KU LEUVEN

Penicilline Allergie in de Huisartsenpraktijk

Jef Vanderhoydonck , KU Leuven

In samenwerking met: Tom Van Bouwel, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Patrik Vankrunkelsven, KU Leuven, ACHG

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

2016

Dankwoord

Zonder hulp was het schrijven van deze masterproef niet mogelijk geweest. Mijn collega en beste vriend Tom Van Bouwel heeft samen met mij over de voorbije 2 jaar bloed, zweet en tranen gegeven om alles tot een goed einde te brengen. De personen die ons veel gewaardeerde hulp aanboden tijdens deze periode wil ik oprecht bedanken.

Allereerst wil ik onze promotor Prof. Dr. Patrik Vankrunkelsven bedanken om het idee van penicilline allergie in de huisartsenpraktijk te onderzoeken, samen met ons uit te werken en in goede banen te leiden.

Verder wil ik prof. dr. em. Jan Ceuppens en prof. dr. Rik Schrijvers van de dienst allergologie van het Universitaire Ziekenhuis Leuven dankzeggen voor hun nuttige inbreng, specialistisch advies en training in allergie testen.

Zonder de waardevolle inbreng van Dr. Bert Vaes en het INTEGO team was een grondig epidemiologische onderzoek niet mogelijk geweest.

Speciale dank gaat naar Dr. Dirk Vanderhoydonck, Dr. Ria Cornelissen, Dr. Hilde Goossens en de andere medewerkers van huisartsenpraktijk De Zorgboom te Hechtel. De medewerking van hun praktijk was een essentieel sleutelstuk voor deze masterproef.

Apotheek Warlop te Ekeren en apothekeres Ine Warlop hebben tijdig en correct de nodige stoffen voor ons voorbereid waarvoor dank.

Mijn dankbaarheid gaat tevens uit naar de firma Oxycure voor het sponsoren van zuurstof voor medische doeleinden.

De ondersteuning en flexibiliteit aangereikt door onze praktijkopleiders, Dr. Ria Cornelissen, Dr. Evangelos Zervas en Dr. Marino Verdickt gaf ons de nodige energie om door te zetten op moeilijke momenten. Hiervoor ben ik eeuwig dankbaar.

Ten slotte wil ik mijn familie, mijn vriendin en mijn vrienden bedanken voor hun begrip en steun gedurende de laatste twee jaar. Zij hebben mij de kracht gegeven om door te zetten tot het einde.

Jef Vanderhoydonck

Abstract : Penicilline Allergie in de Huisartsenpraktijk

Huisarts in Opleiding: Vanderhoydonck Jef, KU Leuven

In samenwerking met: Huisarts in Opleiding: Van Bouwel Tom, KU Leuven

Promotor: Prof. Patrik Vankrunkelsven, KU Leuven, ACHG

Praktijkopleider: Dr. Zervas Evangelos ; Dr. Cornelissen Ria

Context: Een penicilline allergie wordt zelden met zekerheid gediagnosticeerd en wordt vaak onterecht in het EMD (Elektronisch Medisch Dossier) geregistreerd. Hierdoor worden alternatieve antibiotica voorgeschreven bij het vermoede van een penicilline allergie. Het incorrect etiketteren van patiënten met penicilline allergie wordt geassocieerd met minder efficiënte behandelingen van bacteriële infectieziekten, verhoogde gezondheidzorgkosten en resistentie voor andere antibiotica. Deze thesis tracht de huidige situatie betreffende penicilline allergie in de Vlaamse huisartsenpraktijk in kaart te brengen.

Onderzoeksvraag: Een pilootstudie onder de vorm van een kwaliteitsverbeterend project werd opgesteld en uitgevoerd om de haalbaarheid van diagnostische testen voor penicilline allergie in de huisartsenpraktijk te toetsen. Aan de hand van de resultaten werd gezocht of er een discordantie bestaat tussen registratie van een penicilline allergie in het EMD en het effectief voorkomen van een IgE gemedieerde penicilline allergie.

Methode: De resultaten bekomen uit de literatuurstudie waren de aanzet om een pilootstudie op te stellen om IgE gemedieerde penicilline allergie te toetsen in de huisartsenpraktijk. De rol van de huisarts in het diagnosticeren van penicilline allergie werd in de literatuur ondergezocht. Via INTEGO werd een gerichte epidemiologische studie uitgevoerd. Een vergelijking werd gemaakt met internationale waarden. In een Vlaamse huisartsenpraktijk werden patiënten met een registratie van penicilline allergie in het EMD gerekruteerd. Mogelijke barrières en risico's werden gedetecteerd en een veilige aangepaste aanpak werd vooropgesteld. Door middel van vragenlijsten, huidpriktesten, intradermale testen en een orale toets, werd bij de testsubjecten nagegaan op het wel dan niet hebben van een IgE gemedieerde penicilline allergie. De haalbaarheid van penicilline allergietesten in de huisartsenpraktijk werd nagegaan.

Resultaten: Er bestaan geen duidelijke richtlijnen om penicilline allergie in de huisartsenpraktijk te diagnosticeren. De prevalentie van penicilline allergie in Vlaanderen was in 2013 lager dan de internationale gemiddelde en bedroeg 16,85/1000 patiënten. Het vrouwelijke geslacht en een oudere leeftijd bleken risico factoren te zijn om een penicilline allergie te hebben. Op basis van alleen vragenlijsten werd geschat geen penicilline allergie aanwezig te zijn bij 24/32 ondervraagde patiënten. Geen enkel van de 17 testsubjecten die instemde op invasieve testen bleken een IgE gemedieerde penicilline allergie te hebben. Penicilline allergietesten kunnen succesvol uitgevoerd worden in de huisartsenpraktijk. Deze testen zijn echter tijdsintensief en er bestaan logistieke barrières die de integratie ervan in de dagelijkse praktijkvoering momenteel niet mogelijk maakt.

Conclusie: De prevalentie van penicilline allergie in Vlaanderen wordt wellicht nog steeds overschat. Huisartsen moeten beter geïnformeerd worden wat de precieze contra-indicaties zijn voor een penicilline antibioticum en hebben nood aan een duidelijke protocol om de correcte diagnose te stellen. Dit zou valse diagnoses van penicilline allergie kunnen verlagen. Verder moeten de diagnostische testen om een penicilline allergie na te gaan, frequenter en meer praktisch georganiseerd worden in de huisartsenpraktijk.

ICPC-code: A12

ICD10-code: Z88.0

Inhoudsopgave

Dankwoord 1
Abstract : Penicilline Allergie in de Huisartsenpraktijk 2
Lijst met afkortingen 5
Inleiding 6
Motivatie 7
Deel 1: Literatuuronderzoek 8
1. Onderzoeksvragen 8
2. Methodiek 8
3. Resultaten 9
3.1. Definities 9
3.2. De verschillende overgevoeligheidsreacties op penicilline 9
3.3. Praktische aanpak van de patiënt die een penicilline-allergie vermeldt 16
3.4. Dossierbeheer en communicatie 18
4. Samenvatting 20
5. Discussie 21
6. Besluit 21
Deel 2: Epidemiologische analyse van penicilline allergie in Vlaanderen 22
1. Inleiding 22
2. Onderzoeksvragen 22
3. Literatuurstudie 23
3.1. Methode 23
3.2. Bespreking 23
4. Epidemiologisch onderzoek 24
4.1. Inleiding 24
4.2. Methode 24
4.3. Resultaten 26
4.4. Discussie 29
Deel 3: Praktijk verbeterend project: Het veilig diagnosticeren van penicilline allergie in de huisartsenpraktijk 31
1. Inleiding: 31
2. Onderzoeksvragen: 31
3. Methodiek 32
3.1. Voorbereiding 32
4. Resultaten 36

5. Discussie 37
6. Beperkingen van de studie 38
7. Besluit 38
Referenties 39
Deel 1: Literatuuronderzoek 39
Deel 2: Epidemiologische analyse van penicilline allergie in Vlaanderen 40
Deel 3: Praktijk verbeterend project: Het veilig diagnosticeren van penicilline allergie in de huisartsenpraktijk 41
BIJLAGE 42
Deel 1: Literatuuronderzoek 42
1. Andere zeldzame uitgestelde immuunreacties na blootstelling aan penicilline 42
Deel 2: Epidemiologische analyse van penicilline allergie in Vlaanderen 46
Deel 3: Praktijk verbeterend project: Het veilig diagnosticeren van penicilline allergie in de huisartsenpraktijk 49
Goedkeuring Ethisch Comité 51
Goedgekeurde Protocol Ethisch Comité 52
Appendix : Goedgekeurde documenten Ethisch Comité 54
1. Protocol: Huidprik en orale challenge test in de huisartsenpraktijk 54
2. Behandelingsprotocol bij ongewenste effecten of ernstige reacties op huidpriktesten met penicilline of orale inname van amoxicilline 250 mg 56
3. Patiënten Informatiebrief 57
4. Vragenlijst betreffende omstandigheden van de diagnose van penicilline allergie: 59
5. Exclusiecriteria studie voor penicilline challenge testen 62
6. Informed consent 64

Lijst met afkortingen

- Motivatie
  - EMD: elektronisch medisch dossier
  - RAST: radioallergosorbent test
- Deel 1: Literatuuronderzoek
  - NHG: Nederlands huisartsen genootschap
  - RIZIV: Rijksinstituut voor ziekte en invaliditeitsverzekering
  - BAPCOC: Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk
  - CMA: Canadian medical association infobase
  - CBO: Centraal begeleidingsorgaan
  - KCE: Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg
  - NICE: National institute for health and care excellence
  - NGC: National guideline clearinghouse
  - AAFP: American academy of family physicians
  - EBMpracticenet: Evidence based medicine practicenet
  - BMJ: British medical journal
  - MeSH: Medical Subject Headings
  - EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology
  - Ig: immunoglobuline
  - DRESS: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
  - SJS: Stevens-Johnson syndrome
  - TEN: Toxic epidermal necrolysis
  - ACE-inhibitor: angiotensin converting enzyme-inhibitor
  - NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug
  - AGEP: Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose
  - FDE: Fixed drug eruption / gefixeerde drug eruptie
  - HPT: huidpriktesten
  - IDT: intradermale testen
  - HLA: leukocyte antigen
- Deel 2: Epidemiologische analyse van penicilline allergie in Vlaanderen
  - EMD: elektronisch medisch dossier
  - MeSH: Medical Subject Headings
  - Ig: immunoglobuline
  - ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
  - ICPC: International Classification of Primary Care
  - ATC Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
  - BMI: Body mass index
- Deel 3: Praktijk verbeterend project: Het veilig diagnosticeren van penicilline allergie in de huisartsenpraktijk
  - EMD: elektronisch medisch dossier
  - Ig: immunoglobuline
  - HPT: huidpriktesten
  - IDT: intradermale testen
  - PPL: Penicilloyl-poly-L-lysine
  - ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
  - ICPC: International Classification of Primary Care

Inleiding

Een allergie tegen penicilline is één van de meest gerapporteerde overgevoeligheidsreactie op medicatie in de algemene populatie(1). Niet geverifieerde penicilline allergie is een significant medisch probleem. Het wordt vaak en soms onterecht in het medisch dossier van de patiënt gedocumenteerd. Ongeveer 10% van de populatie vermeld een penicilline allergie te hebben. 90% van deze patiënten tolereren echter penicilline antibiotica en moeten dus niet als allergisch beschouwd worden(2)(3).

Het documenteren van de diagnose is belangrijk om levensgevaarlijke anafylactische reacties te vermijden. Jammer genoeg wordt de diagnose van een penicilline allergie in de meerderheid van de gevallen niet juist gesteld.

Een misdiagnose van een penicilline allergie houdt heel wat nadelen in. Zo blijven penicillines vaak het meest effectief, en dus ook de eerste keuze antibiotica bij verschillende soorten infecties. Patiënten kunnen dus onterecht de meest optimale behandeling mislopen. Alternatieven brengen vaak meer kosten met zich mee, hebben een hogere morbiditeit en zelfs mortaliteit(4).

De huisarts speelt een essentiële rol bij de diagnose van een penicilline allergie en de communicatie hierover. Helaas bestaan er veel misverstanden over deze overgevoeligheidsreactie. Het is vaak een subjectieve diagnose die te snel gesteld wordt uit gebrek aan kennis of de vrees ooit verantwoordelijk te zijn voor een anafylactische reactie met fatale afloop.

Het doel van deze thesis is achterhalen wat de verschillende reacties op een penicilline antibioticum kunnen zijn, nagaan hoe de diagnose zo correct mogelijk gesteld kan worden, de rol van de huisarts in dit proces bepalen en aan de hand van een pilootstudie testen of dit allemaal haalbaar is in de dagelijkse praktijk.

Daarenboven wordt er een epidemiologisch onderzoek gedaan om meer inzicht te krijgen in deze problematiek.

Motivatie

Als beginnende huisartsen viel het ons op dat er veel patiënten zijn met een registratie van een penicilline allergie in het elektronisch medisch dossier (EMD). Bij navraag vertelt de patiënt vaak zich de episode van vermeende allergische reactie niet meer te herinneren. Patiënten die het zich nog wel herinneren vermelden zeer uiteenlopende en soms duidelijk niet gerelateerde symptomen.

Wanneer een patiënt een reactie op medicatie vermeldt, voel je als huisarts snel de druk om dit te noteren. De patiënt is er immers van overtuigd dat hij geen penicilline meer mag nemen, omdat dat gevaarlijk kan zijn. Andere argumenten die kunnen meespelen zijn tijdsgebrek, schrik voor onvoldoende therapietrouw en zoals reeds eerder vermeld, de vrees verantwoordelijk te zijn voor ernstige reacties.

Wanneer we enkele EMD's met registratie van een penicilline allergie gaan bekijken, is het opmerkelijk dat er zelden terug te vinden is hoe en waarom een diagnose gesteld werd. Een korte navraag bij collega's met meer jaren ervaring brengt de volgende methoden aan het licht: zelfdiagnose, (hetero-)anamnese , controle bij de allergoloog, een bloedname (RAST), krastesten.

Andere zaken die opvallen bij het nakijken van medische dossiers zijn het voorkomen van vervelende bijwerkingen op alternatieve antibiotica zoals bv. peesrupturen na het gebruik van quinolones, het nemen van verschillende soorten antibiotica kort op rij (wat resistentie suggereert) en een opvallend overwicht aan vrouwelijke patiënten met registratie van een penicilline allergie.

Een laatste factor die ons motiveerde om de problematiek rond penicilline allergie en de diagnose er van verder uit te spitten is het feit dat het niet eenvoudig is een patiënt te overtuigen dat hij/zij dit product toch veilig kan gebruiken. Eenmaal een arts ooit verteld heeft dat er zeker nooit nog een penicilline mag genomen worden, is dit geen sinecure.

Deel 1: Literatuuronderzoek

Door Tom Van Bouwel

1. Onderzoeksvragen

- Wat zijn de mogelijke overgevoeligheidsreacties op penicillines?
- Hoe wordt de diagnose zo correct mogelijk gesteld en wat is de rol van de huisarts?

2. Methodiek

Het watervalprincipe werd gebruikt. In de quaternaire bronnen werd er gezocht met de termen hypersensitiviteitsreactie, overgevoeligheidsreactie op medicatie en penicilline allergie. Van de volgende 13 databanken die werden geraadpleegd hadden enkel de laatste 4 relevante informatie.

- Nederlands huisartsen genootschap (NHG)
- Rijksinstituut voor ziekte en invaliditeitsverzekering (RIZIV)
- Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk (BAPCOC)
- De hoge gezondheidsraad
- Belgian screening tools
- Canadian medical association infobase (CMA): clinical practice guideluines
- Centraal begeleidingsorgaan (CBO)
- New Zealand guidelines group
- Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE)
- National institute for health and care excellence (NICE)
- National guideline clearinghouse (NGC)
- American academy of family physicians (AAFP)
- EBMpracticenet

De gevonden richtlijnen handelen over allergietesten in het algemeen of overgevoeligheidsreacties op niet verder gespecifieerde medicatie. Penicilline- of beta-lactam allergie is telkens 1 van de beschreven topics. Alle richtlijnen geven op kleine verschillen na dezelfde instructies.

