

ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP IN HET ETZ

Penicilline allergie

Auteurs: drs. Marvin Berrevoets (internist-infectioloog), drs. Theo Roovers (allergoloog), Tessa Leenders, PharmD (ziekenhuisapotheker), Aniek Adams (verpleegkundig specialist INFZ in opleiding), Lilianne Eskens (farmaceutisch consultant)

Inleiding

Penicilline allergie

De frequentie van allergische reacties op penicillinen ligt tussen de 0,7 en 8%. Anafylactische shock treedt slechts bij naar schatting 0,001% van de penicillinetoedieningen op, doch penicilline is ook de frequentste oorzaak.

Bij de conversie van het oude patiëntdossier naar EPIC zijn veel niet-gespecificeerde penicilline allergieën blind over gezet. Dit leidt tot onjuist gebruik van reservemiddelen en uit onderzoek is gebleken dat ligduur en complicaties toenemen als er onterecht een ander klasse antibiotica wordt voorgeschreven.

Daarnaast heeft enkel een klein percentage van de patiënten met een gerapporteerde penicilline overgevoeligheid ook daadwerkelijk een allergische reactie (type 1) bij blootstelling aan het middel.

Kruisovergevoeligheid met cefalosporines is zeldzaam en recente studies laten zien dat dit bij zo'n 2% van de patiënten met een penicilline allergie voorkomt en met name bij cefalosporines die identieke zijketens hebben als de penicillines (zie tabel 1).

Het percentage kruisovergevoeligheid lag bij studies uit de jaren 80 hoger. Een plausibele verklaring is dat er tijdens de productie van cefalosporines contaminatie optrad met penicillines omdat er minder strenge kwaliteitseisen waren.

Het antimicrobial stewardship team (A-team) van het ETZ heeft samen met de afdeling allergologie dit protocol ontwikkeld om patiënten met een penicilline allergie actief te benaderen om het type allergie uit te vragen en waar mogelijk (al dan niet voorafgegaan door huidtesten) de allergie te delabelen. Patiënten zullen benaderd worden als ze een mogelijke allergie hebben voor amoxicilline(-clavulaanzuur), flucloxacilline, piperacilline en (benzyl)penicilline of de penicilline klasse als geheel.

Tabel 1 (gebaseerd op document MUMC) Kans op immediate-type reactie door kruisovergevoeligheid tussen de verschillende beta-lactam antibiotica op basis van vergelijkbare zijketens voor de gangbare antibiotica in het ETZ

		Amoxicilline	Benzylpenicilline	Flucloxacilline	Piperacilline	Cefazoline	Cefuroxim	Ceftibuten	Ceftriaxon	Cefotaxim	Ceftazidim	Meropenem	Imipenem	Ertapenem	Aztreonam	
Penicillines	Amoxicilline	■														
	Benzylpenicilline	■	■													
	Flucloxacilline	■	■	■												
	Piperacilline	■	■	■	■											
1e gen cefalo					■											
2e gen cefalo					■	■		X	X							
3e gen cefalo	Ceftibuten					■	■	■	X	X	X					X
	Ceftriaxon					■	X	X	■	X	X					X
	Cefotaxim					■	X	X	X	■	X					X
	Ceftazidim					■		X	X	X	■					X
Carbapenems	Meropenem										■	■	X	X		
	Imipenem											X	■	X		
	Ertapenem											X	X	■		
Monobactams							X	X	X	X					■	

Tijdsbeloop tussen eerste inname of toediening antibiotica

Het tijdsbeloop is belangrijk voor inschatten van de kans op een immediate type (IgE gemedieerde, Gell-Coombs type 1) reactie:

- Tijd tussen inname en eerste klachten < 2-6 uur: immediate type (waarschijnlijk IgE gemedieerd)
- Tijd tussen inname en eerste klachten 2-24 uur: te beschouwen als immediate type (mogelijk IgE gemedieerd, maar kan ook ontstaan door aspecifieke mestcel degranulatie, of een IgG gemedieerde reactie zijn)
- Tijd tussen inname en eerste klachten > 24 uur: non-immediate type (cellulaire reactie, Gell-Coombs type 3 [zeldzaam] of 4)

Kenmerken immediate en non-immediate type reacties met betrekking tot medicatie gerelateerde klachten

