

Beleid bij overgevoeligheid voor antibiotica Maastricht UMC+



Auteurs: C.M.G. Nieuwhof (internist-allergoloog/immunoloog), S.H. Lowe (internist-infectioloog), S.P. van Mens (arts-microbioloog), M.E. van Wolfswinkel (internist-infectioloog), M.J.M. Boderie (internist-infectioloog i.o.), A. van de Plas (ziekenhuisapotheker).

Dit protocol is een nadere uitwerking van een protocol gemaakt in het LUMC, Leiden.

Dit protocol is besproken en akkoord bevonden door de Commissie Antimicrobiële Middelen (CAM) Maastricht UMC+ d.d. 17 januari 2019.

Dit protocol is een handleiding hoe om te gaan met een patiënt met een mogelijke antibiotica-allergie, maar kan niet op elke vraag hieromtrent antwoord geven. Indien nodig en/of bij twijfel, overleg met een dienstdoende internist-infectioloog, arts-microbioloog of allergoloog.

Toelichting protocol

Het beleid voor mogelijke therapiekeuze en registratie van de overgevoeligheid bij kruisovergevoeligheid van antibiotica is weergegeven in tabel 1. In de tekst hieronder vindt u een toelichting van de definities uit tabel 1. Uit tabel 2 kunt u de kruisovergevoeligheid tussen de beta-lactam antibiotica bij een immediate type penicilline- of cefalosporine-allergie afleiden.

Toelichting definities in tabel 1.

Beta-lactam antibiotica

Hierbinnen vallen de volgende vier groepen:

- Penicillines, waaronder: (benzyl)penicilline, feneticilline, amoxicilline, flucloxacilline, piperacilline
- Cefalosporines, waaronder: cefazoline, cefuroxim, ceftazidim, ceftriaxon, cefotaxim
- Carbapenems, waaronder: meropenem, imipenem
- Monobactams: aztreonam

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 < 6 uur: immediate type (waarschijnlijk IgE gemedieerd)
- Tijd tussen inname en eerste klachten 6-24 uur: te beschouwen als immediate type (mogelijk IgE gemedieerd, maar kan ook ontstaan door aspecifieke mestcel degranulatie)
- Tijd tussen inname en eerste klachten > 24 uur: non-immediate type (cellulaire reactie, Gell-Coombs type 4)

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

Immediate type:

- Mild: urticaria
- (Matig ernstig tot) ernstig: rhinitis, conjunctivitis, angio-oedeem, respiratoire klachten als hoesten, wheezen, braken en diarree in combinatie met andere genoemde klachten, hypotensie, collaps, anafylaxie, facio-oraal angio-oedeem, ernstige dyspnoe met bronchusobstructie, opname op bewaakte afdeling

Non-immediate type:

- Mild: aspecifiek erytheem, milde vorm van maculopapuleus exantheem, fixed drug eruptie
- Ernstig: ernstige huidbeelden: drug rash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens Johnson syndroom / Toxische epidermale necrolyse (SJS/TEN), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), ernstig maculopapuleus exantheem, ernstige leveraantasting, tubulo interstitiële nefritis (TIN) of andere orgaanschade, ernstige hematologische afwijkingen zoals hemolytische anaemie en trombocytopenie.

Aspecifieke klachten: gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid en diarree, algemeen onwel bevinden

Definities possible, probable en bewezen immediate type reacties

Possible immediate type reactie: één klacht die suggestief is voor immediate type reactie

Probable immediate type reactie: meerdere klachten die suggestief zijn voor immediate type reactie

Bewezen immediate type reactie: middels allergologisch onderzoek bevestigde immediate type reactie

Registratie allergie in SAP

Of er op stofnaam of op groepsnaam moet worden geregistreerd hangt af van het type reactie (zie tabel 1). Om het optreden van een ernstige allergische reactie door kruisallergie, maar ook om het onnodig vermijden van eerstelijns antibiotica te vermijden is het goed registreren essentieel.