Op tertiair niveau werd er vruchteloos gezocht via British medical journal (BMJ) clinical evidence en minerva.
Vervolgens werd er via de MESH termen: hypersensitivity-immediate/diagnosis AND Penicillins, skin test/adverse effect or diagnosis AND penicillins gezocht in de MEDLINE databank via PUBMED. Artikels en reviews gepubliceerd in de laatste 10 jaar werden geselecteerd. De zoekopdrachten gaven respectievelijk 136 artikels en 20 reviews en 7 artikels en 1 review. Hieruit werden respectievelijk 26 en 3 relevante artikels weerhouden.
Wanneer de term immediate wordt vervangen door delayed, werden er 19 artikels gevonden. Allen zijn casus presentaties. Via de zoektermen Hypersensitivity AND general practitioners en penicillins/adverse effects OR Penicillins/immunology AND general practitioners konden geen nieuwe relevante artikels aangebracht worden.
Tijdens het verdere proces werden de bibliografieën van relevante artikels geraadpleegd om additionele bronnen te identificeren. Hierbij werden ook artikels ouder dan 10 jaar gebruikt.

3. Resultaten

3.1. Definities

The Joint Task Force on Practice Parameters, een commissie bestaande uit al de grote Amerikaanse allergie en immunologie instituten, definieert een allergische reactie op medicatie als volgt: Een immunologisch gemedieerde respons op een farmaceutisch en/of formulerend agens in een gesensitiseerd persoon(1).

De EAACI definieert hypersensitiviteit als een reactie die objectiveerbare en reproduceerbare tekenen of symptomen veroorzaakt. Deze reactie wordt geïniteerd door blootstelling aan een bepaalde stimulus aan een dosis die normaal getolereerd wordt(5).

3.2. De verschillende overgevoeligheidsreacties op penicilline

Classificatie

Deze respons op medicatie wordt historisch op twee manieren ingedeeld. Gell en Coombs gebruikten het onderliggend immunologisch mechanisme. Levine stelde een categorisatie voor op basis van het tijdsinterval tussen toediening van het product en het optreden van ongewenste effecten (Tabel 1). Beide systemen handelen over de fysiopathologie en hebben weinig klinisch nut in de dagelijkse praktijk van een huisarts.

Tabel 1: immunologische classificatie van hypersensitiviteitsrreacties naar Gell en Coombs. Gebaseerd op: Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics(6)**.**

Gell-coombs classificatie	Tijd tot symptomen (Levine)	mediatoren	Klinische tekens
Type I	<1u	IgE	Anafylaxie met urticaria, angio-oedeem, wheezing, laryngeaal oedeem en hypotensie
Type II	>72u	IgG/IgM + complement	Immuuncytopenie, auto-immune hemolytische anemie
Type III	>72u	IgG of IgM immuun-complexen	Serumziekte, medicatie koorts, vasculitis, weefselbeschadiging
Type IV	>72u	T-cellen en cytokines	Contact dermatitis, milde orgaaninflammatie, maculopapuleus exantheem

Bij **type-1** reacties gaat het immuunsysteem immunoglobuline E (IgE) aanmaken na contact met een allergeen. Deze antistoffen binden zich op mastcellen en zullen bij een volgende blootstelling vasoactieve amines (histamine, serotonine, prostaglandine) vrijzetten. De amines induceren vaatverwijding en bronchiale – en/of coronaire constrictie. De reactie kan mild zijn, maar alle orgaansystemen kunnen betrokken zijn. Er is sprake van anafylaxie als er een levensbedreigende situatie ontstaat met betrokkenheid van minstens 2 orgaansystemen. Type-1 reacties lijken af te nemen na enkele uren, maar kunnen terug opflakkeren en enkele dagen aanhouden door een late fase respons(7).

Type -2 of cytotoxische reacties ontstaan wanneer immunoglobuline G (IgG) of immunoglobuline M (IgM) zich gaat richten op antigenen gebonden aan lichaamseigen cellen of weefsel. Hierdoor wordt het immuunsysteem geactiveerd met lyse van de doelcel tot gevolg. Klinische tekens zijn urticaria, koorts, artralgie en/of artritis.

Type-3 reacties zijn het resultaat van het neerslaan van antigeen-antistofcomplexen met rekrutering van neutrofielen en activatie van het complementsysteem als gevolg. In normale omstandigheden verwijderen monocyten deze immuuncomplexen. Enkel wanneer er een overvloed aan immuuncomplexen is, zoals bij auto-immuniteit, zal er een inflammatie reactie ontstaan. Men spreekt dan van serumziekte. De veroorzaakte weefselschade situeert zich vooral in de nieren, de huid, de bloedvaten en de gewrichten.

Type-4 reacties worden vertraagde of celgemedieerd hypersensitiviteitsreacties genoemd. Hierbij zijn het de T-cellen die reageren op het antigeen en de rest van het immuunsysteem activeren. De reactie is voornamelijk gericht op lichaamsvreemde cellen, zoals na een transplantatie of door virus geïnfecteerde cellen.

De laatste decennia is er meer en meer inzicht in de onderliggende mechanismen van de verschillende drug reacties. Tabel 2 geeft een kort overzicht. Hoewel de oorspronkelijke classificatiesystemen hierdoor achterhaald lijken, zijn ze nog steeds nuttig om de meest voorkomende mechanismen van allergische reacties op penicilline te verklaren.

Klinische tekens en interpretatie

Nu de onderliggende mechanismen besproken zijn, kan er dieper ingegaan worden op het klinisch aspect van penicilline allergie.

De lijst van ongewenste reacties op penicilline lijkt eindeloos (tabel 2). De frequentie van bijwerkingen in de algemene populatie kan oplopen tot 10%(8). Van vele reacties is het niet duidelijk of er wel degelijk een link is met de toediening van penicilline.

Voor de reacties die met algemene tolerantie te maken hebben, zoals nausea, braken, vertigo, diarree… wordt verwezen naar de bijsluiter van penicilline antibiotica (Bijlage 1). Hieronder wordt de presentatie, het verloop, de behandeling en het advies naar toekomstig voorschrijfgedrag besproken voor de belangrijkste en meest voorkomende reacties op penicilline.

Tabel 2:Allergische reacties en syndromen op medicatie (gebaseerd op drug allergy: "an updated practice parameter" en "Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics."(1)(6)

Type reactie	Klinische manifestaties	Voorbeeld van oorzakelijke stof
Type I: IgE gemedieerd	Urticaria, angio-oedeem, bronchospasme, anafylaxie	**B-Lactam antibiotica,** chemo-therapeutica op basis van platinum, peri-operatieve agentia
Type II: cytotoxisch	Hemolytische anemie, trombocytopenie, granulocytopenie	**Penicillines**, quininen, sufonamiden
Type III: imuuncomplex	Serumziekte	**Penicillines,** infiximab, thymoglobuline
Type IV: uitgestelde hypersensitiviteit	Contact dermatitis, exantheem	**Penicillines**, neomycine, glucocorticoïden, sulfonamiden
Vasculitis hypersensitiviteit	Cutane of viscerale vasculitis	**Penicillines**, penicillamine, hydralazine, propylthio-uracil
DRESS	Uitslag, koorts, eosinofilie, leverdysfunctie, lymfadenopathie	**Penicilline,** anti-convulsiva, sulfonamiden, minocycline, allopurinol
Pulmonale hypersensitiviteit	Pneumonitis, fibrose	Nitrofurantoïne, bleomycine, methotrexaat
Systemische medicatie geïnduceerde lupus erythematosus	Artralgie, myalgie, koorts, malaise	Hydralazine, procainamide, isoniazide
Cutane medicatie geïnduceerde lupus erythematosus	Erythemateuze/geschubde plaques in fotodistributie	Hydrochloorthiazide, calciumkanaalblokkers, ACE-inhibitoren
Medicatie geïnduceerde granulomatose	Church-strauss syndroom, granulomatose van Wegener	Propylthio-uracil, leukotrieen modulatoren
Immunologische hepatitis	Hepatitis, cholestatische geelzucht	Para-aminosalicylzuur, sulfonamiden, fenothiazines
Blaarvormende stoornissen	Erythema multiforme, SJS, TEN	**Penicillines**, sulfonamiden, cefalosporines, imidazole, anti-convulsiva, NSAID's
Serumziekte-achtige reacties	Erythema multiforme, artralgie	Cefaclor, cefprozil
Immunologische nefropathie	Interstitiële nefritis, membraneuze glomerulonefritis	**Penicilline,** sulfonamiden, goud, penicillamine, allopurinol

Afkortingen: *DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, Toxic epidermal necrolysis; ACE-inhibitor, angiotensin converting enzyme-inhibitor; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug*

Onmiddellijke IgE gemedieerde reacties

Anafylaxie

Anafylaxie is de snelste, meest gevreesde reactie en komt voor bij 0.004 tot 0.015% van alle penicilline kuren. Het wordt het meest gezien tussen de leeftijden van 20 en 49 jaar(8). Er is in verschillende mate sprake van diffuus verspreid erytheem, pruritus, urticaria, angio-oedeem, bronchospasme, laryngaal oedeem, hyperperistaltiek, hypotensie en/of cardiale aritmieën. Deze symptomen treden op binnen het uur na toediening. Bij intraveneuze toediening kan dit onmiddellijk zijn.



Afbeelding 1: Angio-oedeem. Overgenomen uit: Duodecim richtlijn: Overgevoeligheid voor geneesmiddelen.

De behandeling is een medische urgentie. Het te volgen protocol bij vermoeden van een anafylactische reactie wordt in detail besproken in het onderdeel 'Praktijk verbeterend project: Het veilig diagnosticeren van penicilline allergie in de huisartsenpraktijk'. Na de acute behandeling is nabehandeling en observatie op een spoedgevallendienst gedurende 6 tot 12u noodzakelijk. Enkel wanneer de symptomen eenvoudig en snel onder controle gebracht zijn, kan een algemene nazorg voldoende zijn(9).

Een diagnose van anafylaxie kan retrospectief gesteld worden door tryptase te meten. Tryptase in het serum stijgt vanaf 0,5 tot 2 uur na inname van het oorzakelijk medicament en heeft een halfwaardetijd van 2 tot 4 uur. Een meting zo snel mogelijk na de acute behandeling en 2 uur later is voldoende. Een allergoloog kan de waarden nadien vergelijken met de basiswaarde voor die patiënt.

Wanneer er enkel een anamnestisch vermoeden is van een doorgemaakte anafylaxie op penicilline kunnen huidpriktesten uitgevoerd worden. Dit kan enkel in een ziekenhuisomgeving gezien het dodelijk potentieel van een nieuwe reactie.

Urticaria of angio-oedeem zonder systemische weerslag

Urticaria en angio-oedeem zijn symptomen van een IgE gemedieerde reactie waarbij enkel de huid betrokken is. Mits verwijdering van het oorzakelijke agens, is het zelf limiterend. Bij een nieuwe blootstelling kan er echter anafylaxie ontstaan. Observatie gedurende minstens 1 uur is noodzakelijk om snel te kunnen handelen bij evolutie naar een anafylaxie.

Deze symptomen kunnen ook voorkomen in het kader van infecties of een voedsel allergie. Wanneer er een vermoeden is van een allergische reactie, dient verder onderzoek te gebeuren. Bij positieve priktesten op penicilline, moet dit product levenslang vermeden worden(10). Een tryptase bepaling geeft geen meerwaarde voor het diagnostisch proces.

Uitgestelde allergische reacties op penicilline

De overgrote meerderheid van immuun gemedieerde reacties die in verband worden gebracht met penicilline zijn uitgestelde reacties. Dit is een zeer heterogene groep bestaande uit banale tot zeer gevaarlijke reacties. Enkel de exanthemateuze drug eruptie is zeer frequent, de andere aandoeningen zijn eerder zeldzaam. Van sommige reacties zijn er slechts een paar presentaties in verband gebracht met penicilline. In de volgende paragrafen worden de belangrijkste reacties verder besproken. De geïnteresseerde lezer kan een vervollediging van de lijst vinden in de bijlage.

Exanthemateuze drug eruptie

Exantheem is de meest voorkomende uitslag ten gevolge van medicatie. Het is een voorbeeld van type 4 Gell-coombs hypersensitiviteit. Bij oorzakelijke agentia staan penicillines op nummer 1. In 5- 10% van de kuren met een penicilline zou deze uitslag voorkomen(1). Daarenboven kunnen ook vele virussen een zelfde beeld geven. Na inname van 1 tot 14 dagen ontstaat er een plat erytheem met macula en papels van verschillende diameter. Bij een nieuwe blootstelling kan dit al na 2 à 3 dagen.

De uitslag begint meestal op het bovenste deel van de romp en kan dan uitbreiden naar caudaal en/of de ledematen. Jeuk en lichte koorts kunnen associërende symptomen zijn. Belangrijk is dat er geen systemische tekens zijn. Er is ook geen mucosale betrokkenheid(11).



Afbeelding 2: Exanthemateuse drug eruptie na inname amoxicilline. Gegeneraliseerde pruritische erythemateuze macula en papels. Overgenomen uit: Dermatologic drug reactions(11).

De behandeling hangt af van de klinische toestand. Indien de reactie niet te uitgesproken is kan de medicatie doorgegeven worden. Orale antihistaminica en topische glucocorticoïden kunnen gebruikt worden om de rash en jeuk te behandelen.

Wanneer er reeds gestopt is met het penicillum, maar de infectie nog niet voldoende bestreden is, kan de medicatie herstart worden. In zulk een geval wordt de medicatie best stapsgewijs opgebouwd(12).

In meer ernstige gevallen moet de medicatie gestaakt worden. Glucocorticoïden zijn dan een behandelingsoptie.

Vaak wordt er gedacht dat een maculopapulaire rash een volgende keer veel erger zal zijn en anafylaxie zal veroorzaken. Dit kan echter niet gezien het een T-cel gemedieerde reactie is en IgE's dus geen rol spelen.

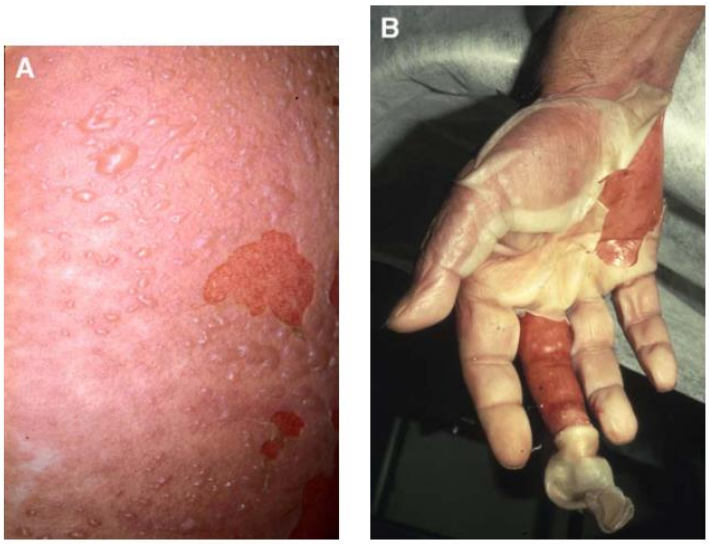
Een nieuwe blootstelling kan in principe veilig gebeuren(13). Het ontstaan van een nieuwe exanthemateuze reactie is mogelijk, doch niet zeker. De beslissing hangt hier vooral af van de ernst van de aandoening, de gewenste duur van de behandeling en de uitgebreidheid van de eerdere letsels.

Penicilline gebruik bij een mononucleose infectie geeft bijna 100% zekerheid op een exanthemateuze drug eruptie. Eenmaal de infectie voorbij is, is het risico op een allergische reactie terug normaal.

Toxische epidermale necrolyse (TEN)

TEN is een zeldzame dermatologische urgentie met kenmerkende targetoide letsels en wijdverspreide erythemateuze of purpurische macula. Deze symptomen ontstaan 7 tot 14 dagen na het begin van de inname en kunnen volgen op soms uiteenlopende klachten zoals nausea met braken, diarree, malaise, hoofdpijn, hoest, coryza, keelpijn, thoracale pijn, myalgie en/of artralgie.

Bij een 2de blootstelling kunnen de dermatologische symptomen al na 3 dagen voorkomen. Na het verschijnen van de huidletsels ontstaat er een necrose over de volledige dikte van de epidermis en dat op meer dan 30% van het totale lichaamsoppervlak. Meestal zijn ook de mucosale membranen betrokken. TEN kent een mortaliteit tot 40%(16). De behandeling bestaat uit stopzetten van het uitlokkend product en is verder volledig supportief. Een snelle herkenning en opname in een gespecialiseerd brandwondencentrum is essentieel. Het gebruik van penicillines moeten in de toekomst absoluut vermeden worden.



