillin determinants'; PPL=penicilloylpolylisine; RAST=radio-allergo-sorbent-test.

'position paper' geschreven waarin het diagnostisch protocol voor type 1 allergische reacties op beta-lactam-antibiotica is beschreven.<sup>6</sup> Dit protocol wordt schematisch weergegeven in *Figuur 1*. Het schema begint met benzylpenicilline als eerste stap in de diagnostiek. Pas nadat allergie hiervoor uitgesloten is, wordt diagnostiek ingezet naar een eventueel verwant antibioticum. Voor aanvullende informatie over de diagnostiek van penicilline-allergie wil ik u verwijzen naar de website van de Nederlandse Vereniging voor Allergologie (te raadplegen op [www.nvva-allergologie.nl/Richtlijnen](http://www.nvva-allergologie.nl/Richtlijnen); 5 november 2009).

Ook voor de vertraagde allergische reacties op beta-lactam-antibiotica heeft de ENDA een 'position paper' geschreven in 2004.<sup>7</sup> Dit protocol staat schematisch weergegeven in *Figuur 2* op pagina 202.

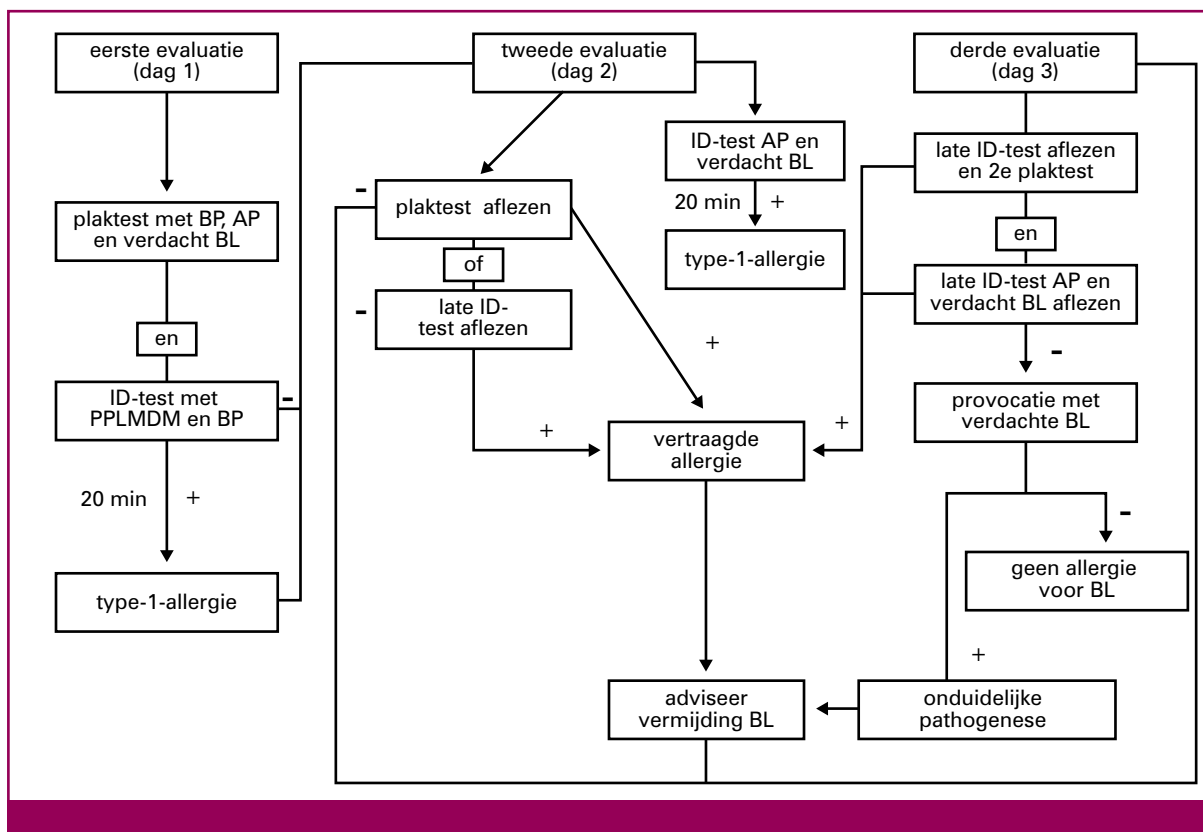
Specifieke literatuur met betrekking tot kinderen is beperkt. Romano publiceerde in 1997 een overzicht van klachten bij kinderen met allergie voor aminopenicillines.<sup>8</sup> Hierbij werd in een groep van 82 kinderen van 3-12 jaar met alleen huidreacties op aminopenicillines bij 4 kinderen een IgE-gemedieerde

allergie vastgesteld en bij 4 kinderen een niet-IgE-gemedieerde allergie. De overige kinderen (>90%) bleken niet allergisch.

In geval van kinderen stellen beide protocollen van de ENDA echter bepaalde uitdagingen ofwel onmogelijkheden. Een gewone huidtest is ook bij kinderen goed haalbaar, maar een intradermale test met een oplopende concentratiereeks is een grote belasting voor het kind. Om deze reden is deze test praktisch niet eenvoudig haalbaar onder de leeftijd van ongeveer 10 jaar.