Registratie op stofnaam: alleen de stof zelf wordt geregistreerd. Bijvoorbeeld: bij een reactie op amoxicilline registreer je een amoxicilline-allergie, bij een reactie op cefazoline registreer je een cefazoline-allergie.

Registratie op groepsnaam: wegens risico op kruisovergevoeligheid wordt op groep geregistreerd. Bijvoorbeeld: bij een reactie op amoxicilline registreer je een allergie voor de penicilline-groep, of in sommige gevallen op de hele beta-lactamgroep (=penicillines + cefalosporines generatie 1 t/m 5 + carbapenems + monobactams). Bij een reactie op ciprofloxacin registreer je een allergie voor de chinolonen-groep.

Vermeld bij registratie de mate van ernst van de reactie en noteer het zwaarste symptoom. Bij enkel urticaria: urticaria registreren. Bij klachten van minimaal 2 orgaansystemen (bijvoorbeeld urticaria én bronchospasme of rhinitis én hypotensie): anafylaxie registreren

Tabel 1.

Antibioticum	Type reactie	Ernst reactie	Antibiotica keuze	Registratie allergie
Penicillines	Non-immediate type	Niet ernstig	Alle beta-lactams incl. penicillines mogen worden gegeven	Op stofnaam als milde type IV reactie. Indien geen reactie na toediening registratie verwijderen.
		Ernstig	In spoedsituatie en indien alternatief beschikbaar is, geen beta-lactam geven. Overleg vervolgens met allergoloog/ consulent [#] over mogelijkheden vervolgbeleid.	Op beta-lactam groep ^{&} als ernstige type IV reactie. Pas registratie eventueel aan naar aanleiding van het klinisch beloop.
	Possible / probable immediate type: Een of meerdere kenmerken van immediate type	Mild (alleen urticaria)	Verdacht antibioticum en andere penicillines mogen alleen worden gegeven onder medische supervisie*, eventueel in overleg met allergoloog / consulent [#] Cefalosporines, carbapenems en aztreonam mogen worden gegeven.	Op stofnaam
		Ernstig	Penicillines niet geven. Eerst allergietesten en/of overleg met allergoloog. Overweeg desensibilisatie Cefalosporines mogen worden gegeven indien patiënt is opgenomen** mits geen kruisovergevoeligheid op basis van zijketens (zie tabel 2). Carbapenems en Aztreonam mogen worden gegeven indien patiënt is opgenomen**. Bij twijfel: overleg met allergoloog/ consulent [#] .	Op penicilline-groep registreren
	Bewezen immediate type		Zie advies allergoloog voor beleid	Op stofnaam

Cefalosporines	Non-immediate type	Niet ernstig	Alle beta-lactams incl. cefalosporines mogen worden gegeven	Op stofnaam als milde type IV reactie Indien geen reactie na toediening registratie verwijderen.
		Ernstig	In spoedsituatie en indien alternatief beschikbaar is, geen beta-lactam geven. Overleg vervolgens met allergoloog/ consulent [#] over mogelijkheden vervolgsbeleid.	Op Beta-lactam groep ^{&} als ernstige type IV reactie. Pas registratie eventueel aan naar aanleiding van het klinisch beloop.
	Possible / probable immediate type Een of meerdere kenmerken van immediate type reactie		Penicillines mogen worden gegeven indien patiënt is opgenomen** mits geen kruisovergevoeligheid op basis van zijketens (zie tabel 2) Andere cefalosporines dan het verdachte antibioticum mogen worden gegeven indien patiënt is opgenomen** mits geen kruisovergevoeligheid op basis van zijketens (zie tabel 2) Carbapenems mogen worden gegeven indien patiënt is opgenomen** (zie tabel 2) Aztreonam mag worden gegeven indien patiënt is opgenomen** mits geen kruisovergevoeligheid op basis van zijketens (zie tabel 2) Bij twijfel: overleg met allergoloog / consulent [#]	Op stofnaam
	Bewezen immediate type		Zie advies allergoloog voor beleid	Op stofnaam
Carbapenems	Non-immediate type	Niet ernstig	Alle Beta-lactams toegestaan incl. carbapenems	Op stofnaam als milde type IV reactie Indien geen reactie na toediening registratie verwijderen.
		Ernstig	In spoedsituatie en indien alternatief beschikbaar is, geen Beta-lactam geven. Overleg vervolgens met allergoloog/ consulent [#] over mogelijkheden vervolgsbeleid.	Op Beta-lactam groep ^{&} als ernstige type IV reactie. Pas registratie eventueel aan aan de hand van klinisch beloop.
	Possible / probable immediate type Een of meerdere kenmerken van immediate type reactie		Carbapenems niet geven. Eerst allergietesten en/of overleg met consulent [#] Penicillines, cefalosporines en aztreonam mogen worden gegeven indien patiënt is opgenomen** (zie tabel 2)	Op carbapenem-groep registreren