Afbeelding 3: TEN: Diffuus erytheem en blaren tgv volledige dikte necrose van de huid (A). Dit kan leiden tot acrale *de-gloving*. Overgenomen uit: Dermatologic drug reactions(11)**.**

Stevens-Johnson Syndrome (SJS)

SJS is gelijkaardig aan TEN in presentatie en behandeling met als voornaamste verschillen dat er minder dan 10% epidermale loslating van het totale huidoppervlak is en dat de mortaliteit minder dan 5% bedraagt(11).



Afbeelding 4: SJS; erytheem met meerdere loskomende blaren. Overgenomen uit duodecim richtlijn: Overgevoeligheid voor medicatie(17)**.**

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

AGEP is een zeldzaam klinisch beeld met hoge koorts (39°C) en een brandend of jeukend gegeneraliseerd exantheem dat zich binnen de 24 uur uitbreidt over heel het lichaam. De eerste symptomen ontstaan 2 à 3 dagen na begin van inname en worden snel gevolgd door het verschijnen van ontelbare pustules van minder dan 5mm in diameter. Deze steriele pustels kunnen conflueren tot kleine blaren. Ondanks het indrukwekkend beeld is AGEP een zelf-limiterende aandoening die volledig geneest 10 tot 15 dagen na stopzetten van de oorzakelijke medicatie(11)(17)



Afbeelding 5: AGEP na gebruik amoxicilline. weidverspreide pustels met geassocieerd erytheem. Overgenomen uit: Dermatologic drug reactions(11).

De diagnose kan bemoeilijkt worden door extra symptomen zoals oedeem van het gelaat, purpura op de benen, erythema multiforme-achtige letsels en mucosale erosies in de mond. Loskomen van de huid na confluentie van de pustels kan misleidend zijn en doen denken aan TEN.

Erythema multiforme

Erythema multiforme is een niet dodelijke aandoening met lage morbiditeit(11). Klinisch zijn targetoïde letsels, al dan niet met blaarvorming, in een acrale en meestal symmetrische verspreiding zichtbaar. Orale letsels kunnen voorkomen. Erythema multiforme is een aparte entiteit van TEN en SJS. De pathofysiologische mechanismen van deze 3 aandoeningen zijn niet gekend. Indien de letsels beperkt zijn tot een kleine regio is behandeling niet noodzakelijk. Stoppen met inname van het oorzakelijk medicament is voldoende. Bij wijdverspreide letsels of betrokkenheid van mucosa zijn topische of systemische corticosteroïden nuttig. Indien er een snelle uitbreiding is met ontstaan van open wonde op mucosa is hospitalisatie wenselijk(17). De letsels kunnen gemakkelijk terugkeren. Dit is echter vooral beschreven in gevallen waar er sprake is van erythema multiforme als reactie op een herpes simplex virus infectie. Advies over een potentiële nieuwe blootstelling aan penicilline werd niet gevonden.



Afbeelding 6: Diffuus verspreide targetoide letsels. overgenomen uit de duodecim richtlijn: Overgevoeligheid voor medicatie(17)

3.3. Praktische aanpak van de patiënt die een penicilline-allergie vermeldt

Hieronder wordt de aanpak van een patiënt die zich meldt met een penicilline allergie besproken. Het verloop van een normale casuïstiek wordt hier bij gebruikt. Het doel is een beeld te schetsen van het proces dat leidt tot een diagnose en actieplan.

Anamnese

Bij de anamnese is het belangrijk gevaarlijke situaties te voorkomen. Daarom moeten de potentieel gevaarlijke aandoeningen herkent worden. De meest voorkomende is de directe IgE gemedieerde allergische reactie. Onderzoek van het dossier en volgende vragen kunnen hier bij helpen.

- Huidige gezondheidstoestand, oorzakelijke infectie voor urticaria of exanthemateuze eruptie?
- Welke geneesmiddelen worden of werden recent genomen. Ook de medicatie die maar af en toe genomen wordt.
- Wat is de vermoedelijke medicatie? Wat zijn de gekende mogelijke reacties op dat product. Werd dat medicament ooit reeds ingenomen?
- Wat is het klinisch beeld? Is er een systemische weerslag en en hoe zien de letsels er uit?
- Heeft de patiënt reeds eerder gelijkaardige letsels gehad?
- Timing: Hoe lang na inname zijn de letsels ontstaan? Hoe lang was dit bij een vorige inname?
- Eliminatie: Zijn gelijkaardige letsels ooit snel weggegaan na stoppen medicatie?

Klinisch onderzoek

Een groot probleem is dat de vermeende letsels die tot de diagnose penicilline allergie geleid hebben, niet geëvalueerd kunnen worden, vermits de diagnose vaak jaren geleden is gemaakt.

Technische onderzoeken

Onmiddellijke IgE-gemedieerde reactie

Al de geraadpleegde bronnen raden huidpriktesten (HPT) aan als eerste keuze bij vermoeden van een IgE-gemedieerde allergie. De duodecim richtlijnen vermelden dat ook intradermale testen (IDT) nuttig kunnen zijn(17). Volgens AAFP zijn IDT testen veel sensitiever dan de HPT, maar minder specifiek(21). IDT heeft bijgevolg vooral zijn nut door het risico op een allergie verder uit te sluiten.

Tabel 3: Betrouwbaarheid van de combinatie van HPT en IDT bij gebruik van benzylpenicilloyl-poly-L-lysine, *minor determinant mixture* en benzoylpenicilline en amoxicilline(1)

Wiskundige waarde	Percentage(%)
Sensitiviteit	70
Specificiteit	97-100
Negatief predictieve waarde	97-99
Positief predictieve waarde	40-100

De uitvoering en beoordeling van deze tests wordt besproken het onderdeel 'Praktijk verbeterend project: Het veilig diagnosticeren van penicilline allergie in de huisartsenpraktijk'. Indien deze testen negatief zijn moet een orale tolerantietest uitgevoerd worden vooraleer een behandeling met beta-lactam antibiotica te starten.

Al de quaternaire bronnen, op AAFP na beschrijven HPT en IDT als taken voor de specialist allergologen omwille van het risico op anafylaxie. Bijgevolg is de enige test die door de huisarts kan gebeuren een Radioallergosorbent-test (RAST).

AAFP en de 'Joint Task Force on Practice Parameters' verwijzen, in hun meest recente publicatie, echter naar verschillende artikels die aantonen dat mits de nodige maatregelen en de correcte methodiek het uitvoeren van HPT en IDT veilig kan gebeuren(3)(22). Daarenboven wordt het gebruik van RAST of andere in-vitro testen afgeraden omdat ze een allergie noch voldoende kunnen aantonen, noch kunnen uitsluiten(1).

Uitgestelde penicilline-allergie

Uitgestelde reacties zijn zeer zeldzaam en ontstaan vooral na langdurige blootstelling. Specifieke testen voor deze overgevoeligheidsreacties worden uitgevoerd door een specialist en worden vooral gebruikt bij risicopatiënten (bv. HIV-patiënten). Enkele voorbeelden zijn: uitgesteld aflezen van een IDT, patch-testing, orale tolerantietest, human leukocyte antigen- (HLA) typering en andere genetische testen(12)(4).

In tegenstelling tot HPT/IDT voor type 1 reacties, zijn er voor uitgestelde allergische reacties geen tests die een negatief predictieve waarde van 100% benaderen. Een beslissing tot gebruik van penicillines bij vermoeden van een vertraagde allergie, dient dan ook gemaakt te worden op basis van klinische en laboratorische parameters. Zoals reeds eerder vermeld vormen levensbedreigende aandoeningen een levenslange contra-indicatie voor het gebruik van penicillines.

Behandeling

Een volgende stap is de verzamelde gegevens bepalen en beslissen of de patiënt, bij een aandoening waar een beta-lactam antibioticum de eerste keuze is, een penicilline kan krijgen of niet. Dit wordt besproken in onderstaande paragraaf.

Onmiddellijke IgE-gemedieerde reactie

De kans op systemische reacties na een negatieve HPT is uitermate klein. Penicillines kunnen veilig gebruikt worden(1).

Een positieve HPT wijst op een IgE-gemedieerde allergie met risico op anafylaxie. Het gebruik van penicillines wordt afgeraden.

Bij patiënten met een korte levensverwachting of wanneer er resistentie is voor al de alternatieven kan een blootstelling toch wenselijk zijn. Desensitisatie is een andere mogelijke behandeling. Vermits dit geen blijvend effect heeft moet het telkens er een penicilline behandeling wenselijk is, herhaald worden(12) Hiervoor moeten patiënten verwezen worden. Beide behandelingen zijn specialistisch.

Uitgestelde penicilline-allergie

De duodecim richtlijn 'Overgevoeligheid voor geneesmiddelen' raad aan medicatie te weren indien er een ernstige gegeneraliseerde reactie, een hematologische of pulmonale reactie, of een ernstige gegeneraliseerde huidreactie is(17). Verdere definiëring van 'ernstig' ontbreekt.

De keuze tot behandeling met een penicilline antibioticum hangt af van de aandoening en de ernst van de klinische presentatie. Hiervoor wordt verwezen naar de beschrijving van de aandoeningen zelf. De behandeling is meestal specialistisch.

Verwijzing

Onmiddellijke IgE-gemedieerde reactie

Vermits de meeste quaternaire bronnen HPT als een taak voor de specialist zien moet er voor elke HPT verwezen worden.

HPT wordt door NICE aanbevolen wanneer er anamnestisch een vermoeden is voor IgE-gemedieerde penicilline allergie en minstens 1 van de volgende:

- Het ontbreken van een alternatief antibioticum.
- Vermoeden allergie voor minstens 1 andere klasse van antibioticum.
- Vermoeden frequente nood aan penicilline-antibiotica in de toekomst.

Dezelfde criteria kunnen gebruikt worden om de patiënt door te verwijzen voor een desensitisatie-behandeling.

Uitgestelde penicilline-allergie

Bij de meeste uitgestelde reacties is verwijzing noodzakelijk. Als er gekeken naar absolute aantallen is dit echter niet het geval vermits de overgrote meerderheid van uitgestelde reacties een banale exanthemateuze huiduitslag zijn.

3.4. Dossierbeheer en communicatie

Zoals reeds werd aangehaald , is een goede registratie van een allergie in het dossier een zeer belangrijke rol van de huisarts. In dit topic wordt de richtlijn van NICE over wat er wanneer in het dossier te noteren bij vermoeden van een penicilline allergie besproken. Daarnaast wordt er ook ingegaan op welke communicatie naar de patiënt toe belangrijk is.

Registratie in het dossier

In ieder patiëntendossier moet er een plaats zijn waar allergieën en intoleranties beschreven worden. Het onderscheid tussen de 2 moet duidelijk zijn.

Bij het onderwerp allergie zijn er 3 opties:

- Allergie
- Geen gekende allergie
- Vermoeden allergie

De registratie 'vermoeden van allergie' wordt aangepast vanaf meer informatie beschikbaar is.

Indien er een gekende allergie is, moet volgende informatie minimum aanwezig zijn:

- De naam van het medicament.
- Beschrijving: De tekenen, symptomen en ernst van de reactie.
- De datum van de reactie.

Bij een klinische presentatie die een allergie doet vermoeden is noteren van volgende informatie belangrijk:

- Stof- en productnaam.
- Dosage en galenische vorm.
- Klinisch beeld: beschrijving van de tekenen, symptomen en ernst van de reactie.
- De indicatie waarvoor het product voorgeschreven werd.
    - Indien geen diagnose gesteld werd volstaat een beschrijving van het klinisch beeld.
- De datum en het tijdstip waarop de reactie plaatsvond.
- Het aantal dosissen genomen of het aantal dagen voor het optreden van de reactie.
- De methode van toediening (per os, intraveneus…).
- De medicatie of groep van medicamenten die het best vermeden worden in de toekomst.

Deze informatie is belangrijk voor de allergoloog, of de huisarts om een correcte diagnose te kunnen maken. Wanneer een specialist een diagnose van een ongewenste reactie op medicatie heeft gemaakt, kan ook volgende informatie extra bijgevoegd worden in het dossier:

- Of het een allergische reactie is of niet.
- De gevoerde onderzoeken en hun resultaten.
- Het medicament of de groep van medicamenten die te mijden zijn.
- Eventueel welke alternatieven er aangeraden zijn.

Communicatie over penicilline allergie

Eenmaal een penicilline allergie geregistreerd is in het dossier, is het moeilijk om dat ongedaan te maken. Omgekeerd is het uitermate belangrijk dat elke (para-)medicus die betrokken is bij de behandeling van een patiënt op de hoogte is van een allergie. Om misverstanden en onnodige alternatieve zorg te voorkomen werden volgende richtlijnen opgesteld.

Communicatie met (para-)medici

- Noteer de allergiestatus in elke vorm van medische communicatie.
- Allergie en intolerantie moeten duidelijk apart vermeld staan.
- Elk voorschrift (papier en elektronisch) zou gestandaardiseerd moeten zijn en informatie bevatten over welke medicatie te mijden is.

Communicatie naar patiënt

- Bespreek de diagnose of het vermoeden van allergie. Overloop ook wat er geregistreerd staat in het dossier. Geef gestructureerde documentatie zoals hierboven bespreken werd. Noteer ook wie de informatie heeft gedocumenteerd en wanneer.
- Adviseer de patiënt (en familie of verzorger) de gestructureerde documentatie ten allen tijde bij te hebben en aan te bieden wanneer er medicatie wordt voorgeschreven, geprepareerd of uitgedeeld.
- Controleer en bevestig de allergiestatus bij de patiënt, telkens alvorens:
- Een voorschrift te schrijven
- Een dosis te prepareren
- Een medicament toe te dienen
- Corrigeer gevonden fouten
- Leg bij wie allergie is uitgesloten uit dat ze penicilline antibiotica veilig kunnen gebruiken in de toekomst.

4. Samenvatting

In dit hoofdstuk hebben we aan de hand van een literatuurzoekopdracht gezocht naar de mogelijke reacties op penicilline antibiotica. We concluderen dat er weinig richtlijnen bestaan over dit topic. De gevonden richtlijnen handelen allemaal over overgevoeligheidsreacties op medicatie. Penicilline allergie is telkens een topic waar niet uitgebreid op in wordt gegaan.

Er bestaat consensus over de diagnostiek en behandeling van acute IgE gemedieerde allergische reacties op penicilline. Ook de gouden standaardmethode om tot een zekerheidsdiagnose te komen wordt algemeen aanvaard.

Wanneer en door wie de diagnostische testen uitgevoerd moeten worden is onderwerp van discussie. Er gaan al maar meer stemmen op om sneller extra onderzoek uit te voeren in plaats van alternatieve medicatie voor te schrijven. Meerdere artikels en systematische reviews rapporteren dat de testen veilig buiten het ziekenhuis kunnen plaatsvinden.

De literatuur over niet IgE gemedieerde immunologische reacties op penicilline antibiotica is schaars. Deze reacties zijn frequent, maar houden weinig gevaar in voor de patiënt. Sommige zeldzame allergische niet IgE gemedieerde reacties kunnen wel gevaarlijk zijn. Het verband van een aantal van deze aandoening met blootstelling aan penicilline is twijfelachtig. De diagnostiek en behandeling zijn doorgaans specialistisch.

De rol van de huisarts bij de problematiek rond penicilline allergie is zeer onduidelijk. Enkel zijn rol bij de registratie, communicatie en herkenning van levensgevaarlijke reacties is duidelijk gedefinieerd.

5. Discussie

Er is een duidelijke evolutie te zien in de manier waarop er gekeken wordt naar de problematiek rond penicilline allergie. De laatste 10 jaar zijn er veel publicaties uitgebracht over de voordelen van het gebruik van penicillines tegenover alternatieve antibiotica. Daarnaast is er ook consensus gekomen over de gouden standaardmethode om tot een correcte diagnose te komen. Vervolgens werd gerapporteerd dat de testen veilig kunnen uitgevoerd buiten het ziekenhuis. Tot slot zijn er meer en meer stemmen aan het opkomen om het aantal indicaties voor deze onderzoeken sterk uit te breiden.