Immediate type

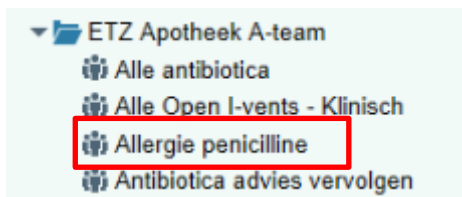
- Mild: erytheem/jeuk/urticaria
- (Matig ernstig tot) ernstig: hypotensie / shock/ hartstilstand, angio-oedeem (dik gevoel in de keel, jeukende keel), dyspnoe, stridor of heesheid

Non-immediate type

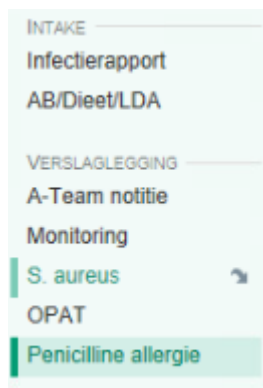
- Mild: aspecifiek erytheem, milde vorm van maculopapuleus exantheem, fixed drug eruptie
- Ernstig: SJS/TEN (blaren/mucosale laesies), drug rash met eosinophilie en systemische symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP), tubulo-interstitiele nefritis (TIN) of andere orgaanschade, OF langdurige (> 2 weken) huidreactie met opname, ofwel prednison behandeling.

Werkwijze monitoring penicilline allergie

1. Verpleegkundig specialist / farmaceutisch consulent opent lijst patiënten opgenomen met penicilline allergie



2. Via het Dossier van de patiënt(e) wordt het A-team formulier Penicilline allergie geopend



3. De beoordelaar vult het formulier in en bespreekt dit tijdens de gezamenlijke bespreking met de overige A-team leden

Penicilline allergie - Peni allergie

Tijd gemeten: 16:08 | 15-2-2019

Tonen: Rij-info Laatste opgeslagen Alle keuzes

+ Bij toevoegen + Grp. toev. Waardes gemeten door + Notitie aanmaken

Allegie

Antibioticum waarvoor allergie Amoxicilline Amoxicilline/clavulaanzuur Flucloxacilline Piperacilline/tazobactam Penicilline
 Cefalosporines Carbapenems

Aantal jaar geleden <10 jaar geleden >10 jaar geleden

Kenmerken immediete reactie (< 1-2uur na toediening) erytheem/jeuk/urticaria=1 hypotensie/shock/hartstilstand=1 angio-oedeem (dik gevoel in de keel, jeukende keel... kortademigheid=1 stridor of heesheid=1 onbekend=1
 geen van bovenstaande=0

Kenmerken ernstige uitgestelde reactie SJS/TEN=1 Huidreactie met blaarvorming=1 Huidreactie met opname=1 Huidreactie waarvoor opname=1
 Oogafwijkingen (conjunctivitis)=1 Mucosale laesies=1 Geen van bovenstaande=0

Overige symptomen

Uitkomst MDO

Conclusie stroomdiagram Milde non-immediate type of intolerantie (mogelijk) Milde immediete type allergie (mogelijk) Ernstige immediete type allergie Ernstige non-immediate type allergie

Uitkomsten bespreking Penicillines veilig te geven Penicillines onder medische supervisie Geen penicillines, eerst huidtesten Onduidelijk, bespreken in MDO

Herstellen Sluiten Annuleren

Vorige Volgende

4. Er vindt beoordeling plaats op basis van het stroomdiagram. De volgende uitkomsten zijn mogelijk

NIET GEVEN	HOOG RISICO*	MEDIUM RISICO	LAAG RISICO	
Ernstige non-immediate type allergie	(mogelijk) ernstige immediete type allergie	milde (non)immediate type allergie <10 jaar geleden	milde (non)immediate type huidreactie OF onduidelijke huidreactie > 10 jaar geleden	Intolerantie

5. Bij hoog en medium risico reacties volgt in principe een huidtest via de allergoloog. Er wordt een consult georderd via EPIC en een afspraak gepland voor een huidtest via de secretaresse (sein 10029).

Indien er op basis van de verstrekte gegevens geen duidelijke conclusie getrokken kan worden zal patiënt waar nodig worden besproken in het MDO met de allergologen waar verder beleid kan worden gemaakt.