	Bewezen immediate type		Zie advies allergoloog voor beleid	Op stofnaam
Trimethoprim en sulfonamide antibiotica (bijv. cotrimoxazol)	Alle typen reacties		Antibioticum niet geven. Let op: er kunnen ook kruisreacties optreden met andere geneesmiddelen die sulfonamide-groepen bevatten Overweeg desensibilisatie.	Registreer op groep sulfonamiden en stofnaam trimethoprim bij overgevoeligheid voor co-trimoxazol Registreer op stofnaam trimethoprim bij geïsoleerde trimethoprim-overgevoeligheid
Overige antibiotica (niet-beta-lactam, niet sulfonamide en trimethoprim) Oa: macroliden, chinolonen	Non-immediate type	Niet ernstig	Antibioticum kan worden gegeven. Bij opnieuw optreden van de reactie het antibioticum staken en overleg met consulent [#]	Op stofnaam als milde type IV reactie Indien geen reactie na toediening registratie verwijderen.
		Ernstig	In spoedsituatie en indien alternatief beschikbaar is, antibiotica uit betreffende groep niet geven. Overleg vervolgens met allergoloog/ consulent [#] over mogelijkheden vervolgsbeleid.	Op betreffende groep als ernstige type IV reactie. Pas registratie eventueel aan naar aanleiding van het klinisch beloop.
	Possible / probable immediate type		Antibiotica uit de betreffende groep niet geven. Eerst allergietesten indien mogelijk en/of overleg met consulent [#]	Bij chinolonen op groep registreren Overige antibiotica op stofnaam
	Bewezen immediate type		Zie advies allergoloog voor beleid	Op stofnaam


* Medische supervisie: Toedienen van een volledige dosis onder observatie met monitoring van bloeddruk en pols elke 15 minuten gedurende tenminste 1 uur. Bij twijfel overleg met allergoloog/consulent medische microbiologie of infectieziekten

**Deze middelen mogen volgens de gebruikelijke procedures worden toegediend aan patiënten op een verpleegafdeling of SEH. Extra toezicht of controles zoals beschreven onder * zijn hierbij niet nodig.

Consulent: Arts-microbioloog / infectioloog

& Registratie Beta-lactam groep: Registreer penicillines + cefalosporines generatie 1 t/m 5 + carbapenems + monobactams

Tabel 2: Kans op immediate-type reactie door kruisovergevoeligheid tussen de verschillende beta-lactam antibiotica op basis van vergelijkbare zijketens.