Het is onze mening dat de huisarts deze evolutie niet links mag laten liggen. Hoewel zijn taak bij deze problematiek nagenoeg niet beschreven is, zou hij een centrale rol moeten spelen bij het correct diagnosticeren van penicilline allergie, en het verwijderen van foutieve registraties in het EMD.

De huisarts kan deze rol enkel innemen als hij hier voldoende voor opgeleid is. Het organiseren van een bijscholing over penicilline allergie lijkt ons dan ook zeer wenselijk. Ook een richtlijn handelend over dit onderwerp, kan een aanvulling of valabel alternatief zijn.

Verder moet er nagegaan worden of er wel degelijk een probleem is met de registratie. Er dient onderzocht te worden wat de prevalentie van geregistreerde en feitelijke penicilline allergie is.

Daarnaast is het interessant te weten welk drempels er overwonnen moeten worden om de nodige testen in de huisartsenpraktijk te kunnen uitvoeren.

We realiseren ons dat er nog een lange weg moet afgelegd worden vooraleer er enkel correcte diagnoses van penicilline allergie in de EMD's staan. In de volgende twee luiken van deze thesis wordt beschreven hoe we aan de hand van een epidemiologisch onderzoek en een pilootstudie hebben getracht ons steentje bij te dragen.

6. Besluit

De verzameling overgevoeligheidsreacties op penicillines is omvangrijk en heterogeen. In de huisartsenpraktijk is vooral het onderscheid tussen onmiddellijke IgE gemedieerde reacties en banale uitgestelde reacties belangrijk. Een zekerheidsdiagnose van een IgE gemedieerde reactie kan gemaakt worden door huidpriktesten en een orale tolerantietest. Enkele andere belangrijke klinische presentaties werden beschreven. Behandeling van reacties is vooral specialistisch. De rol van de huisarts in dit alles is onduidelijk.

Deel 2: Epidemiologische analyse van penicilline allergie in Vlaanderen

Door Jef Vanderhoydonck

1. Inleiding

Een penicilline allergie is de meest gerapporteerde allergische reactie op geneesmiddelen. Toch zijn epidemiologische gegevens over allergische reacties op penicilline schaars. Amerikaanse studies geven aan dat de prevalentie van penicilline allergie varieert tussen de 8 en 12 %, afhankelijk van de bestudeerde populatie(1).

Geneesheren hanteren in het algemeen *'better safe than sorry'* voor het antibiotisch beleid van een acuut bacteriële infectie. Met als gevolg dat beta-lactam antibiotica vaak vermeden worden en alternatieve antibiotica de voorkeur krijgen bij vermoeden van een penicilline allergie. Het nadeel van deze benadering is dat op lange termijn de kans op bacteriële resistentie stijgt, medische kosten hoger uitvallen en er een significant hoger morbiditeit en mortaliteit ermee gepaard gaat(2)(3).

Wanneer daarenboven de diagnose onterecht in het Elektronisch Medisch Dossier (EMD) geregistreerd wordt, heeft dit tot gevolg dat de bovenbeschreven nadelen zullen blijven bestaan. Het is dan ook zeer belangrijk dat geneesheren de risicofactoren van een echte IgE gemedieerde penicilline allergie en andere gevaarlijke reacties op deze antibiotica beter leren identificeren en documenteren.

De presentatie, de diagnostiek en de behandeling van een penicilline-allergie en de rol van de huisarts hierin heeft, worden besproken in het onderdeel *'Deel 1: Lieratuuronderzoek'*. Naast kennis van de aandoening zelf heeft een arts bijkomend achtergrondinformatie nodig. Een goed beleid kan immers pas opgesteld worden na een grondige kansberekening op een allergische reactie.

In dit onderdeel wordt een gerichte zoekopdracht uitgevoerd in de medische literatuur naar epidemiologische gegevens van penicilline allergie. Verder wordt er getracht een beter inzicht te krijgen in het voorkomen en de verspreiding van penicilline allergie in de Vlaamse populatie. Om dit te bekomen, werd er met behulp van het INTEGO-project een uitgebreide analyse uitgevoerd om epidemiologische gegevens te verzamelen. Verder werd er gezocht naar verbanden tussen de diagnose van penicilline allergie en andere interne en/of externe risicofactoren.

2. Onderzoeksvragen

- Wat is de prevalentie en incidentie van penicilline allergie in de Vlaamse populatie?
- Kan er aan de hand van een analyse van epidemiologische data van de Vlaamse bevolking een verband aangetoond worden tussen penicilline allergie en interne en/of externe risicofactoren?

3. Literatuurstudie

3.1. Methode

Een zoekopdracht op MEDLINE via PUBMED werd verricht. Er werd gezocht naar artikels gepubliceerd tussen September 2000 en September 2015. Er werd gezocht met de volgende MeSH termen: *"Penicillins", "Penicillins/adverse effect "Drug Hypersensitivity/epidemiology", "Humans"*. Een tekst/woord zoekopdracht werd ook gedaan met de volgende termen: *penicillin allergy*, *penicillin adverse effects*, *penicillin or beta lactam hypersensitivity*, *penicillin allergy epidemiology*, *prevalance of penicillin allergy, penicillin allergy skin testing, IgE mediated penicillin allergie*. De bibliografieën van relevante artikels werden geraadpleegd om additionele bronnen te identificeren. Uit de zoekopdracht werden 63 artikels gevonden. Hiervan werden 9 geraadpleegd om de epidemiologische gegevens van ongewenste effecten op penicilline te beschrijven. Literatuurstudie en beschrijving van de ongewenste effecten van penicilline allergie worden uitgebreid toelicht in het onderdeel *'Deel 1: Lieratuuronderzoek'.*

3.2. Bespreking

Ongeveer 8% van de populatie uit de Verenigde Staten heeft een geschiedenis van penicilline allergie(4). Slechts 1/20 van de patiënten met de diagnose van 'penicilline allergie' reageren positief op een therapeutische dosis penicilline, de gouden standaard om penicilline allergie na te gaan. In een gehospitaliseerde Britse populatie beschreven Li et al. een gerapporteerde prevalentie voor penicilline allergie van 11%(5) .

Macy et al. bestudeerde zelf gerapporteerde allergieën voor verschillende antibiotica in een populatie uit de Verenigde State(1). Er werd gekeken naar verschillen in geslacht, leeftijd en hoe vaak een antibioticum genomen wordt. De populatie-analyse toonde aan dat er meer gerapporteerde allergieën zijn bij vrouwelijke patiënten en patiënten met een hogere leeftijd. Bovendien komen hypersensitiviteitsreacties vaker voor bij de meest gebruikte type antibiotica, beta-lactam penicillines. De studie rapporteert ook dat vrouwen in het algemeen meer antibiotica toegediend krijgen. Park et al. stelde vast dat het vrouwelijke geslacht een onafhankelijke risico factor is voor het ontwikkelen van een penicilline allergie(6). Echter gaven zij geen verklaring voor hun bevindingen. Verder onderzoek is nodig om deze geslachtsverschillen te verklaren.

Voor de Vlaamse populatie zijn er weinig tot geen gepubliceerde epidemiologische gegevens over penicilline allergie. Bij nazicht in INTEGO werd er geen uitgebreide zoekopdracht naar epidemiologische gegevens met betrekking tot penicilline allergie teruggevonden.

4. Epidemiologisch onderzoek

4.1. Inleiding

Het opzet van de epidemiologische studie is om inzicht te krijgen in de prevalentie en incidentie van penicilline allergie en bijhorende risicofactoren in de Vlaamse bevolking.

INTEGO is een project binnen het Academisch Centrum voor Huisartsengeneeskunde van de KU Leuven met als doel het ondersteunen van wetenschappelijk onderzoek. Het initiatief heeft gedurende bijna 20 jaar een databank opgebouwd met ongeveer 3 miljoen diagnosen, 27 miljoen laboratoriumgegevens en 12 miljoen gegevens in verband met medicatievoorschriften. De data worden jaarlijks opgehaald in huisartsenpraktijken in Vlaanderen.

Hieronder volgt eerst een beschrijving van de verzameling en verwerking van de data. Vervolgens worden de resultaten besproken.

4.2. Methode

De verzamelde epidemiologische gegevens van penicilline allergie en verwante aandoeningen konden aan de hand van ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) en ICPC (International Classification of Primary Care) codes geraadpleegd en gecategoriseerd worden. Het voorschrijfgedrag van penicillines werd geraadpleegd op basis van ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) medicatie codes.

Verder werd er onderzocht of er een associatie aanwezig is tussen penicilline allergie en het optreden van andere klinische syndromen zoals atopie of verschijnselen geassocieerd met het optreden van allergische reacties. Er werd gezocht naar mogelijke correlaties tussen penicilline allergie en interne en/of externe risicofactoren.

Interne risicofactoren werden gedefinieerd als intrinsieke en niet veranderlijke eigenschappen of risico's eigen aan een individu of groep. Atopische aandoeningen zoals astma, hooikoorts en allergieën voor dieren behoren tot de IgE gemedieerde allergieën(7). Ze zijn niet noodzakelijk een risico factor om een penicilline allergie te ontwikelen(8). Toch, omwille van de IgE gemedieerde immunologische werkingsmechanisme werden ze geïncludeerd om te onderzoeken. Anafylaxie is het meest gevreesde ongewenste effect van penicilline. Het optreden hiervan werd ook geïncludeerd. De onderzochte interne risicofactoren zijn:

- Leeftijd
- Geslacht
- Diagnose van penicilline allergie
- Diagnose van een allergie, niet gespecifieerd
- Diagnose van astma
- Diagnose van hooikoorts / allergische rhinitis
- Diagnose van allergie voor hond / kat / dieren
- Diagnose van het optreden van een anafylactisch reactie of shock

Externe risicofactoren werden gedefinieerd als extrinsieke en veranderlijke eigenschappen die invloed hebben op het risico van een ongewenst effect. De onderzochte externe risicofactor is:

- Voorgeschreven medicatie behorend tot de groep van penicilline beta-lactam antibiotica

INTEGO analyse

De volgende **zoektermen, ICD-10, ICPC en ATC codes** werden gedefinieerd om een analyse van de INTEGO databank van het jaar 2013 te verrichten:

Zoektermen

- Incidentie penicilline allergie
- Prevalentie penicilline allergie
  - leeftijd / categorieën
  - geslacht
- Incidentie anafylaxie (op penicilline / niet gespecifieerd oorzaken)
- Prevalentie anafylaxie(op penicilline / niet gespecifieerde oorzaken)
- Incidentie urticaria(op penicilline / niet gespecifieerd oorzaken)
- Prevalentie urticaria(op penicilline / niet gespecifieerde oorzaken)
- Prevalentie van penicilline allergie en astma
- Prevalentie van penicilline allergie en hooikoorts
- Prevalentie van penicilline allergie en allergie voor dierenhaar of dierenepitheel
- Aantal patiënten die een penicilline antibioticum voorgeschreven kregen na de diagnose van penicilline allergie

ICD-10 en ICPC-1/2 codes

Tabel 1. ICD-10 en ICPC-1/2 codes

DIAGNOSE	***ICD-10 en ICPC-1/2 codes***
Penicilline allergie	ICD-10: Z88.0: Persoonlijke geschiedenis van penicilline allergie
Anafylaxie	ICD-10: T78.2: Anafylactisch shock, niet gespecifieerd ICPC-1: A12.01: Anafylactische shock
Astma	ICD-10: J45: Astma ICPC-1: R96 • R96.01: Hyperreactieve luchtwegen • R96.02: Allergisch astma
Urticaria	ICD-10: L50.0 ICPC-1: S98
Hooikoorts	ICD-10: J30: Vasomotorisch en allergische rhinitis ICPC-1: R97: Hooikoorts / allergische rhinitis
Allergie voor dier haar/epitheel	ICD-10: J30.3
Allergie, niet gespecifieerd	ICD-10: T78.4

ATC Medicatie codes:

- J : Anti-infectieve stoffen voor systemisch gebruik
  - J01 Antibiotica voor systemisch gebruik
  - J01C Beta-lactam antibiotica; penicillines
    - J01CA : Penicillines met verlengd spectrum
    - J01CE : Beta-lactamase sensitief penicillines
    - J01CF : Beta-lactamase resistante penicillines
    - J01CR : penicilline combinaties, inclusief beta-lactamase inhibitoren

4.3. Resultaten

"Voor een gedetailleerde analyse van de verwerkte gegevens kan de bijlage van deze thesis geraadpleegd worden. (Met dank aan het INTEGO team)."

De INTEGO databank verzamelde gegevens van 116.643 Vlaamse patiënten voor het kalenderjaar 2013. Dit was op het ogenblik van schrijven het laatste jaar met volledige verzamelde gegevens.

De **incidentie van anafylaxie** door eender welke oorzaak in de onderzochte Vlaamse patiëntenpopulatie in 2013 was 11/116.643 of 0,09/1000 patiënten. Geen enkele reactie werd toegeschreven aan het innemen van penicilline. Zes patiënten maakten een anafylaxie mee in 2013, toegeschreven aan een andere oorzaak dan penicilline. Van vijf anafylactische reacties werd geen oorzaak beschreven.

De **prevalentie van anafylaxie** door eender welke oorzaak in de onderzochte Vlaamse patiëntenpopulatie was 1,33/1000 patiënten. 155/116.643 episodes van anafylaxie werd geregistreerd. 12/155 of 7,75% van de geregistreerde episodes van anafylaxie werden duidelijk toegewezen als een ongewenst effect na het innemen van penicilline. 82/155 of 52,9% werd toegeschreven aan een andere oorzaak dan penicilline. De oorzaak van anafylaxie van 60/155 of 38,7% van de patiënten werd niet beschreven.

De **incidentie van urticaria** in de onderzochte Vlaamse patiëntenpopulatie in 2013 werd berekend op 4,18/1000 patiënten. In 2013 werd bij 487 patiënten een urticaria gedocumenteerd. Slechts zeven of 1,43% van deze reacties waren gedocumenteerd ten gevolge van een behandeling met penicilline te zijn.

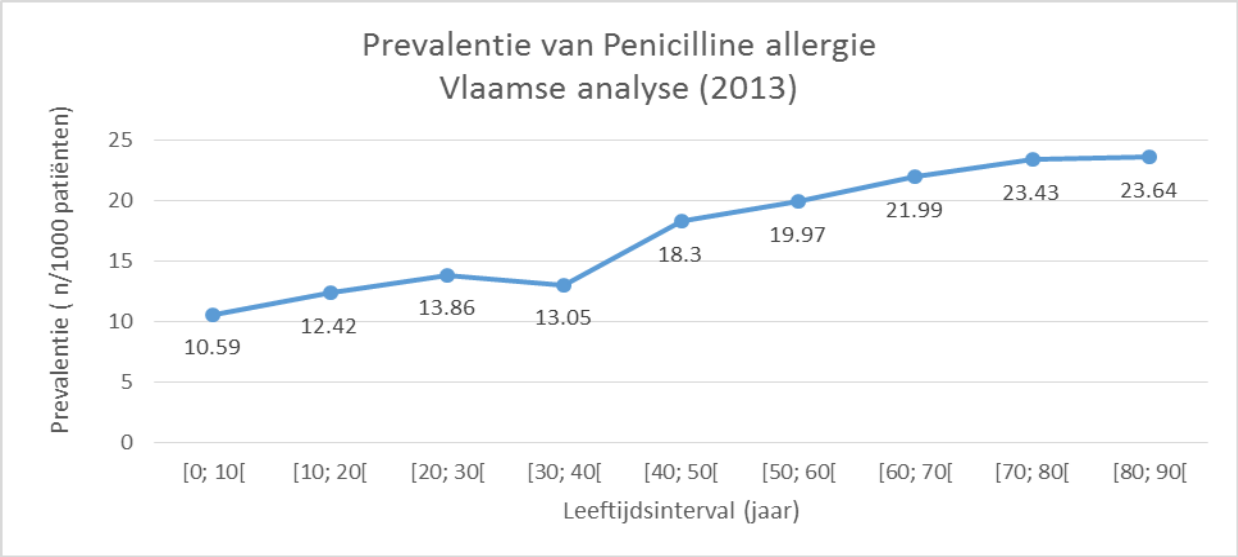
De **incidentie van penicilline allergie** in de onderzochte Vlaamse patiëntenpopulatie in 2013 werd berekend op 1,52/1000 patiënten. In 2013 werd bij 175 patiënten een nieuwe penicilline allergie gedocumenteerd.