Conform het onderstaand algoritme volgt er na succesvolle challenge een delabeling. Een succesvolle delabeling zal plaatsvinden na het uitblijven van een directe reactie.

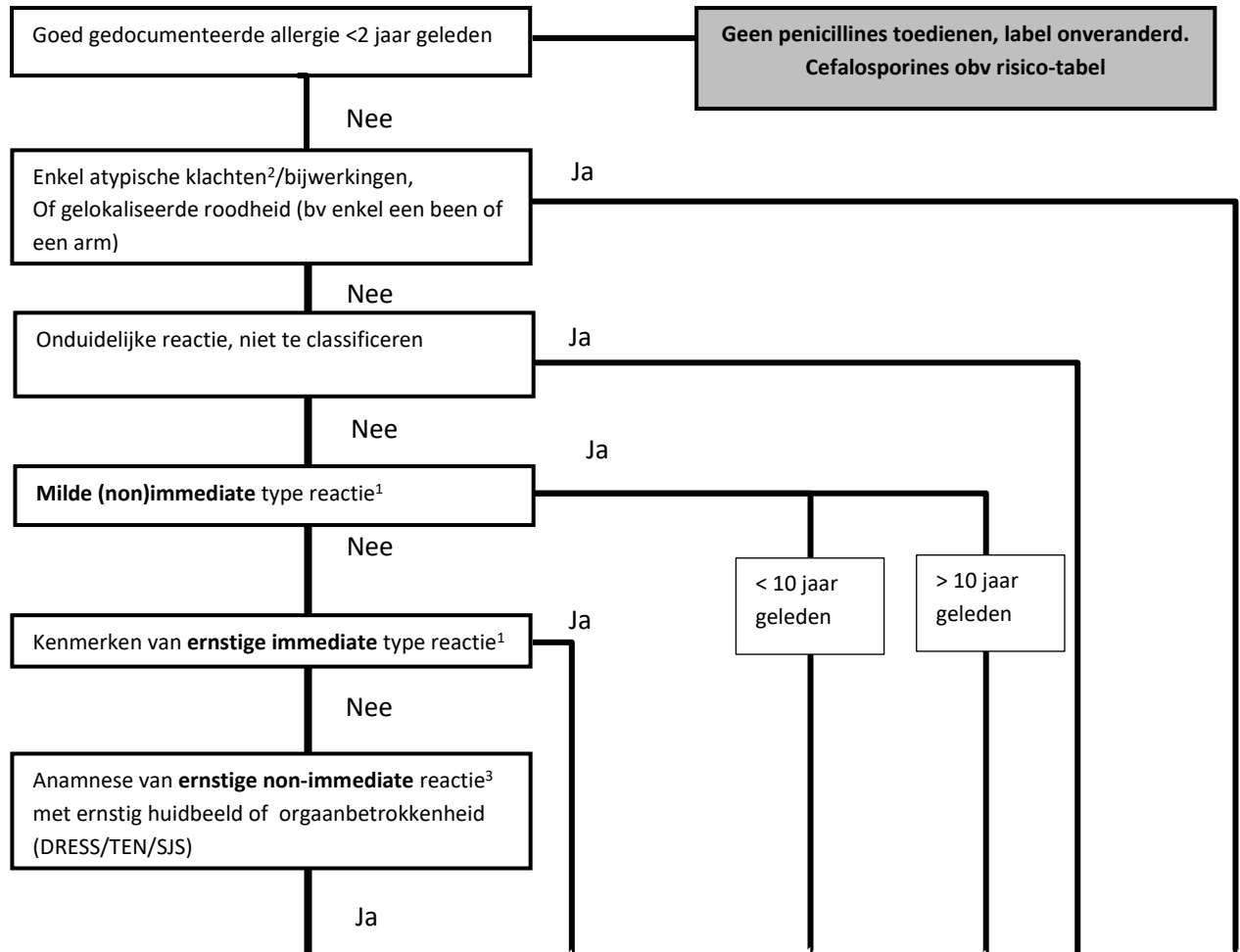
Dit wordt ook aan de huisarts gecommuniceerd door middel van een standaard brief die naar de huisarts verzonden zal worden.