		Amoxicilline	Benzylpenicilline	Flucloxacilline	Piperacilline	Cefalexine	Cefazoline	Cefalotine	Cefuroxim	Cefaclor	Cefamandol	Ceftibuten	Ceftriaxon	Cefotaxim	Ceftazidim	Ceftaroline	Ceftolozane	Meropenem	Imipenem	Ertapenem	Aztreonam	
		Penicillines	Amoxicilline	■	■	■	■	⊗				⊗	⊗									
	Benzylpenicilline	■	■	■	■	⊗		⊗		⊗	⊗											
	Flucloxacilline	■	■	■	■																	
	Piperacilline	■	■	■	■	⊗				⊗	⊗											
1 ^e g cefalosporine	Cefalexine	⊗	⊗		⊗	■				⊗	⊗											
	Cefazoline						■															
	Cefalotine		⊗					■	⊗				⊗									
2 ^e g cefalosporine	Cefuroxim							⊗	■				⊗	⊗								
	Cefaclor	⊗	⊗		⊗	⊗				■												
	Cefamandol	⊗	⊗		⊗	⊗					■											
3 ^e g cefalosporine	Ceftibuten											■		⊗	⊗	⊗	⊗					⊗
	Ceftriaxon								⊗				■	⊗	⊗	⊗	⊗					⊗
	Cefotaxim							⊗	⊗					■	⊗	⊗	⊗					⊗
	Ceftazidim														■	⊗	⊗					⊗
5 ^e g cefalosporine	Ceftaroline								⊗							■	⊗					⊗
	Ceftolozane																■					⊗
Carbapenems	Meropenem																	■				⊗
	Imipenem																		■			⊗
	Ertapenem																			■		⊗
Monobactams	Aztreonam											⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗					■

X	Niet relevant. Zie voor risico op kruisovergevoeligheid tabel 1
	Geen risico op kruisovergevoeligheid
X	Risico op kruisovergevoeligheid

Raadpleegde literatuur

- Antunez, C., N. Blanca-Lopez, M. J. Torres, C. Mayorga, E. Perez-Inestrosa, M. I. Montanez, T. Fernandez and M. Blanca (2006). "Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins." *J Allergy Clin Immunol* **117**(2): 404-410.
- Ariza, A., E. Barrionuevo, C. Mayorga, M. I. Montanez, E. Perez-Inestrosa, A. Ruiz-Sanchez, R. M. Rodriguez-Gueant, T. D. Fernandez, J. L. Gueant, M. J. Torres and M. Blanca (2014). "IgE to penicillins with different specificities can be identified by a multiepitope macromolecule: Bihaptenic penicillin structures and IgE specificities." *J Immunol Methods* **406**: 43-50.
- Barbaud, A., E. Collet, B. Milpied, H. Assier, D. Staumont, M. Avenel-Audran, A. Grange, S. Amarger, P. Girardin, M. T. Guinépain, F. Truchetet, A. Lasek, J. Waton and D. Toxidermies group of the French Society of (2013). "A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions." *Br J Dermatol* **168**(3): 555-562.
- Blanca-Lopez, N., D. Perez-Alzate, F. Ruano, M. Garcimartin, V. de la Torre, C. Mayorga, M. L. Somoza, J. Perkins, M. Blanca, M. G. Canto and M. J. Torres (2015). "Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis." *Allergy* **70**(8): 1013-1019.
- Blanca, M., M. Jose Torres, N. Blanca-Lopez and M. Gabriela Canto (2011). "Penicillin determinants in the diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to beta-lactams." *Int Arch Allergy Immunol* **155**(2): 187-188.
- Blanca, M., C. Mayorga, M. J. Torres, R. Warrington, A. Romano, P. Demoly, F. Silviu-Dan, M. Moya, J. Fernandez and C. Juarez (2002). "Side-chain-specific reactions to betalactams: 14 years later." *Clin Exp Allergy* **32**(2): 192-197.
- Buonomo, A., E. Nucera, V. Pecora, A. Rizzi, A. Aruanno, L. Pascolini, A. G. Ricci, A. Colagiovanni and D. Schiavino (2014). "Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with cell-mediated allergy to penicillins." *J Investig Allergol Clin Immunol* **24**(5): 331-337.
- Caimmi, S., C. Sanfiorenzo, D. Caimmi, P. J. Bousquet, R. Chiron and P. Demoly (2012). "Comprehensive allergy work-up is mandatory in cystic fibrosis patients who report a history suggestive of drug allergy to beta-lactam antibiotics." *Clin Transl Allergy* **2**(1): 10.
- Campagna, J. D., M. C. Bond, E. Schabelman and B. D. Hayes (2012). "The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review." *J Emerg Med* **42**(5): 612-620.
- Chiriac, A. M. and P. Demoly (2013). "Multiple drug hypersensitivity syndrome." *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **13**(4): 323-329.
- Chiriac, A. M., Y. Wang, R. Schrijvers, P. J. Bousquet, T. Mura, N. Molinari and P. Demoly (2018). "Designing Predictive Models for Beta-Lactam Allergy Using the Drug Allergy and Hypersensitivity Database." *J Allergy Clin Immunol Pract* **6**(1): 139-148 e132.
- Demoly, P., N. F. Adkinson, K. Brockow, M. Castells, A. M. Chiriac, P. A. Greenberger, D. A. Khan, D. M. Lang, H. S. Park, W. Pichler, M. Sanchez-Borges, T. Shiohara and B. Y. Thong (2014). "International Consensus on drug allergy." *Allergy* **69**(4): 420-437.