De **prevalentie van penicilline allergie** in de onderzochte Vlaamse patiëntenpopulatie in 2013 werd berekend op 16,85/1000 patiënten. 1965 patiënten hadden op het einde van kalenderjaar 2013 een registratie van penicilline allergie in het EMD.

Om meer inzicht te krijgen in de epidemiologie van de patiëntenpopulatie, gediagnosticeerd met penicilline allergie, werden de verschillende interne en externe risico factoren getoetst.

Leeftijd

Eerst werd de populatie verdeeld in leeftijdsintervallen van telkens 10 jaar. De prevalentie van penicilline allergie per leeftijdsinterval werd uitgezet in grafiek 1. We zien duidelijk een progressieve stijging van de prevalentie met toenemende leeftijd.



Figuur 1: Prevalentie van penicilline allergie voor Vlaanderen, status 2013

Geslacht

In de literatuur wordt beschreven dat het vrouwelijke geslacht een relatief hoger risico heeft om een intolerantie of allergische reactie te ontwikkelen[5]. Om dit na te gaan werd de prevalentie van penicilline allergie in de onderzochte Vlaamse patiëntenpopulatie bestudeerd op basis van geslacht. De onderstaande resultaten in tabel 2 ondersteunen de hypothese: Bij het vrouwelijk geslacht is de prevalentie van penicilline allergie 21/1000 patiënten. Bij het mannelijk geslacht is de prevalentie van penicilline allergie 12,32/1000 patiënten. Met p-waarde <0.001 is een significant verschil in prevalentie van penicilline allergie in de onderzochte Vlaamse patiëntenpopulatie aangetoond op basis van geslacht. De prevalentie van penicilline allergie is significant lager bij mannen dan bij vrouwen.

Tabel 2: Prevalentie van penicilline allergie per geslacht

Geslacht	Aantal gevallen sinds begin metingen	Aantal patiënten in 2013	Prevalentie per geslacht in 2013
Vrouwelijk	1278	60858	21.00
Mannelijk	687	55785	12.32
Totaal	1965	116643	16.85

Pearson Chi^2 test : p-waarde<0.001

Vormen van atopie

Verder werd er gezocht of er een correlatie bestaat tussen andere vormen van atopie en het ontwikkelen van een allergie voor penicilline. Er werd gezocht naar correlaties tussen penicilline allergie en het hebben van astma, hooikoorts of allergie voor dierenepitheel.

De P-waarden voor alle 3 onderzochte atopieën bedraagt <0.001. Hierdoor verwerpen we de nul hypothese en kunnen we zeggen dat er een verband bestaat tussen de onderzochte atopieën en de registratie van penicilline allergie in het EMD.

De prevalentie van de diagnoses penicilline allergie en astma, samen gedocumenteerd in het EMD in de onderzochte Vlaamse patiëntenpopulatie in 2013, werd berekend op 3,5/1000 patiënten. 20,76% of 408/1965 van de patiënten met een penicilline allergie leden ook aan astma. Van alle astma patiënten hadden 3,2% of 408/13051 van de patiënten een gedocumenteerde penicilline allergie in het EMD terwijl van alle niet- astma patiënten slechts 1,5% of 1557/103592 een gedocumenteerde penicilline allergie in het EMD hadden.

Astma en penicilline allergie	408/13051 **(3,2%)**
Geen astma en penicilline allergie	1557/103592 **(1,5%)**

De prevalentie van de diagnoses penicilline allergie en hooikoorts samen gedocumenteerd in het EMD in de onderzochte Vlaamse patiëntenpopulatie in 2013 werd berekend op 1,6/1000 patiënten. 183/1965 of 9,3% van alle patiënten met een penicilline allergie leden ook aan hooikoorts. Van alle hooikoorts patiënten hadden 3,3% of 183/5571 van de patiënten een gedocumenteerde penicilline allergie in het EMD, terwijl van alle niet-hooikoorts patiënten slechts 1,6% of 1782/109290 een gedocumenteerde penicilline allergie in het EMD hadden.

Hooikoorts en penicilline allergie	183/5571 **(3,3%)**
Geen hooikoorts en penicilline allergie	1782/109290 **(1,6%)**

De prevalentie van de diagnoses penicilline allergie en een allergie voor dierenepitheel samen gedocumenteerd in het EMD in de onderzochte Vlaamse patiëntenpopulatie in 2013 werd berekend op 0,54/1000 patiënten. 63/1965 of 3,2% van alle patiënten met een penicilline allergie leden ook aan een allergie voor dieren.

Penicilline voorgeschreven post-allergie registratie in het EMD

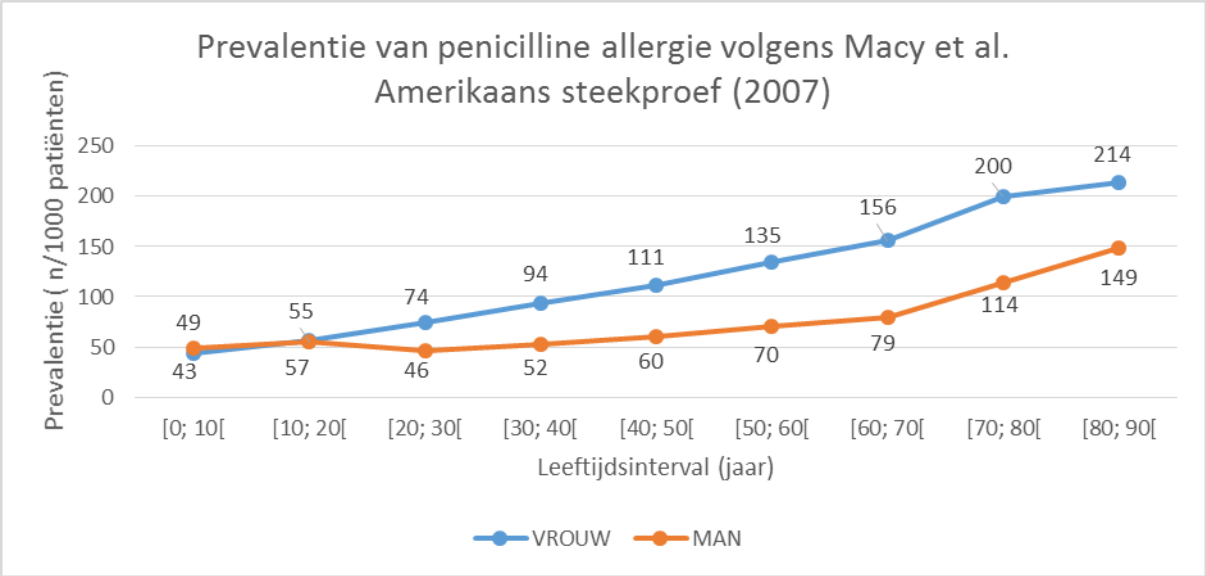
Er werd gezocht of er patiënten waren die een penicilline antibioticum voorgeschreven kregen na de diagnose van penicilline allergie. Uit de analyse door INTEGO bleek dat er aan 427 van de 1965 patiënten of 21,7%, minstens 1 maal na de diagnose een voorschrift voor een behandeling met een penicilline werd meegegeven.

4.4. Discussie

Leeftijd

Tot de leeftijd van 90 jaar is er een duidelijke constante stijging van de prevalentie per leeftijdsinterval. Deze relatieve stijging werd ook gezien in andere studies(9).

Macy et al. gingen nog verder en onderzochten de prevalentie van penicilline allergie bij mannen en vrouwen afzonderlijk in een Amerikaanse patiënten populatie(9).



Figuur 2: Prevalentie van penicilline allergie in een patiëntenpopulatie uit de Verenigde Staten

Resultaten uit Macy et al.(9)

Alhoewel de prevalentie van penicilline allergie in de Amerikaanse studie 5 tot 10 maal hoger ligt dan dat van de Vlaamse populatie, zien we toch een gemeenschappelijke trend. De continue stijging van de prevalentie impliceert dat een hogere leeftijd een risicofactor is voor het hebben van een penicilline allergie. Waarom er een grote discordantie waargenomen wordt tussen de Amerikaanse en Vlaamse prevalenties, is niet geheel duidelijk. Verschillen in registratie van de diagnose in het EMD kan een mogelijke verklaring zijn. INTEGO gebruikt uitsluitend gecodeerde diagnoses waardoor vrije teksten in het EMD over het hoofd gezien kunnen worden. Bovendien zijn het ras en andere, veranderlijke parameters die mogelijk een invloed kunnen hebben op het ontwikkelen van een allergie niet onderzocht. Een tweede mogelijke verklaring is omwille van mogelijke gerechtelijke vervolging voor medische fouten in de Verenigde Staten. De drempel voor artsen om penicilline allergie in het EMD te noteren erg laag is. Meer onderzoek is nodig om dit na te gaan.

Geslacht

Zowel onze analyse van de Vlaamse patiëntenpopulatie, als onderzoek uitgevoerd door Macy et al. tonen aan dat penicilline allergie significant vaker voorkomt bij het vrouwelijke geslacht.

Park et al. stelde vast dat het vrouwelijke geslacht een onafhankelijke risico factor is voor het ontwikkelen van een penicilline allergie(6). Eventuele oorzaken voor deze gestegen risico werden niet toegelicht. Zopf et al. publiceerden in 2008 de resultaten van een prospectief farmaco-epidemiologisch onderzoek waarbij er

specifiek gezocht werd naar oorzaken die de hogere rapportage van medicatie geïnduceerde ongewenste effecten bij vrouwen kunnen verklaren(10). Er werd bij zowel mannen als vrouwen gekeken naar verschillen in leeftijd, BMI, aantal kinderen, voorgeschreven medicatie en gemeld ongewenst effect. Helaas werden er geen significante verklaringen vastgesteld[5]. Metabole en hormonale oorzaken werden gesuggereerd maar niet bevestigd. Een rol van sociale en psychologische factoren werd eveneens voorgesteld, maar nog niet onderzocht. Verder onderzoek is noodzakelijk om de oorzakelijke factoren van het bovenbeschreven geslachtseffect te bepalen.

Atopie

De literatuur bevestigt niet onze vaststelling dat er een correlatie is tussen de onderzochte atopieën en penicilline allergie. Grootschalige studies tonen geen verband aan tussen het hebben van astma, hooikoorts, een allergie voor dieren en het ontwikkelen van een penicilline allergie(8). Het is wel beschreven dat patiënten met atopie vaker en meer ernstige anafylactische reacties van eerder welke aard kunnen ontwikkelen(8). Uit onze gegevens zien wij dat van alle patiënten gediagnosticeerd met een penicilline allergie in de onderzochte Vlaamse patiëntenpopulatie 20,76% ook aan astma lijden, 9,3% aan hooikoorts en 3,2% aan een allergie voor dierenepitheel. We zien dat in de onderzochte Vlaamse patiëntenpopulatie van alle patiënten niet gediagnosticeerd met een penicilline allergie 11% aan astma, 4,7% aan hooikoorts en 0,65% aan een allergie voor dierenepitheel. Deze percentages zijn duidelijk lager. Volgens onze cijfers lijkt er een verband te zijn tussen atopie en penicilline allergie. Verder onderzoek zal nodig zijn om de discrepantie tussen onze studie en andere onderzoeken na te gaan.

Penicilline voorgeschreven post-allergie registratie in het dossier

Bij 21,7% van de patiënten werd er minstens éénmaal een penicilline antibioticum voorgeschreven na registratie van penicilline allergie in het dossier. Dit is een zorgwekkend hoog percentage voor een stof die een absolute contra-indicatie zou moeten zijn voor de patiënt. Uit onze gegevens was het niet mogelijk te achterhalen of de patiënten effectief de penicilline ingenomen hadden en of er ongewenste effecten opgetreden waren.

Duidelijke verklaringen voor dit hoog percentage zijn er niet. Wij kunnen enkele mogelijke hypothesen stellen. De meest plausibele verklaring is dat de registratie van een penicilline allergie, of risicofactoren in het algemeen, niet duidelijk zichtbaar zijn of op de correcte plaats genoteerd zijn in het EMD. Het is mogelijk dat de voorschrijvende artsen hierdoor deze risicofactoren over het hoofd zien en gecontra-indiceerde medicatie voorschijven. Het is ook mogelijk dat de voorschrijvende arts het risico op ongewenste effecten anamnestisch is nagegaan tijdens de consultatie. Als hij dit risico op ongewenste effecten laag genoeg achtte, zou het therapeutisch mogelijk zijn om een penicilline antibioticum voor te schrijven. Het is mogelijk dat de registratie van penicilline allergie niet verwijderd is uit het EMD bij patiënten die negatief bleken te zijn bij diagnostische testen voor penicilline allergie. Deze laatste lijkt ons eerder onwaarschijnlijk gezien slechts een zeer klein aandeel van de patiëntenpopulatie zich specifiek op penicilline allergie laat testen.

Dit zijn enkel hypothesen die de hoge percentage gecontra-indiceerde voorschijfgedrag kunnen verklaren. Verder onderzoek zal nodig zijn om deze hypothesen na te gaan en verder uit te werken.

Deel 3: Praktijk verbeterend project: Het veilig diagnosticeren van penicilline allergie in de huisartsenpraktijk

Door Tom Van Bouwel en Jef Vanderhoydonck

1. Inleiding:

Een penicilline allergie wordt zelden met zekerheid gediagnosticeerd. Al te vaak wordt de diagnose onterecht in het EMD geregistreerd.

Redenen hiervoor zijn uiteenlopend. Enkele oorzaken zijn het feit dat vele reacties verkeerdelijk geïnterpreteerd worden als een allergische reactie, terwijl de klacht eigenlijk een symptoom is van de onderliggende aandoening of een intolerantie op de medicatie. Het is ook mogelijk dat de patiënt met de tijd minder penicilline specifieke IgE's aanmaak(1). Het toepassen van de 'Better safe than sorry.' Ideologie, werkt foutieve registraties in he EMD verder in de hand.

Patiënten kunnen hierdoor de meest optimale behandeling voor bacteriële infectieziekten missen. Het incorrect 'labelen' van patiënten met penicilline allergie wordt dan ook geassocieerd met verhoogde gezondheidzorgkosten en resistentie voor andere antibiotica(2).

Een correcte diagnosestelling is bijgevolg essentieel om aan goede geneeskunde te doen. De presentatie, de behandeling en de rol van de huisarts hierin werd reeds besproken in het onderdeel *'Deel 1: Literatuuronderzoek'*.

Uit het literatuuronderzoek blijkt ook dat, het uitvoeren van huidpriktesten, gevolgd door intradermale priktesten en een orale tolerantietest, de standaard procedure is om een IgE gemedieerde penicilline allergie te diagnosticeren. Op deze manier kan de aan- of afwezigheid van een allergie met 99% zekerheid en op een veilige manier worden aangetoond(3-6).

In dit hoofdstuk wordt er besproken hoe we aan de hand van een pilootstudie hebben nagegaan of het toepassen van deze gouden standaard, mogelijk is in de huisartsenpraktijk.

2. Onderzoeksvragen:

- Is het mogelijk een IgE-gemedieerde penicilline allergie met zekerheid aan te tonen of uit te sluiten in de huisartsenpraktijk?
- Zoja, suggereren de resultaten een discordantie tussen registratie van een penicilline allergie en het effectief voorkomen van een IgE gemedieerde penicilline allergie?

3. Methodiek

3.1. Voorbereiding

Het is niet gangbaar om huidpriktesten (HPT), intradermale testen (IDT) en orale tolerantietesten uit te voeren in de huisartsenpraktijk. Een grondige voorbereiding was dan ook aan de orde. De testen moeten immers veilig kunnen gebeuren. Daarenboven is het belangrijk een optimaal studieprotocol te bekomen, zodat de resultaten valide zijn.

Eenmaal toestemming van de ethische commissie verbonden aan de KULeuven bekomen werd, hebben de onderzoekers een praktische opleiding gevolgd over de uit te voeren technische onderzoeken. De opleiding van een halve dag, werd gegeven door professor Rik Schrijvers, internist-allergoloog verbonden aan het universitair ziekenhuis van Leuven.