In de brief naar de huisarts en uitleg aan de patiënt zullen de instructies worden gegeven om bij een uitgestelde reactie het A-team per e-mail in te lichten a-team@etz.nl.

6. Patiënt(e) wordt na afronden uit de lijst gehaald. Indien er beoordeling heeft plaatsgevonden maar huidtesten of challenge nog moeten volgen, wordt onder A-team Laatste beoordeling bijgehouden wat de stand van zaken is.

The screenshot shows a software window titled "Scoresysteem beoordelingsnotities". The window has a standard Windows-style title bar with a close button (X) on the right. Below the title bar is a toolbar with various icons: a star, a bold letter 'B', a text color selection tool, a font size selection tool, a plus sign, a "SmartText invoegen" button, and several navigation icons (back, forward, refresh). The main content area of the window contains the text "MB: allergie beoordeeld nog challenge". Below the text area, there is a checkbox labeled "Patiënt als beoordeeld markeren?" which is checked. To the right of this checkbox is a button labeled "Kopiëren naar no...". Below the checkbox are two input fields: "Waarde:" and "Tijd besteed:". At the bottom of the window are two buttons: "Accepteren" and "Annuleren".

Stroomdiagram beleid bij allergie voor middel uit de groep penicillines



	NIET GEVEN	HOOG RISICO*	MEDIUM RISICO	LAAG RISICO	
	Ernstige non-immediate type allergie	(mogelijk) ernstige immediate type allergie	Milde (non)immediate type allergie	Milde (non)immediate type huidreactie OF onduidelijke huidreactie > 10 jaar geleden	Intolerantie
Penicillines	Niet geven, overleg ⁴	Huidtest en evt orale challenge onder medische supervisie. Overleg indicatie met allergoloog	Huidtest en evt orale challenge onder medische supervisie	Orale challenge onder medische supervisie	Veilig te geven
Cefalosporines	Niet geven, overleg ⁴	Alleen cefalosporines met andere ziekten ⁵ , indien opgenomen onder medische supervisie ⁷	Alleen cefalosporines met andere ziekten	Veilig te geven	Veilig te geven
Carbapenems	Niet geven, overleg ⁴	Geven indien opgenomen ⁶	Veilig te geven	Veilig te geven	Veilig te geven
Monobactams	Niet geven, overleg ⁴	Geven indien opgenomen ⁶	Veilig te geven	Veilig te geven	Veilig te geven
Actie t.a.v. label EPD⁸	BLIJFT ACTIEF	Ter beoordeling allergoloog	Ontlabelen bij negatieve huidtest en na succesvolle challenge	Ontlabelen na succesvolle challenge	Ontlabelen, evt. na succesvolle toediening

* Alle zwangere patiënten, en patiënten met hemodynamische of respiratoire instabiliteit worden als hoog risico beschouwd.

1. **Kenmerken immediate type reactie:** binnen 2-6 uur optreden van: urticaria, rhinitis, conjunctivitis, angio-oedeem, respiratoire klachten als hoesten, wheezen, en dyspnoe, braken en diarree in combinatie met andere genoemde klachten, hypotensie, collaps, facio-oraal angio-oedeem. Een reactie wordt geassocieerd als mild wanneer er alléén sprake is van urticaria.

2. **Atypische klachten :** gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid en diarree, algemeen onwel bevinden.

3. **Ernstige non-immediate reactie::** drug rash met eosinofilie and systemische symptomen (DRESS), Stevens Johnson syndroom / Toxische Epidermale Necrolyse (SJS/TEN), Acute Generaliseerde Exanthemateuze Pustulose (AGEP), ernstig maculopapuleus exantheem. Ernstige leveraantasting, tubulo intersitiele nefritis (TIN) of andere orgaanschade, ernstige hematologische afwijkingen zoals hemolytische anaemie.

4. **Eerst overleg met allergoloog/consulent MMB of infectieziekten** over mogelijkheden voor beta-lactam antibiotica. In een spoedsituatie: alternatief antibioticum uit andere klasse geven en daarna overleg.

5. **Cefazoline, ceftriaxon en ceftazidim** delen geen zijketens met penicillines dus kunnen worden gegeven, mits patiënt opgenomen is.