Demoly, P., A. Romano, C. Botelho, L. Bousquet-Rouanet, F. Gaeta, R. Silva, G. Rumi, J. Rodrigues Cernadas and P. J. Bousquet (2010). "Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams." Allergy **65**(3): 327-332.

DePestel, D. D., M. S. Benninger, L. Danziger, K. L. LaPlante, C. May, A. Lusk, M. Pichichero and J. A. Hadley (2008). "Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies." J Am Pharm Assoc (2003) **48**(4): 530-540.

Dorman, S. M., S. Seth and D. A. Khan (2018). "Risk of Allergic Reactions to Recurrent Intravenous Penicillin Administration in Penicillin Skin Test Negative Patients." J Allergy Clin Immunol Pract **6**(1): 196-200.

El Khoury, M., H. Assier, G. Gener, M. Paul, C. Haddad, O. Chosidow, P. Wolkenstein and S. Ingen-Housz-Oro (2018). "Polysensitivity in delayed cutaneous adverse drug reactions to macrolides, clindamycin and pristinamycin: clinical history and patch testing." Br J Dermatol.

Fernandez, T., M. J. Torres, R. P. R, M. S. Fuentes, S. Robles, C. Mayorga and M. Blanca (2005). "Decrease of selective immunoglobulin E response to amoxicillin despite repeated administration of benzylpenicillin and penicillin V." Clin Exp Allergy **35**(12): 1645-1650.

Gaeta, F., R. L. Valluzzi, C. Alonzi, M. Maggioletti, C. Caruso and A. Romano (2015). "Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins." J Allergy Clin Immunol **135**(4): 972-976.

Gueant, J. L., A. Romano, J. A. Cornejo-Garcia, A. Oussalah, C. Chery, N. Blanca-Lopez, R. M. Gueant-Rodriguez, F. Gaeta, P. Rouyer, T. Josse, G. Canto, F. D. Carmona, L. Bossini-Castillo, J. Martin, J. J. Laguna, J. Fernandez, F. Feo, D. A. Ostrov, P. C. Plasencia, C. Mayorga, M. J. Torres and M. Blanca (2015). "HLA-DRA variants predict penicillin allergy in genome-wide fine-mapping genotyping." J Allergy Clin Immunol **135**(1): 253-259.

Hjortlund, J., C. G. Mortz, T. B. Stage, P. S. Skov, R. Dahl and C. Bindeslev-Jensen (2014). "Positive serum specific IgE has a short half-life in patients with penicillin allergy and reversal does not always indicate tolerance." Clin Transl Allergy **4**: 34.

Jeffres, M. N., P. P. Narayanan, J. E. Shuster and G. E. Schramm (2016). "Consequences of avoiding beta-lactams in patients with beta-lactam allergies." J Allergy Clin Immunol **137**(4): 1148-1153.

Macy, E. (2014). "Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis." Curr Allergy Asthma Rep **14**(11): 476.