Vervolgens werd het te volgen protocol voor het uitvoeren van de testen verder uitgewerkt. Het protocol, dat hieronder verder beschreven wordt, is gebaseerd op de vernieuwde Europese richtlijn voor het testen van onmiddellijke IgE gemedieerde allergische reacties(7).

Vragenlijsten werden opgesteld om meer inzicht in de omstandigheden van de oorspronkelijke diagnosestelling te krijgen en om structuur te bieden aan het anamnesegesprek tijdens het uitvoeren van de studie.

Ter anticipatie op mogelijke ernstige of levensbedreigende reacties werd een protocol voor behandeling van anafylaxis opgesteld op basis van de Domus Medica richtlijn: ‘Gebruik van medicatie bij urgenties’. Deze fiche is terug te vinden in de Appendix, punt twee, van deze thesis.

Daarna werden al de benodigdheden verzameld. De materialen werden gekozen conform de Europese richtlijn(7). De middelen werden gefinancierd via het budget ter beschikking gesteld door het Interuniversitair Centrum voor Huisartsgeneeskunde. Producten die behoren tot het vaste repertoire van een huisarts werden ter beschikking gesteld door de huisartsen van huisartsenpraktijk: ‘De Zorgboom’. De medische zuurstof tot slot werd gesponsord door de firma Oxycure. Dit bedrijf heeft geen belangen verbonden aan deze studie. De volledige lijst van gebruikte geneeskundige stoffen en materialen zijn terug te vinden in tabellen van de bijlage van deze thesis.

De laatste stap van de voorbereiding was het verdunnen van de te gebruiken oplossingen. Om de kwaliteit van de verdunningen te garanderen werd er gekozen samen te werken met een erkende apothekeres. Zij heeft telkens op de dag van het onderzoek de oplossingen verdund tot de concentraties aanbevolen door de ‘European Academy of Allergy and Clinical Immunology’(8). Eenmaal bereid, werden de verdunningen bewaard op een constante temperatuur van 2°C.

Tabel 1: Gebruikte vloeibaar teststoffen

Stofnaam	Merknaam	Concentratie	Functie	Distributeur	Prijs
Penicilloyl-poly-L-lysine	PPL	$5x10^{-5}$mM	Major Determinant	Diater Laboratories SA, Spanje	91€ / 1ml
Benzylpenicilline	Penicilline/ Penicillin G	10000UI	Minor Determinant	Kela Pharma	0,57€ / flacon 100000UI
Amoxicilline	Clamoxyl	20mg/ml	Specifieke Determinant	GSK Pharma	1€ / gram flacon 5ml
Histamine-dihydrochloride	Positive Control	10 mg/ml	Positieve Controle	HAL Allergy group Benelux NV	18,15€ / 5ml
Natriumchloride 0,9%	Natrium-chloride 0,9%	9mg/ml	Negavtieve Controle	B Braun	8,80€ / 10 flacons 10ml

Inclusiecriteria

Patiënten met een registratie van 'penicilline allergie' in het EMD werden geselecteerd voor mogelijke inclusie in de studie. Een registratie van penicilline allergie in het EMD werd gedefinieerd als een ICPC2 en/of ICD10 code voor penicilline allergie, en/of een registratie van penicilline allergie in vrije tekst. Na het doorzoeken van alle dossiers werden 281 van de 4127 actieve patiënten in de praktijk gevonden met een melding van penicilline allergie in het EMD. Dit komt overeen met een prevalentie van 69/1000 patiënten.

Exclusiecriteria

Uit de literatuurstudie blijkt dat huidprik-, intradermo- en zelfs perorale tolerantietesten veilig kunnen gebeuren mits de nodige voorzorgen. Om het risico op ernstige reacties minimaal te houden werden een aantal exclusie criteria gehanteerd (Tabel 1). Exclusiecriteria 1 is geïmplementeerd uit ethische overwegingen. Exclusiecriteria 2 tot en met 9 zijn opgesteld om het risico om een ernstige allergische reactie te ontwikkelen tot een minimum te beperken. Deze risicofactoren zijn opgesteld op basis van grondige literatuuronderzoek(7).

Tabel 2: Exclusiecriteria

Nummer	Exclusiecriterium
1	Patiënt is jonger dan 18 jaar oud
2	Er is reeds een penicilline allergie bewezen adhv de gouden standaard testen
3	Er is een anamnestisch sterk vermoeden van doorgemaakte urticaria en/of anafylaxie
4	Patiënt heeft ooit ernstige huidletsels gehad na uitvoering van huidtesten
5	Patiënt heeft 1 ooit of meer van volgende doorgemaakt: ➢ Syndroom van Steven-Johnson ➢ Toxisch epidermale necrolyse ➢ Acuut gegeneraliseerde exanthemateuse pustulose ➢ Bulleuze en exfoliatieve dermatitis
6	Patiënt lijdt aan astma of COPD met een één seconde waarde <70%
7	Patiënt heeft nierinsufficiëntie met een renale klaring van <30ml/min
8	Patiënt lijdt aan hepatitis of leverfalen
9	Patiënt vertoont op moment van onderzoek tekenen van een acute infectie
10	Patënt heeft in de laatste 7 dagen voor het onderzoek corticosteroïden gebruikt
11	Patiënt heeft in de laatste 3 dagen voor het onderzoek een anti-histaminicum gebruikt
12	Patiënt heeft in de laatste 3 weken voor het onderzoek medicatie genomen met een anti-histaminerge werking (bv. tricyclische antidepressiva)
13	Patiënt gebruikt om moment van het onderzoek een antibioticum

Rekrutering van patiënten voor penicilline allergie testen

De 5 huisartsen die actief zijn in de praktijk werden gevraagd een informatiebrochure en vragenlijst mee te geven aan de patiënten die op consultatie komen en waarbij penicilline allergie in het EMD vermeld staat.

De brochure bevat algemene informatie over penicilline allergie, het verloop van het onderzoek en het nut van deze studie. De vragenlijst peilt naar de omstandigheden die tot de initiële diagnose geleid hebben. Beide documenten zijn terug te vinden in de appendix van deze thesis (document 3 en 4).

Vervolgens werden al de patiënten die de brochure en vragenlijst ontvangen hadden, opgebeld door één van de onderzoekers. Indien een nazicht van het medisch dossier geen contra-indicaties aan het licht bracht, werd de patiënt uitgenodigd deel te nemen aan de studie. Patiënten die op dat moment wel een contra-indicatie hadden, werd gevraagd de vragenlijst ingevuld terug te bezorgen aan het secretariaat.

Uitvoeren van de testen

Om de gehele procedure vlot te laten verlopen werd er voor de hele procedure 2 uur voorzien. Vermits er telkens 15 minuten vrij zijn tussen anamnese, plaatsen van de testen en aflezen van de testen, kunnen er 2 patiënten gezien worden per blok van 2 uur. De volgende procedure werd gevolgd.

Vooreerst werd de ingevulde vragenlijst overlopen en werd de lijst met exclusiecriteria overlopen. Vervolgens werd het opzet van de studie nog eens overlopen. Eenmaal alles duidelijk was diende de patiënt een schriftelijk toestemmingsformulier te ondertekenen. Dit formulier werd ook gesigneerd door de onderzoekende arts.

Ondertussen heeft de tweede onderzoeker het nodige materiaal opgesteld. Ook de benodigdheden om te reageren op een mogelijke anafylactische reactie stonden klaar in de onderzoekskamer.

De huispriktesten werden uitgevoerd bij voorkeur op de volaire en niet geïrriteerde huid van de rechter voorarm.

Eerst werd er met een balpen een markering gezet om vergissingen bij de interpretatie te voorkomen. Meteen daarna werd er 1 druppel van elke stof aangebracht. De gebruikte producten waren penicilloyl-polylysine (PPL), benzylpenicilline, amoxicilline en de positieve en negatieve controlevloeistoffen. Hierbij werd er minstens 2 cm afstand gehouden tussen de proefplaatsen. Dit is om overlap en vals-positieve resultaten te voorkomen. Tevens werd er 5 en 3cm afstand van respectievelijk de pols en de fossa antecubitalis vrijgehouden.

Vervolgens werd elke druppel doorprikt met een nieuwe metalen priklancet van het merk HAL(7). De epidermis diende doorprikt te zijn. Restvloeistoffen werden meteen weg gedept met een propere papieren doek.

Na 15 minuten werden mogelijke reacties afgetekend met een balpen en via doorzichtige tape overgebracht op een onderzoeksfiche. Tijdens dit proces interpreteerde de onderzoeker de resultaten en noteerde dit tevens op de fiche.

Een kwaddel met een diameter van >3mm werd aanzien als een positief resultaat. Bij een positief resultaat werden de testen voor die patiënt gestaakt . Bij een negatief (diameter <3mm) resultaat werd overgegaan na het plaatsen van intradermale testen van de bovenbeschreven stoffen.

Dezelfde ruimtelijke ordening van de prikplaatsen gebruikt bij de HPT werden gehanteerd voor de IDT. Ditmaal echter op de linker voorarm. Een tweede verschil is dat de positieve controle niet meer gebruikt wordt. Het resultaat van de HPT kan immers ook ter referentie dienen voor de IDT.

De vloeistoffen werden via een 1cc spuitje met een 28-gauge naald in de dermis ingespoten.

Na 15 minuten werd het resultaat geïnterpreteerd. Wederom werd een kwaddel met een diameter van >3mm aanzien als een positief resultaat. Bij een negatieve resultaat werd overgegaan naar het toedienen van een therapeutische dosis van 250mg amoxicilline, dit is de gouden standaard test voor IgE penicilline allergie.

Ten einde de resultaten zo betrouwbaar mogelijk te maken, werden de testen telkens door dezelfde onderzoeker uitgevoerd en geïnterpreteerd. Bij twijfel werd consensus bekomen door overleg tussen de 2 onderzoekers.

Tot slot werd de patiënt, om de veiligheid te garanderen, gedurende 1 uur geobserveerd na het innemen van de penicilline. Indien er zich urticaria of andere tekenen van anafylaxie voordeden in dit uur werd de patiënt

beschouwd als IgE gemedieerd penicilline allergisch en werden de resultaten geregistreerd in diens medisch dossier.

Wanneer er tijdens de observatieperiode geen voor anafylaxie suggestieve reactie optrad werd de patiënt beschouwd als niet IgE gemedieerd penicilline allergisch. Ter afronding van het onderzoek werden de resultaten telkens met de patiënt besproken. Tevens werd er gevraagd elk mogelijk verschijnsel optredend in de volgende 72 uur te melden aan het secretariaat. Als dit gebeurde zou 1 van de onderzoekers de patiënt opbellen om het verschijnsel te kunnen documenteren en interpreteren.

Analyse van de vragenlijsten

De ingevulde vragenlijsten van de patiënten die niet hebben deelgenomen aan de testen, werden verzameld en vergeleken. Om meer inzicht te krijgen in de omstandigheden van de allergische reactie werd getoetst naar de opgetreden ongewenste effecten, de tijd tot de ongewenste effecten, wie de diagnose gemaakt heeft en of er veranderingen zijn in antibiotisch beleid.

4. Resultaten

In de periode tussen 01 december 2015 en 31 maart 2016 werden 60 patiënten gecontacteerd. 32 patiënten hebben de vragenlijst correct ingevuld terug bezorgd. 17 van deze patiënten waren bereid deel te nemen aan de invasieve tolerantietesten ter vaststelling of uitsluitsel van een IgE gemedieerde allergie op penicilline.

De gegevens bekomen aan de hand van de vragenlijsten werden verwerkt en zijn terug te vinden in de bijlage onder ‘Deel 3’. Vermits dit een kleinschalige pilootstudie is, hebben de bekomen statistische gegevens weinig bewijskracht. Sommige resultaten zijn echter toch opvallend en bijgevolg nuttig voor discussie.

Van de 17 geteste personen, was er geen enkele patiënt met een positieve HPT of IDT. Er was tevens niemand met de vorming van urticaria, angio-oedeem, kortademigheid of andere tekenen verdacht voor anafylaxie.

1 persoon vermelde 15 minuten na de per orale inname van amoxicilline 250mg nekpijn, hoofdpijn en misselijkheid. Mevrouw zou dezelfde symptomen vertonen na het nuttigen van blauwe schimmel-kazen. Voor de volledigheid moet er vermeld worden dat er bij deze dame, twijfel was bij de interpretatie van de HPT. Er was erytheemvorming met een diameter van net geen 3mm op de prikplaats van penicilline G. Induratie en jeuk zoals bij de positieve controle ontbrak. De werd dan ook geconcludeerd dat de test negatief was. De IDT was tevens negatief. De patiënte werd meegedeeld dat ze geen IgE gemedieerde penicilline allergie heeft. In de toekomst zal de behandelende arts de voor en nadelen moeten afwegen vooraleer een penicilline antibioticum toe te dienen.

Een andere patiënt vermelde na het uitvoeren van de testen dat hij een kriebeling achteraan in de keel voelde sinds het plaatsen van de HPT. Dit gevoel zou tot ’s avonds laat geduurd hebben. Vermits meneer dit pas vermelde na de testen heeft hij wel de IDT en p.o. tolerantietest gekregen. Deze hadden geen extra invloed op de benoemde symptomen.

Bij 15 van de 17 geteste patiënten werd de diagnose van penicilline allergie gesteld door een arts. Tabel 3 geeft de globale beoordeling van de ingevulde vragenlijsten weer. Dit wil zeggen dat er telkens consensus werd behaald door de 2 onderzoekende artsen, over hoe waarschijnlijk het is dat de patiënt(e) een IgE gemedieerde penicilline allergie heeft en dit puur op basis van de vragenlijst.

Tabel 3: Mate waarin arts vermoeden heeft dat patiënt penicilline allergisch is op basis van enkel de vragenlijst

	Ja	Waarschijnlijk Ja	Waarschijnlijk Nee	Nee	Totaal
vermoeden allergie op basis van vragenlijst	3%	6%	19%	72%	100%

5. Discussie

In deze studie werden 32 patiënten aan de hand van een vragenlijst ondervraagd over de omstandigheden waarin de diagnose van penicilline allergie bij hen gesteld werd. Bij de meerderheid vermoeden we echter dat er geen sprake is van een IgE gemedieerde penicilline allergie.

Om met zekerheid aan te tonen of er een allergie aanwezig is moet er een HPT, een IDT en een orale tolerantietest uitgevoerd worden. Tijdens het onderzoek zijn 17 patiënten getest geweest op deze methode. Geen enkele positieve reactie werd waargenomen. De onderzochte patiëntengroep is niet voldoende groot genoeg om een statistisch significante resultaat te bekomen. Toch hebben we een IgE gemedieerde penicilline allergie bij 17 patiënten op een wetenschappelijke en kwalitatieve wijze kunnen uitsluiten.

We zijn er in geslaagd deze testen te organiseren in een huisartsenpraktijk. We hebben echter meerdere grote obstakels moeten overwinnen.

Vooreerst hebben we het nodige lobby werk moeten verrichten bij het ethisch comité, het ICHO, de dienst allergologie van UZ Leuven en de huisartsenpraktijk 'De Zorgboom' om voldoende goedkeuring, middelen en expertise te bekomen. Zo konden enkele hoogstnoodzakelijke producten bijvoorbeeld enkel door de apotheek van een universitair ziekenhuis besteld worden. Het is zelfs zo dat deze stoffen alleen maar te verkrijgen zijn bij buitenlandse bedrijven.

Een volgend struikelblok is de voorbereiding. Een weliswaar korte en eenvoudige opleiding dient gevolgd te worden om de testen correct te kunnen uitvoeren en betrouwbare resultaten te bekomen. Daarnaast , moeten er verschillende producten verzameld worden en horen de verdunningen telkens de dag zelf gemaakt te worden. Vermits dit expertise en pipetteer materiaal vereist, moet er dus nauw samengewerkt worden met een apotheek.

De kostprijs en de duur van de onderzoeken vervolledigen de lijst van ondervonden drempels. De meeste producten zijn goedkoop, maar we vermoeden dat de aankoopprijs van PPL en zuurstof te hoog liggen voor een huisarts. Te meer omdat het onderzoeken zijn die niet frequent zouden plaatsvinden. Een honorarium voor het uitvoeren van deze testen kan hier een oplossing voor zijn.

Tot slot willen we benadrukken dat we van mening zijn dat het testen van penicilline allergie in de huisartsenpraktijk zeker haalbaar is. Er is echter nog veel voorbereidend onderzoek nodig naar bv. de drempels bij de Vlaamse huisartsen.