In geval van vertraagde reactiemechanismen worden ook plakproeven geadviseerd. Deze zijn nauwelijks gestandaardiseerd, waardoor zij in de algemene praktijk niet eenvoudig toepasbaar zijn. Deze beide beperkingen betekenen dat in geval van een jong kind met een mogelijke beta-lactam-allergie, de voorgestelde protocollen niet zomaar kunnen worden toegepast. Er zal veel eerder moeten worden overgegaan op een geneesmiddelenprovocatie, indien zekerheid gewenst is.

In de hierboven beschreven casus werd de kans op een type-1-allergie voor claritromycine hoog ingeschat. De kans op een allergie voor amoxicilline leek



**Figuur 2.** Diagnostisch protocol van de ENDA bij verdenking vertraagde allergie op beta-lactam-antibiotica.<sup>7</sup> AP=aminopenicilline; BL=beta-lactam; BP=benzylpenicilline; ID=intradermale. PPL/MDM=penicilloyl polylysine/'minor penicillin determinants'.

veel kleiner. Differentiaaldiagnostisch werd met name gedacht aan een type-4-reactie, echter een type 1 is niet goed uit te sluiten en behoort gezien het tijdsinterval wel tot de mogelijkheden. In het kader van de sterke beperking van antibioticakeuze in de huidige situatie hebben wij besloten tot een provocatie met amoxicilline.

De voordelen van een provocatietest met het bewuste antibioticum zijn helder, het is de gouden standaard voor de diagnose en veel betrouwbaarder dan alle andere vormen van diagnostiek. Er zijn echter ook risico's verbonden aan het verrichten van een provocatie in geval van een allergie. Daarnaast is het uitvoeren van een provocatietest complex en tijdrovend en vereist het ruime ervaring.

Messaad et al. publiceerden in 2004 een artikel over geneesmiddelenprovocaties bij verdenking op een type-1-geneesmiddelenallergie.<sup>9</sup> Hier bleek dat van de 1.128 geïncludeerde patiënten (waarvan 144 kinderen), 898 personen in aanmerking kwamen voor 1.372 geneesmiddelenprovocaties, waarvan in geval van verdenking op een allergie voor beta-lactam-

antibiotica 8,4% positief was. De reacties bij provocatie waren in het overgrote deel vergelijkbaar met de initiële reactie waarop verdenking op allergie was ontstaan.

In 1999 verscheen een artikel met betrekking tot beta-lactam-antibiotica-allergie bij kinderen.<sup>10</sup> Geïnccludeerd waren 325 kinderen tussen de 0,9 en 17,8 jaar oud. Hiervan hadden 271 kinderen geen positieve huidpriktest of plaktest, waarop provocatie is ondernomen. In totaal waren 11,5% van deze kinderen allergisch, 4,6% was alleen te diagnosticeren door een provocatie.

Kortom, provocaties zijn nodig, maar niet eenvoudig en hebben een risico. Vanwege dit risico is een juist gedoseerd provocatieprotocol cruciaal.

In 2003 is door de EAACI een 'position paper' gepubliceerd waarin beschreven wordt hoe te provoceren.<sup>11</sup> Vanzelfsprekend dient de patiënt voorafgaand goed geïnformeerd te worden over het beloop en de mogelijke consequenties van de uitkomst van de procedure en dient een 'informed consent' te worden verkregen. Daarnaast moeten alle te verwachten reacties op de afdeling goed te behandelen zijn, door

**Tabel 2. Mogelijk schema voor provocatie met beta-lactam-antibiotica.**

Vetraagde reactie	Type-1-reactie
1/100 keerdosis	1/1000 keerdosis
1/10 dosis	1/100 dosis
1 dosis	1/50 dosis
	1/10 dosis
	1/5 dosis
	1/2 dosis
	1 dosis
Interval 1 week	Interval 30 minuten
	Laatste 3 stappen interval 1-2 uur
Toedienen in het ziekenhuis	Toedienen in het ziekenhuis
Na 6 uur observatie huiswaarts	Na 6 uur observatie huiswaarts

ervaren personeel. Soms is hiervoor opname op een dagbehandelingsafdeling of intensive care-afdeling noodzakelijk. Voor het bereiden van de doseringen kan men vooraf overleggen met de ziekenhuisapotheker, die vaak ook een bijdrage kan leveren aan de kennis over het betreffende geneesmiddel. Bij een aantal overgevoeligheidsreacties is de provocatie niet aangewezen of zelfs gecontraïndiceerd:

- Ernstige huidbeelden zoals SJS/TEN, AGEP, HSS/DRESS;
- Serumziekte;
- Systemische vasculitis;
- Geneesmiddelgeïnduceerde SLE;
- Andere reacties met orgaanschade zoals hepatitis en pneumonitis;
- Ernstige anafylaxie.