Macy, E. and K. G. Blumenthal (2018). "Are Cephalosporins Safe for Use in Penicillin Allergy without Prior Allergy Evaluation?" J Allergy Clin Immunol Pract **6**(1): 82-89.

Macy, E. and E. W. Ngor (2013). "Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin." J Allergy Clin Immunol Pract **1**(3): 258-263.

Neuman, M. G., L. B. Cohen and R. M. Nanau (2015). "Quinolones-induced hypersensitivity reactions." Clin Biochem **48**(10-11): 716-739.

Pichichero, M. E. (2007). "Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift." Diagn Microbiol Infect Dis **57**(3 Suppl): 13S-18S.

Pichichero, M. E. and J. R. Casey (2007). "Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis." Otolaryngol Head Neck Surg **136**(3): 340-347.

Pichichero, M. E. and R. Zagursky (2014). "Penicillin and cephalosporin allergy." Ann Allergy Asthma Immunol **112**(5): 404-412.

Pichler, W. J., B. Daubner and T. Kawabata (2011). "Drug hypersensitivity: flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity." J Dermatol **38**(3): 216-221.

Pichler, W. J., Y. Srinoulprasert, J. Yun and O. Hausmann (2017). "Multiple Drug Hypersensitivity." Int Arch Allergy Immunol **172**(3): 129-138.

Pichler, W. J. and D. Yerly (2018). "Drug hypersensitivity: We need to do more." J Allergy Clin Immunol **141**(1): 89-91.

Pinho, A., I. Coutinho, A. Gameiro, M. Gouveia and M. Goncalo (2017). "Patch testing - a valuable tool for investigating non-immediate cutaneous adverse drug reactions to antibiotics." *J Eur Acad Dermatol Venereol* **31**(2): 280-287.

Romano, A., F. Gaeta, M. F. Arribas Poves and R. L. Valluzzi (2016). "Cross-Reactivity among Beta-Lactams." *Curr Allergy Asthma Rep* **16**(3): 24.

Romano, A., F. Gaeta, R. L. Valluzzi, C. Alonzi, M. Maggioletti, A. Zaffiro, C. Caruso and D. Quaratino (2013). "Absence of cross-reactivity to carbapenems in patients with delayed hypersensitivity to penicillins." *Allergy* **68**(12): 1618-1621.

Romano, A., F. Gaeta, R. L. Valluzzi, C. Caruso, G. Rumi and P. J. Bousquet (2010). "IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems." *J Allergy Clin Immunol* **126**(5): 994-999.

Romano, A., F. Gaeta, R. L. Valluzzi, M. Maggioletti, C. Caruso and D. Quaratino (2016). "Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins." *J Allergy Clin Immunol* **138**(1): 179-186.

Romano, A., F. Gaeta, R. L. Valluzzi, M. Maggioletti, A. Zaffiro, C. Caruso and D. Quaratino (2015). "IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins." *J Allergy Clin Immunol* **136**(3): 685-691 e683.

Romano, A., R. L. Valluzzi, C. Caruso, M. Maggioletti and F. Gaeta (2017). "Non-immediate Cutaneous Reactions to Beta-Lactams: Approach to Diagnosis." *Curr Allergy Asthma Rep* **17**(4): 23.

Romano, A., R. L. Valluzzi, C. Caruso, M. Maggioletti, D. Quaratino and F. Gaeta (2018). "Cross-Reactivity and Tolerability of Cephalosporins in Patients with IgE-Mediated Hypersensitivity to Penicillins." *J Allergy Clin Immunol Pract* **6**(5): 1662-1672.

Sanchez-Borges, M., B. Thong, M. Blanca, L. F. Ensina, S. Gonzalez-Diaz, P. A. Greenberger, E. Jares, Y. K. Jee, L. Kase-Tanno, D. Khan, J. W. Park, W. Pichler, A. Romano and M. J. Jaen (2013). "Hypersensitivity reactions to non beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy." *World Allergy Organ J* **6**(1): 18.