6. **Indien opgenomen:** deze middelen mogen volgens de gebruikelijke procedures worden toegediend aan patiënten op een verpleegafdeling of SEH. Extra toezicht of controles zoals beschreven onder noot 7 zijn hierbij niet nodig.

7. **Medische supervisie:** Toedienen van een volledige dosis onder observatie met monitoring met bloeddruk en pols gedurende tenminste 1 uur. Bij twijfel overleg met allergoloog/internist-infectioloog.

8. **Acties:** Verwijs alle patiënten met reacties op meerdere (ook niet beta-lactam) antibiotica ook naar de allergoloog.

Werkwijze penicilline challenge op afdeling

Doel: blootstellen van patiënten met geregistreerde allergie aan penicillines, zodat bij een negatieve challenge delabeling kan plaatsvinden.

Doelgroep: patiënten die op basis van een risicoschatting of huidtest een lage kans hebben op een allergische reactie bij een geregistreerde penicilline allergie.

Werkwijze: op 3 tijdstippen wordt de patiënt blootgesteld aan een orale dosering penicilline. De eerste dosering betreft 1/10 van de gebruikelijke dosering. Tijdens de challenge worden de vitale functies gecontroleerd.

Afspraken en verantwoordelijkheden: informed consent wordt door een lid van het A-team of de hoofdbehandelaar verkregen. De hoofdbehandelaar wordt te alle tijde ingelicht over de challenge. De challenge vindt plaats op de afdeling waar een zaalarts of PA/verpl specialist werkzaam is die bekend is met het protocol voor het opvangen van (ernstige) allergische reacties.

Voor challenge	Het A-team schrijft orale penicilline voor, afhankelijk van de eerdere allergie kan gekozen worden voor -Amoxicilline (bij penicilline allergie algemeen) -Flucloxacilline -Amoxicilline/clavulaanzuur Daarnaast: Clemastine 2mg zo nodig iv	
Tijdstip	Handelingen verpleegkundige op afdeling	
t=0	Meten vitale gegevens (RR, pols, SaO ₂)	
t=0	Eerste gift antibiotica oraal in drankvorm	Amoxicilline: 50mg Flucloxacilline: 50mg Amoxicilline/clavulaanzuur: 62,5mg
t=30	Controle RR, pols, SaO ₂ , klachten patiënt	
t=60	Tweede challenge na 1 uur indien er geen klachten zijn opgetreden	Amoxicilline: 500mg Flucloxacilline: 500mg Amoxicilline/clavulaanzuur: 625mg
t=60	Controle RR, pols, SaO ₂ , klachten patiënt	
t=90	Controle RR, pols, SaO ₂ , klachten patiënt	
t=120	Derde challenge na 2 uur indien er geen klachten zijn opgetreden	Amoxicilline: 500mg Flucloxacilline: 500mg Amoxicilline/clavulaanzuur: 625mg
t=120	Controle RR, pols, SaO ₂ , klachten patiënt	
t=180	Afronden challenge, documentatie in EPIC	

Brief naar huisarts ten aanzien van delabelen

Geachte collega,

Bij uw patiënt(e) stond een penicilline allergie geregistreerd in ons ziekenhuissysteem.

Slechts een beperkt percentage van de gerapporteerde penicilline-allergieën betreft ook daadwerkelijk een IgE-gemedieerde reactie. Een onterecht label leidt tot meer gebruik van breed spectrum antibiotica, een langere ligduur en meer morbiditeit als het gevolg van toxiciteit.

Tijdens opname heeft er een challenge plaatsgevonden met *** waarbij geen allergische reactie optrad.

Delabeling: zou u het allergie signaal mbt penicillines uit uw elektronisch patiënten dossier willen verwijderen en de apotheker van patiënt(e) (indien van toepassing) willen inlichten.

De antibiotica die wij tot de klasse penicillines rekenen zijn de volgende: amoxicilline(-clavulaanzuur), flucloxacilline, piperacilline en (benzyl)penicilline.

Mocht er onverhoopt toch een verlate allergische reactie optreden na het ontslag, dan zouden we u willen vragen dit te melden bij ons via: A-team@etz.nl.

Bij voorbaat dank,

Namens het Antibiotica-team (A-team) van het ETZ,

Ondertekening