6. Beperkingen van de studie

Zowel de apothekeres als de onderzoekers hebben de nodige opleidingsgraad binnen hun vakgebied. Ze hadden, voor de aanvang van deze studie, echter nog geen ervaring met respectievelijk de verdunning van de gebruikte producten en de uitgevoerde testen.

Omwille van een lange voorbereidingsperiode en een beperkt budget zijn er maar 17 patiënten getest. Een grootschaliger onderzoek kan mogelijks nieuwe inzichten met zich mee brengen.

De inschatting van het risico op een allergie werd door de onderzoekers gemaakt op basis van een vragenlijst. Tijdens het uitvoeren van de testen en de verwerking van de vragenlijsten bleek dat zulk een inschatting sterk bemoeilijkt wordt als er geen grondige anamnese uitgevoerd kan worden.

7. Besluit

Het is mogelijk een IgE-gemedieerde penicilline allergie met zekerheid aan te tonen of uit te sluiten in de huisartsenpraktijk. Voorlopig zijn er echter nog enkele organisatorische en praktische problemen die het toepassen hier van in de dagelijkse praktijk in de weg staan.

Hoewel de steekproef zeer kleinschalig is, suggereren de resultaten dat er een discordantie bestaat tussen de registratie van IgE gemedieerde penicilline allergie in het EMD en het effectief voorkomen van deze aandoening.

Referenties

Deel 1: Literatuuronderzoek

1. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. Ann Allergy, Asthma Immunol. 2010;105(4):259–73.e78.

2. Sogn DD. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to Test the Predictive Value of Skin Testing With Major and Minor Penicillin Derivatives in Hospitalized Adults. Arch Intern Med [Internet]. 1992 May 1 [cited 2016 Mar 19];152(5):1025. Available from: http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.1992.00400170105020

3. Gadde J. Clinical Experience With Penicillin Skin Testing in a Large Inner-City STD Clinic. JAMA J Am Med Assoc [Internet]. 1993 Nov 24 [cited 2016 Mar 19];270(20):2456. Available from: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1993.03510200062033

4. Trubiano J, Phillips E. Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to "de-labeling". Curr Opin Infect Dis [Internet]. 2013 Dec [cited 2016 Apr 5];26(6):526–37. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24126717

5. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy [Internet]. Munksgaard International Publishers; 2008 Jul 7 [cited 2016 Apr 26];56(9):813–24. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1398-9995.2001.00002.x-i1

6. Yates AB. Management of Patients with a History of Allergy to Beta-Lactam Antibiotics. Am J Med. 2008;121(7):572–6.

7. Samolitis N, Leiferman KM GG. The IgE-mediated cutaneous late-phase reaction. New York: Marcel drekker. 2004;119–40.

8. O. Idsoe TGRRWAL de W. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. Bull World Health Organ. 1968;38(2):159.

9. Drug allergy: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE. NICE;

10. Schoepke N, Doumoulakis G, Maurer M. Diagnosis of urticaria. Indian J Dermatol [Internet]. 2013 May [cited 2016 Apr 27];58(3):211–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23723473

11. Mckenna JK, Leiferman KM. Dermatologic drug reactions.

12. Rive CM, Bourke J, Phillips EJ. Testing for drug hypersensitivity syndromes. Clin Biochem Rev [Internet]. 2013 Feb [cited 2016 Apr 7];34(1):15–38. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592889

13. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW, AJ W, NTA O, RY L, et al. Is This Patient Allergic to Penicillin? JAMA [Internet]. American Medical Association; 2001 May 16 [cited 2016 Apr 2];285(19):2498. Available from: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.285.19.2498

14. Orbak Z, Sepetcigil O, Karakelleoğlu C, Gülses S. Penicillin V-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. West Indian Med J [Internet]. 2010 Dec [cited 2016 Apr 3];59(6):722–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21702250

15. Tas S, Simonart T. Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): An Update. Dermatology [Internet]. Karger Publishers; 2003 [cited 2016 Apr 3];206(4):353–6. Available from: http://www.karger.com/doi/10.1159/000069956

16. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C, et al. Correlations Between Clinical Patterns and Causes of Erythema Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. Arch Dermatol [Internet]. American Medical Association; 2002 Aug 1 [cited 2016 Mar 30];138(8):92–6. Available from: http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.138.8.1019

17. Lammintausta Kaija. Overgevoeligheid voor geneesmiddelen [Internet]. Article ID: ebm00296(014.003) © 2016 Duodecim Medical Publications Ltd. 2016. Available from: https://www.ebmpracticenet.be/nl/paginas/default.aspx?ebmid=ebm00296

18. Morera BS de SP, Enriquez JQ, Lopez JFF. Fixed drug eruptions due to betalactams and other chemically unrelated antibiotics. Contact Dermatitis [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 1999 Apr [cited 2016 Apr 26];40(4):220–1. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0536.1999.tb06045.x

19. MK D, ML C. Drug-induced vasculitis. Expert Opin. Drug Saf. 2003;2(4):401–9.

20. Kolyvanos Naumann, Nigg, Käser, Vetter. Erythema nodosum. Praxis (Bern 1994) [Internet]. 2007 Apr [cited 2016 Apr 2];96(16):621–7. Available from: http://econtent.hogrefe.com/doi/abs/10.1024/1661-8157.96.16.621

21. James T. Allergy Testing. Am FAM Physician. 2002;66(4):621–5.

22. Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. Ann Allergy, Asthma Immunol. 2000;85(5):363–5.

Deel 2: Epidemiologische analyse van penicilline allergie in Vlaanderen

1. Macy EM, Ho NJ. Multiple Drug Intolerance Syndrome: Prevalence, Clinical Characteristics, And Management. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2). doi:10.1016/j.jaci.2011.12.499.

2. Charneski L, Deshpande G, Smith SW. Impact of an Antimicrobial Allergy Label in the Medical Record on Clinical Outcomes in Hospitalized Patients. *Pharmacotherapy*. 2011;31(8):742-747. doi:10.1592/phco.31.8.742.

3. Sastre J, Manso L, Sanchez-García S, Fernández-Nieto M. *Medical and Economic Impact of Misdiagnosis of Drug Hypersensitivity in Hospitalized Patients*.; 2012. doi:10.1016/j.jaci.2011.09.028.

4. Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1:258–63.

5. Li M, Krishna MT, Razaq S, Pillay D. A real-time prospective evaluation of clinical pharmaco-economic impact of diagnostic label of 'penicillin allergy' in a UK teaching hospital. J Clin Pathol 2014; 67:1088–1092.

6. Park MA, Matesic D, Markus PJ, Li JTC. Female sex as a risk factor for penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;99:54-8.

7. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy.2001;56(9):813–824

8. Adkinson NF. Risk factors for drug allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1984;74(4):567–572

9. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported Antibiotic Allergy Incidence and Prevalence: Age and Sex Effects. *Am J Med*. 2009;122(8):778.e1-e778.e7. doi:10.1016/j.amjmed.2009.01.034.

10. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, et al. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(10):999-1004. doi:10.1007/s00228-008-0494-6.

Deel 3: Praktijk verbeterend project: Het veilig diagnosticeren van penicilline allergie in de huisartsenpraktijk

1. Solensky R. Hypersensitivity Reactions to Beta-Lactam Antibiotics 201 Hypersensitivity Reactions to Beta-Lactam Antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24.
2. Trubiano J, Phillips E. Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to "de-labeling". *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(6):526-537. doi:10.1097/QCO.0000000000000006.
3. Adkinson NF, Thompson WL, Maddrey WC, Lichtenstein LM. Routine Use of Penicillin Skin Testing on an Inpatient Service. *N Engl J Med*. 1971;285(1):22-24. doi:10.1056/NEJM197107012850104.
4. Warrington RJ, Simons FE, Ho HW, Gorski BA. Diagnosis of penicillin allergy by skin testing: the Manitoba experience. *Can Med Assoc J*. 1978;118(7):787-791. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/638909. Accessed April 21, 2016.
5. Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to Test the Predictive Value of Skin Testing With Major and Minor Penicillin Derivatives in Hospitalized Adults. *Arch Intern Med*. 1992;152(5):1025. doi:10.1001/archinte.1992.00400170105020.
6. Macy E, Ngor EW. Safely Diagnosing Clinically Significant Penicillin Allergy Using Only Penicilloyl-Poly-Lysine, Penicillin, and Oral Amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(3):258-263. doi:10.1016/j.jaip.2013.02.002.
7. van Kampen V, de Blay F, Folletti I, et al. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy*. 2013;68(5):580-584. doi:10.1111/all.12120.
8. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-712. doi:10.1111/all.12142.

BIJLAGE

Deel 1: Literatuuronderzoek

1. Andere zeldzame uitgestelde immuunreacties na blootstelling aan penicilline

1.1. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

DRESS is een zeldzame hypersensitiviteitsreactie gekenmerkt door wijdverspreide exanthemateuze huiduitslag die ontstaat na 2 tot 8 weken inname van een oorzakelijke medicatie. Bij een nieuwe blootstelling aan penicilline kan dit al na 3 dagen(9).Er is tevens koorts en een systemische weerslag onder de vorm van lymfadenopathie en betrokkenheid van minstens 1 orgaan. De meest voorkomende organen die betrokken zijn, zijn de lever, de nieren, het hart en de longen. Een laatste voorwaarde voor de diagnose van DRESS is een biologische afwijking onder de vorm van eosinofilie (>1500/mm³) of mononucleose-achtige atypische lymfocyten.

Deze zeldzame reactie, komt vooral voor na inname van anti-epileptica, maar is een zeldzame keer ook beschreven na inname van penicilline(14). De mortaliteit kan oplopen tot 10%, maar bij snelle herkenning met stopzetting van het oorzakelijk agens en toediening van systemische corticoïden is er meestal een goede evolutie(15).

1.2. Churg-strauss syndroom

De combinatie van bronchiale astma, ernstige allergische sinusitis, eosinofilie met eosinofiele infiltratie in long- en intestinaal weefsel en vasculitis wordt eosinofiele allergische granulomatose en angitis of Churg Strauss syndroom genoemd. De symptomen van deze uiterst zeldzame aandoening ontstaan ongeveer in de bovenvermelde volgorde. De eosinofiele infiltraties kunnen zweten ,gewichtsverlies, abdominale pijn en bloederige diarree veroorzaken. Vasculitis kan in elk orgaan voorkomen en bijgevolg orgaanspecifieke symptomen geven. Diagnose en behandeling zijn specialistisch. De mortaliteit is meer dan 50%.

1.3. Gefixeerde drug eruptie (fixed drug eruption (FDE)

Wanneer er ronde tot ovale plaques ontstaan 30 minuten tot 8 uur na inname van een medicament, spreekt men van een gefixeerde drug eruptie. Deze zeldzame letsels kunnen over het hele lichaam voorkomen, maar hebben een voorkeur voor het gelaat, de lippen, de handen, de voeten en de genitalia. De goed afgelijnde plaques kunnen volgende kleuren hebben: rood, rood-bruin, grijs, blauw of violet. De hyperpigmentatie blijft weken tot maanden aanwezig en kan soms ook permanent zijn. Soms is er een blaar aanwezig in de plaque. FDE's treden vooral op bij gebruik van sulfonamiden, tetracyclines, niet steroïdale anti-inflammatoire middelen, barbituraten en carbamazepine, maar kunnen ook voorkomen na inname van beta-lactam antibiotica(18).

Bij een nieuwe blootstelling kan er een nieuw letsel komen op exact dezelfde plaats. Het is ook mogelijk dat er zich geen gefixeerde eruptie vormt.
De behandeling bestaat uit het stopzetten van het oorzakelijk medicament.

1.4. Blaarvormende reacties

Pemphigus vulgaris wordt gekenmerkt door oppervlakkige slappe blaren met korstvorming . Betrokkenheid van slijmvliezen is mogelijk. Bij lineaire immunoglobuline A (IgA) bulleuze dermatose zijn er gespannen blaren die lijken op bulleus pemphigoid . Verdere diagnose en behandeling voor deze aandoenigen is specialistisch. Deze aandoeningen zijn uiterst zeldzaam en slechts enkele malen in verband gebracht met penicillines. Behandeling gaat van stopzetten van de medicatie tot plasmaferese en sterke immuunregulerende medicatie.

1.5. Leucocytoclastische vasculitis

Deze dermale vasculitis komt in meer dan 70% van de gevallen voor in het kader van een onderliggend proces, zoals blootstelling aan medicatie, infectie, maligniteit, een bindweefselaandoening of als eerste teken van een primaire systemische vasculitis(11). Wanneer palpeerbare purpura zichtbaar worden is verdere investigatie dan ook noodzakelijk. De letsels hebben een diameter van 1 tot 3 mm en kunnen samensmelten tot plaques en ulceratie vertonen. De purpura kunnen overal voorkomen, maar er is een predilectie voor de onderbenen.

Indien er een sterk vermoeden is naar een oorzakelijk medicament, zullen de letsels in 2 à 3 weken opklaren(19). Bij uitblijven van heling of verergeren van de letsels is uitgebreide investigatie naar hoger benoemde aandoeningen en medicamenteuze behandeling noodzakelijk. Ook bij deze aandoening is het verband met beta-lactam antibiotica onduidelijk.

1.6. Erythema nodosum

Erythema nodosum is een zeldzame aandoening met 1 tot verscheidene zachte subcutane noduli over de scheenbenen. Het begint als een licht verheven, rode, warme en pijnlijke vlek. Nadien verkleuren de letsels zoals bij een gewone ecchymose. De letsels kunnen op het hele lichaam voorkomen. Mogelijks associërende systemische symptomen zijn koorts en artralgie. Naast medicatie kan deze huidreactie ook reactief optreden na bijvoorbeeld een streptokokinfectie.
Behandeling is symptomatisch met o.a. anti-inflammatoire medicatie om de ontsteking van het subcutane vet tegen te gaan. De letsels verdwijnen gewoonlijk na 3 tot 6 weken, maar kunnen lange tijd aanwezig blijven.

1.7. Serumziekte

Serumziekte is een uiting van een type 3 Gell-coombs reactie. Koorts, urticaria, rash met pruritis, malaise, gewrichtspijnen -vooral in de handen en de voeten- en lymfadenopathie zijn meestal de symptomen. In ernstige gevallen is er orgaanaantasting met splenomegalie, glomerulonefritis en eventueel shock.

Bij ernstige gevallen zijn intensieve zorgen noodzakelijk. In de meeste gevallen is er echter een spontane en snelle resolutie. Systemische corticoïden en anti-histaminica spelen de belangrijkste rol in symptoomcontrole(1).

1.8. Acute allergische orgaanbeschadiging

Naast betrokkenheid bij serumziekte kunnen de nieren, de lever en de pancreas ook beschadigd worden door een immunologische reactie zonder huiduitslag, koorts of andere symptomen(12). Er treed meestal een snelle resolutie op van de klachten na stopzetten van de medicatie, doch gebruik in de toekomst wordt afgeraden.
In tegenstelling tot chronische interstitiële nefritis klaart de acuut allergische vorm, meestal snel op eenmaal de oorzakelijke medicatie gestopt wordt. Desalniettemin kan ernstig nierfalen, met de nood tot dialyse, zich voordoen. Klachten die tot de diagnose kunnen leiden zijn dys-, hemato-, oligo- en/of anurie, oedemen en gewichtstoename, verwardheid/somnolentie, nausea en braken, koorts en huiduitslag. Corticoïden kunnen helpen.
Patiënten met lever- of pancreasontsteking melden zich typisch met buikpijn. Een acute allergische hepatitis kan icterus veroorzaken of enkel opgemerkt worden door gestegen levertesten.

1.9. Penicilline geïnduceerde hemolytische anemie

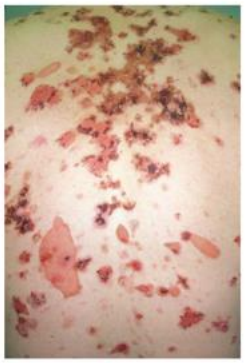
IgG en IgM gericht op de eigen rode bloedcellen na haptenisatie door penicilline kan een hemolytische anemie veroorzaken. Via een zelfde mechanisme kan er tevens trombocytopenie en/of granulocytopenie ontstaan. Dit is een Gell-coombs reactie die kan ontstaan na toediening van hoge dosissen penicilline. Bij de work-up mogen een directe en indirecte coomb's test zeker niet ontbreken.
Wederom is stoppen van het oorzakelijk agens meestal voldoende ter behandeling. Corticoïden kunnen het uitbreiden/aanhouden van de reactie tegengaan. Soms is bloedtransfusie noodzakelijk.
Tenzij de reactie overduidelijk ontstaan is door toediening van een abnormale hoge dosis van penicilline, wordt het gebruik van penicillines in de toekomst afgeraden.