Silviu-Dan, F., S. McPhillips and R. J. Warrington (1993). "The frequency of skin test reactions to side-chain penicillin determinants." *J Allergy Clin Immunol* **91**(3): 694-701.

Sogn, D. D. (1986). "Prevention of allergic reactions to penicillin." *J Allergy Clin Immunol* **78**(5 Pt 2): 1051-1052.

Terico, A. T. and J. C. Gallagher (2014). "Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity." *J Pharm Pract* **27**(6): 530-544.

Trautmann, A., S. Benoit, M. Goebeler and J. Stoevesandt (2017). ""Treating Through" Decision and Follow-up in Antibiotic Therapy-Associated Exanthemas." *J Allergy Clin Immunol Pract* **5**(6): 1650-1656.

Trubiano, J. A., A. K. Aung, M. Nguyen, S. R. Fehily, L. Graudins, H. Cleland, A. Padiglione and A. Y. Peleg (2016). "A Comparative Analysis Between Antibiotic and Nonantibiotic-Associated Delayed Cutaneous Adverse Drug Reactions." *J Allergy Clin Immunol Pract* **4**(6): 1187-1193.

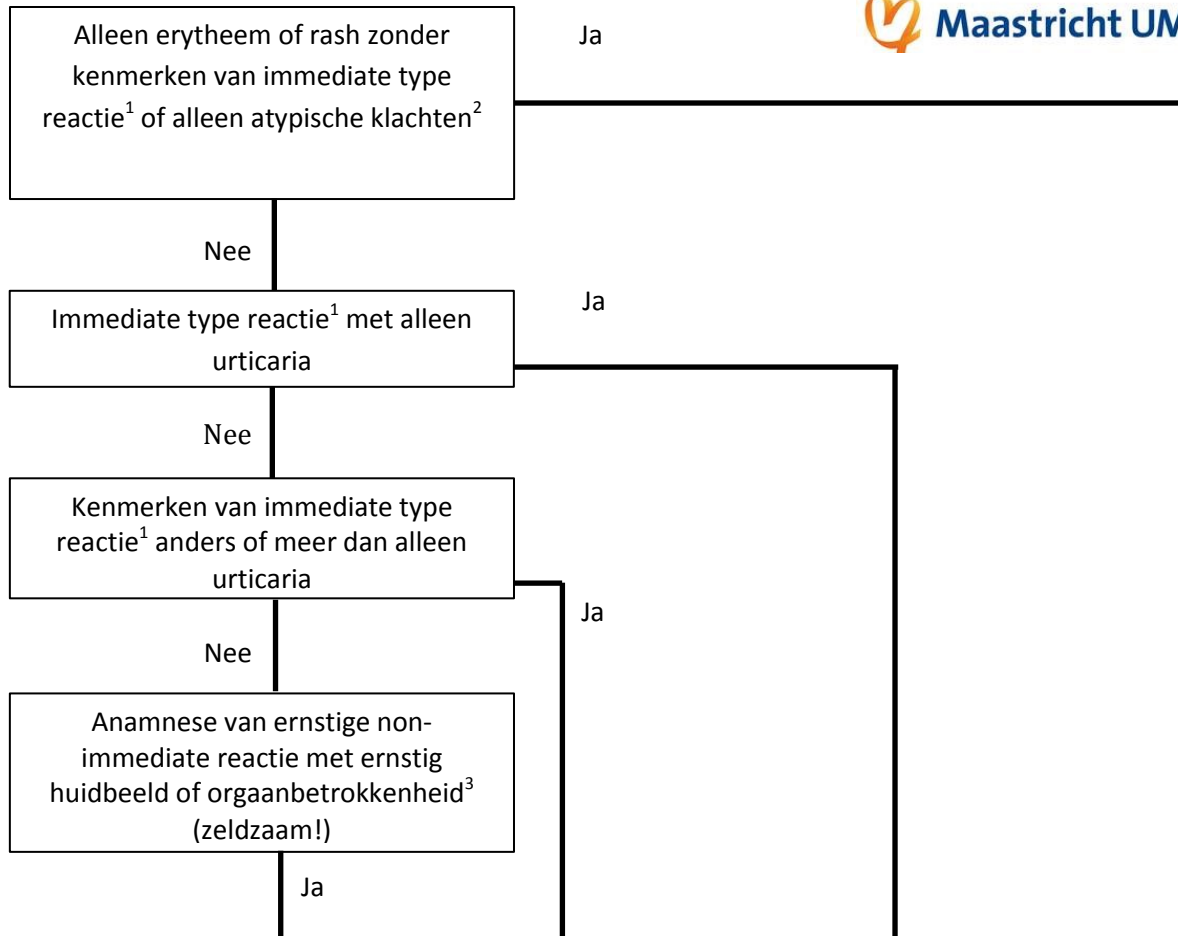
Uyttebroek, A. P., Decuyper, II, C. H. Bridts, A. Romano, M. M. Hagendorens, D. G. Ebo and V. Sabato (2016). "Cefazolin Hypersensitivity: Toward Optimized Diagnosis." *J Allergy Clin Immunol Pract* **4**(6): 1232-1236.