In de literatuur zijn nauwelijks provocatieschema's gepubliceerd. Hierbij komt dat de provocatieschema's variëren per geneesmiddel. In het geval van deze casus met wens tot uitsluiten van een allergie voor amoxicilline heb ik op basis van de mij beschikbare literatuur in overleg met het UMC te Utrecht voor bovenstaande casus het volgende voorstel tot provocatie vastgesteld.<sup>12-16</sup> Ook dit schema wordt sterk bepaald door het ingeschatte risico, waarbij er bij hoger risico ook wel gekozen kan worden voor langere intervallen en een lagere startdosis (zie *Tabel 2*).

Bij onze casus is bovenvermeld schema met betrekking tot IgE-gemedieerde allergie verricht, omdat dit niet volledig kon worden uitgesloten en het grootste

risico inhoudt. Dit verliep zonder problemen en ook in de week erna trad geen recidief van de huidreactie op. De patiënt is nu geregistreerd als mogelijk allergisch voor claritromycine, niet allergisch voor amoxicilline.

In overleg met de ouders is besloten af te zien van provocatie voor claritromycine, vanwege het risico wat niet opwoog tegen de te verwachten kleine winst van een negatieve provocatie.

### Conclusie

Bovenstaande casus illustreert de diagnostische dilemma's van een reactie op antibiotica bij kinderen. Bij kinderen zijn de diagnostische mogelijkheden nog beperkter dan bij volwassenen vanwege de belasting van een intradermale huidtest. Hierdoor is een provocatie eerder noodzakelijk, waarbij een juist gedoseerd provocatieprotocol op basis van het te verwachten pathofysiologisch mechanisme cruciaal is. Zeker in geval van het uitsluiten van een type-1-allergie is dit een goed uitvoerbaar protocol met, mits de juiste risicoanalyse is verricht, een acceptabel risicoprofiel in ervaren handen. Dit kan veel onnodig risico voor de patiënt beperken door ofwel toedienen van een antibioticum waarop een onverwachte allergische reactie optreedt, ofwel niet noodzakelijke onthouding van een groep antibiotica. Zeker vanwege de leeftijd van het kind, waarbij er in de toekomst mogelijk nog vele momenten komen dat antibioticagebruik geïndiceerd wordt geacht, lijkt dit winst.

### Referenties

1. Segal AR, Doherty KM, Leggett J, Zlotoff B. Cutaneous Reactions to Drugs in Children. *Pediatrics* 2007;120:e1082-1096.
2. Drago F, Rampini E, Rebora A. Atypical exanthems: morphological and laboratory investigations may lead to an etiological diagnosis in about 70% of cases. *Br J Dermatol.* 2002;147:255-260.
3. Brand PL, Kneepkens CM, Van der Laag J, Rijkers-Mutsaerts ER. *Werkboek Kinderallergologie. Vu Uitgeverij* 2006:140.
4. Grushalla RS. *Drug Allergy. J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S548-59.
5. Bruijnzeel-Koomen CA, Gerth van Wijk R, Knulst AC, De Monchy JG. *Handboek Allergologie. Uitgeverij de Tijdstroom* 2008:181.
6. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, De Weck A, Aberer W, et al. Position Paper: Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Cutane huidreacties op antibiotica bij kinderen zijn met name infectie-geïnduceerd en zelden allergisch van etiologie.
2. De mogelijkheden tot aanvullende diagnostiek van antibiotica-allergie bij kinderen zijn beperkt, geneesmiddelenprovocatie kan zonodig de gouden standaard zijn en is goed uitvoerbaar in ervaren handen.
3. In geval van een geneesmiddelenprovocatie is het aanbevelenswaardig te overleggen met een expertisecentrum gezien de complexiteit en de potentiële risico's.

7. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Review Article: Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153-60.

8. Romano A, Quaratino D, Papa G, Di Fonso M, Venuti A. Aminopenicillin Allergy. *Arch Dis Child* 1997;76:513-7.

9. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-6.

10. Ponvert C, Le Clainche L, De Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy tot beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999;104:12e45.

11. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations (position paper). *Allergy* 2003;58:854-63.

12. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. Clinical Report: Oral challenges in patients with suspected cutaneous adverse drug reactions: findings in 784 patients during a 25-year-period. *Acta Derm Venereol* 2005;85:491-6.

13. Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Guzman AE, Cornejo-Garcia JA, Juarez C, et al. Controlled administration of penicillin to patients with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests. *Clin Exp All* 2002;32:270-6.

14. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam

hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2007;38:185-90.

15. Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, Walecki P, Bourgeois ML, De Blic J, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective followup study in retreated children after negative responses to skin and challenge tests. *Allergy* 2007;62:42-6.

16. Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, Fernandez TD, Cornejo-Garcia JA, Mayorga C, et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy* 2008;38:822-8.

Ontvangen 17 april 2009, geaccepteerd 16 oktober 2009.

## Correspondentieadres

**Mw. drs. D.M.W. Gorissen, kinderarts, onderzoeker**

Deventer Ziekenhuis

Nico Bolkensteinlaan 75

7416 SE Deventer

Tel.: 0570 535 353, sein 2579

E-mailadres: m.gorissen@dz.nl,

m.gorissen@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.