Uyttebroek, A. P., V. Sabato, N. Cop, Decuyper, II, M. A. Faber, C. H. Bridts, C. Mertens, M. M. Hagendorens, L. S. De Clerck and D. G. Ebo (2016). "Diagnosing cefazolin hypersensitivity: Lessons from dual-labeling flow cytometry." *J Allergy Clin Immunol Pract* **4**(6): 1243-1245.

Vultaggio, A., G. Virgili, F. Gaeta, A. Romano, E. Maggi and A. Matucci (2015). "High serum beta-lactams specific/total IgE ratio is associated with immediate reactions to beta-lactams antibiotics." *PLoS One* **10**(4): e0121857.

Watts, T. J., P. H. Li and R. Haque (2018). "DRESS Syndrome due to benzylpenicillin with cross-reactivity to amoxicillin." J Allergy Clin Immunol Pract **6**(5): 1766-1768.

Zagursky, R. J. and M. E. Pichichero (2018). "Cross-reactivity in beta-Lactam Allergy." J Allergy Clin Immunol Pract **6**(1): 72-81 e71.



	Ernstige non-immediate type allergie	Ernstige immediate type allergie	Milde immediate type allergie	Milde non-immediate type of geen allergie
Penicillines	Niet geven, overleg ⁴	Niet geven	Onder medische supervisie ⁷	Veilig te geven
Cefalosporines	Niet geven, overleg ⁴	Alleen cefalosporines met andere zijketen ⁵ , indien opgenomen ⁶	Veilig te geven	Veilig te geven
Carbapenems	Niet geven, overleg ⁴	Geven indien opgenomen ⁶	Veilig te geven	Veilig te geven
Monobactams	Niet geven, overleg ⁴	Geven indien opgenomen ⁶	Veilig te geven	Veilig te geven

- Kenmerken immediate type reactie:** binnen 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.
- Atypische klachten :** gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid en diarree, algemeen onwel bevinden.
- Ernstige non-immediate reactie:** drug rash met eosinofilie and systemische symptomen (DRESS), Stevens Johnson syndroom / Toxische Epidermale Necrolyse (SJS/TEN), Acute Gegeneraliseerde Exanthemateuze Pustulose (AGEP), ernstig maculopapuleus exantheem. Ernstige leveraantasting, tubulo intersitiele nefritis (TIN) of andere orgaanschade, ernstige hematologische afwijkingen zoals hemolytische anaemie.
- 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.
- Cefazoline, ceftriaxon en ceftazidim** delen geen zijketens met penicillines dus kunnen worden gegeven, mits patiënt opgenomen is. De overige cefalosporines geven mogelijk een kruis-allergie; raadpleeg daarvoor eerst het ODIN-protocol.
- 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.
- Medische supervisie:** Toedienen van een volledige dosis onder observatie met monitoring met bloeddruk en pols elke 15 minuten gedurende