1.10. Jarisch-herxheimer reactie

Deze reactie is beschreven bij het gebruik van penicilline voor een infectie met spirocheten zoals bijvoorbeeld syfillis. Omdat er een groot aantal spirocheten op korte tijd sterft. Het lichaam reageert hierop met koorts, stramheid, hoofdpijn, spierpijn, flushing, tachycardie, hypotensie, hyperventilatie en verergering van aanwezige huidletsels. De ernst van de reactie weerspiegelt de mate van inflammatie. De respons komt enkele uren na de inname en is meestal zelflimiterend.
Penicillines kunnen in de toekomst voor andere indicaties gebruikt worden.



Afbeelding 6



Afbeelding 8



Afbeelding 11



Afbeelding 10



Afbeelding 9

Afbeelding 7: Gefixeerde drug eruptie na inname naproxen. Wel afgeleinde bullae met erythemateuze achtergrond en centrale blaarvorming. Overgenomen uit: Dermatologic drug reactions(11).

Afbeelding 8: Enalapril geïnduceerde Pemphigus Vulgaris. Losse blaren en bullae met korstvorming. Overgenomen uit: Dermatologic drug reactions(11).

Afbeelding 9: Furosemide geïnduceerd bulleus pemphigoid. Strakke blaren en bullae op de voetrug. Overgenomen uit: Dermatologic drug reactions(11).

Afbeelding 10: Leucocytoclastische vasculitis op linker onderbeen met klassieke palpeerbare purpura. Overgenomen uit: Dermatologic drug reactions(11).

Afbeelding 11: Erythema nodosum. Meerdere noduli in een vroeg stadium. Overgenomen uit zwitsers handboek(20)

Deel 2: Epidemiologische analyse van penicilline allergie in Vlaanderen

Gegevens bekomen en gegenereerd door INTEGO met dank aan Dr. Bert Vaes en het INTEGO Team

Penicillin allergy in general practice in Flanders

1. Incidence of penicillin allergy in 2013

Number of incident cases in 2013 : 175
Number of patients at risk in 2013 : 114853
Incidence of penicillin allergy in 2013 : 1.52 per 1000 patients

2. Prevalence of penicillin allergy in 2013

Number of prevalent cases in 2013 : 1965
Number of patients in the 2013 JCG : 116643
Prevalence of penicillin allergy in 2013 : 16.85 per 1000 patients

Prevalence per age group

Age group	Number of prevalent cases in 2013	Number of patients in 2013	Prevalence per age group in 2013
[0; 10[	131	12371	10.59
[10; 20[	141	11354	12.42
[20; 30[	225	16232	13.86
[30; 40[	211	16173	13.05
[40; 50[	284	15523	18.30
[50; 60[	321	16075	19.97
[60; 70[	272	12368	21.99
[70; 80[	208	8877	23.43
[80; 90[	143	6049	23.64
[90; 100[	28	1460	19.18
≥100	1	161	6.21
Total	1965	116643	16.85

Median[P25 ; P75] age at time of diagnosis : 39.0 [21.0 ; 56.0] (min = 0.0 ; max = 94.0)

Prevalence per gender

Gender	Number of prevalent cases in 2013	Number of patients in 2013	Prevalence per age group in 2013
Female	1278	60858	21.00
Male	687	55785	12.32
Total	1965	116643	16.85

Pearson Chi^2 test : p-value<0.001

3. Incidence of anaphylactic shock in 2013

11 cases in 116643 patients : incidence of 0.09 per 1000 patients (one of these patients already had an anaphylactic shock in the past)

- 0 cases due to penicillin : incidence of 0.00 per 1000 patients
- 6 cases not due penicillin : incidence of 0.05 per 1000 patients
- 5 cases with no indication : incidence of 0.04 per 1000 patients

4. Prevalence of anaphylactic shock

All in all, 155 episodes of anaphylactic shock were recorded in 148 different patients. Among these 155 episodes :

- 12 clearly due to penicillin

		ICPC-2 code
		A92
ICD-10 code	T78.2	10
	Missing	2
	Total	12

- 82 clearly not due to penicillin (with another indication stated)

		ICPC-2 code		
		A92	Missing	Total
ICD-10 code	T78.0	3		3
	T78.2	66		66
	T80.5	2		2
	T88.6	1		1
	Missing	9	1	10
	Total	81	1	82

- 60 with no indication

		ICPC-2 code			
		A92	A99	S98	Total
ICD-10 code	L50.0			1	1
	R57.9		1		1
	T78.2	47			47
	T80.5	1			1
	T88.6	2			2
	Missing	8			8
	Total	58	1	1	60

5. Incidence of urticaria in 2013

Allergic urticaria : 270 cases in 267 patients in 2013

- including 7 cases identified due to penicillin in 7 different patients

Urticaria (All): N=487 cases in 473 different patients in 2013

- including 7 identified due to penicillin (in 7 different patients)

6. Prevalence of penicillin allergy and asthma

		Asthma		
		Yes	No	
Penicillin	Yes	408	1557	1965
allergy	No	12643	102035	114678
		13051	103592	116643

Pearson Chi^2 test : p-value<0.001

7. Prevalence of penicillin allergy and hay fever

		Hay fever		
		Yes	No	
Penicillin	Yes	183	1782	1965
allergy	No	5388	109290	114678
		5571	111072	116643

Pearson Chi^2 test : p-value<0.001

8. Prevalence of penicillin allergy and animals allergy

		Animals allergy		
		Yes	No	
Penicillin	Yes	63	1902	1965
allergy	No	750	113928	114678
		813	115830	116643

Pearson Chi^2 test : p-value<0.001

9. Prevalence of penicillin allergy and allergy not specified

		Allergy not specified		
		Yes	No	
Penicillin	Yes	139	1826	1965
allergy	No	2520	112158	114678
		2659	113984	116643

Pearson Chi^2 test : p-value<0.001

10. Number of patients with penicillin prescribed after the diagnosis of penicillin allergy

Penicillin was prescribed 1215 times in 427 different patients out of the 1965 patients with penicillin allergy.
Median[P25 ; P75] times per patient in those with at least one prescription after diagnosis of penicillin allergy: 2.0 [1.0; 3.0] (min = 1.0 ; max = 51.0).
Median[P25 ; P75] times per patient (all patients): 0.0 [0.0; 0.0] (min = 0.0 ; max = 51.0).

Deel 3: Praktijk verbeterend project: Het veilig diagnosticeren van penicilline allergie in de huisartsenpraktijk

Gebruikte geneesmiddelen: stoffen in tabletvorm

Stofnaam	Merknaam	Concentratie	Functie	Distributeur	
Amoxicilline	Amoxicilline Teva 500mg	250mg / dosis	Golden Standard	Teva Pharma	6,68€ / 16 tabletten

Gebruikte medische materialen

Materiaal	Functie	Distributeur	Prijs
28 Gauge injectienaalden	Huidtesten	Terumo	5,61€ / 100 naalden
Injectiespuit 1ml	Huidtesten	Terumo	1,51€ / 10 spuiten
Steriel kompressen 5cm / 5cm	Huidtesten	Lohmann Rauscher	2,10€ / 40 kompressen
Alcohol doekjes	Huidtesten	MLS/Romed	1,98€ / 100 doekjes
Huidprik lancetten	Huidtesten	HAL Allergy group Benelux NV	11,50€ / 200 lancetten

Beschikbaar voorzieningen bij ongewenste effecten

Voorziening	Distributeur	Prijs
Solu-Medrol (hydrocortisone) 125mg	Pfizer	15,59€ / injectie
Epinephrine 0,4mg	Sterop	9,13€ / 5 amp.
Zuurstof 100L	OxyCure	Sponsor
Desloratadine 5mg	EG	9,13€ / 30 tabs
Salbutamol 100µg / dosis	GSK	6,50€ / inhalator

Vermoeden intolerantie per geslacht

	Ja	Nee	Ik weet het niet
Man: 7	2 (29%)	0 (0%)	5 (71%)
Vrouw: 25	15 (60%)	2 (8%)	8 (32%)

Lokalisatie van jeuk bij de 16 mensen die jeuk rapporteerden

Plaats jeuk	Frequentie	% Van mensen met zwelling
hele lichaam	12	75%
armen	1	6%
keel	1	6%
Geslachtsdelen	1	6%
ik weet het niet	1	6%
weke delen	1	6%
gezicht	1	6%

Resultaten vragenlijst ingevuld door 32 patiënten met registratie van penicilline allergie in het EMD.

Ja Nee vraag	Ja	Nee	Ik weet het niet	Totaal
Vermoeden allergie	69%	9%	22%	100%
vermoeden intolerantie	53%	6%	41%	100%
ooit moeten stoppen	72%	9%	19%	100%
diagnose gemaakt	44%	38%	19%	100%
testen uitgevoerd	6%	91%	3%	100%
anafylactische shock	0%	91%	9%	100%
bewustzijnsverlies	6%	91%	3%	100%
kortademgheid/ademhalingsproblemen	13%	78%	9%	100%
zwelling keelholte	13%	84%	3%	100%
zwelling lichaamsdeel	16%	81%	3%	100%
Zwelling huid	59%	38%	3%	100%
bloeding of hematoom	3%	88%	6%	100%
jeuk	56%	41%	3%	100%
bloeddrukval	3%	88%	9%	100%
hoofdpijn	6%	88%	6%	100%
duizeligheid	9%	88%	3%	100%
buikpijn	9%	84%	6%	100%
diarree	3%	91%	6%	100%
misselijkheid	19%	78%	3%	100%
braken	9%	88%	3%	100%
schimmel	9%	88%	3%	100%
sinds diagnose ooit AB	72%	25%	3%	100%
deelname studie	53%	47%	0%	100%

Wie er voor het eerst het vermoeden van een penicilline allergie benoemt heeft

wie eerste vermoeden	Aantal Klachten	%Van Deelnames
iemand anders	4	13%
ikzelf	3	9%
arts	25	78%

Goedkeuring Ethisch Comité

Gunstig advies van OBC : 2015-07-27 08:50:04

Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven met titel "Penicilline-allergie in de huisartsenpraktijk" (mp05055)

English version below

Geachte Heer/Mevrouw
De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "Penicillineallergie in de huisartsenpraktijk" onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze email dienen als bewijs van goedkeuring.

Dear Mr/Ms
The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "Penicillineallergie in de huisartsenpraktijk" and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this email may be used as proof of the committee's consent.

Met vriendelijke groeten

Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Goedgekeurde Protocol Ethisch Comité

Gunstig advies van OBC : 2015-07-27 08:50:04

Student(en):
Tom Van Bouwel
Jef Vanderhoydonck
Promotor:
Patrik Vankrunkelsven (Patrick.Vankrunkelsven@med.kuleuven.be - u0013683 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)
Faculteit:
Geneeskunde
Opleiding:
Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)
Het onderzoek is:
multicentrisch
De opdrachtgever is:
academisch (universiteit,...)
Het onderzoek is:
Het onderzoek is praktijkverbeterend.

Achtergrond:

Penicilline-allergie staat vaak gedocumenteerd in elektronische medische dossiers (EMD's). Dit maakt dat er frequent naar alternatieven voor de voorkeursbehandeling moet gezocht worden. Dit heeft waarschijnlijk een invloed op het voorkomen van resistentie, suboptimale behandeling, kosten voor de maatschappij en het voorkomen van bijwerkingen van andere antibiotica. Bij het navragen bij enkele patiënten valt op dat wanneer er in het EMD staat dat er een penicilline-allergie is, de manier van diagnose moeilijk of niet te achterhalen is. Meestal is er eerder sprake is van een intolerantie. Dit gegeven doet enkele vragen rijzen.

Vraagstelling:

Wat is volgens de medische literatuur de beste methode om een diagnose van penicilline-allergie te stellen?
Wat is de prevalentie van penicilline-allergie in de huisartsenpraktijk? Stemt deze overeen met die volgens het EMD?
Kan deze informatie samengevat worden tot een richtlijn voor praktisch gebruik door de huisarts?
Wat vinden collega huisartsen (in opleiding) van de richtlijn?

METHODOLOGIE

Rekrutering

In een eerste fase krijgen al de patiënten met een notatie van penicilline-allergie of -intolerantie in het medisch dossier een uitnodigingsbrief opgestuurd (zie bijlage). Dit zal gebeuren in 1 of 2 huisartsenpraktijken. Tevens wordt er een uitnodigende poster (zie bijlage) opgehangen in deze praktijken. Tot slot zullen er ook patiënten uitgenodigd worden zijn tijdens de dagelijkse consulten in de praktijken zelf en eventueel door het opbellen van non-responders. Indien de patiënt interesse toont wordt hij/zij verder geïnformeerd via mondelinge informatie met begeleiding van de eerder vermelde informatiebrief en een exclusielijst.

In een 2de tijd zullen beide onderzoekers een richtlijn maken over de diagnose van een penicilline-allergie in de huisartsenpraktijk. Vervolgens wordt via enkele focusgroepen de mening over de richtlijn gevraagd aan collega huisartsen/huisartsen in opleiding.Er zal gepolst worden naar o.a. voorkennis, inhoud, gebruik en nut van de richtlijn. Er zal gevraagd worden aan collega's met wie de onderzoekers 2 wekelijks 3 uur samen zitten om casussen te overlopen, om deel te nemen aan het onderzoek. Indien nodig kunnen er extra focus groepen georganiseerd worden met de artsen van de lokale kringen van de onderzoekers.

Aantal proefpersonen

Het totaal aantal onderzochte patiënten wordt verwacht tussen de 100 en de 200 personen.

Interventie

Het onderzoeken van de patiënt zelf zal bestaan uit een huidpriktest met benzylpenicilline, amoxicilline, augmentin, een fysiologische oplossing en histamine. Indien negatief wordt een orale tolerantietest met amoxicilline 250 mg aansluitend uitgevoerd. De priktest zal via een gestandaardiseerde methode gebeuren. Een volledig uitgeschreven protocol van het onderzoek is terug te vinden in de bijlage.

Het gehele onderzoek zal gratis zijn voor de patiënt en op vrijwillige basis uitgevoerd worden door de twee onderzoekers van deze studie. Een budget werd aangevraagd bij het ICHO (interuniversitair centrum voor huisartsengeneeskunde). De raming van de kosten is terug te vinden in de bijlage.

Voordelen en risico's

Penicillines zijn de meest voorgeschreven antibiotica en blijven voor vele infecties (luchtwegen, longen, hersenvliezen, huid) de eerste keuze van behandeling. Alternatieven voor penicilline hebben vaak meer resistentie en werken dus niet, of niet zo goed. Tijdens een ziekteperiode kan het om medische, praktische en/of comfort redenen soms geen allergie-test uitgevoerd worden. Dit probleem kan voorkomen worden door de integratie van de richtlijn in de huisartsenpraktijk. Niet alleen huisartsen, maar ook specialisten zullen veel minder snel naar alternatieven grijpen wanneer de patiënt kan aantonen dat een allergie is aangetoond of uitgesloten. Zij komen immers veel vaker de problematiek met resistentie tegen. Penicillines zijn goedkoper voor zowel de patiënt als de maatschappij. Bepaalde antibiotica kunnen ernstige bijwerkingen/complicaties hebben zoals het scheuren van een spierpees, het in de hand werken van hartritmestoornissen, geelzucht, nierfalen…
Hoewel penicillines zeker ook hun bijwerkingen hebben, zijn deze door de uitgebreidere ervaring over het algemeen beter gekend en voorspelbaarder, wat in de kliniek alleen maar voordelen heeft.

Voorzieningen bij verwikkelingen

Indien er zich lokale bijwerkingen voordoen kan dit behandeld worden door middel van applicatie van ijs en een verzachtende huidcrème. Wanneer een uiterst zeldzame meer veralgemeende reactie zich voordoet, dient het protocol uit de bijlage gevolgd te worden.

Appendix : Goedgekeurde documenten Ethisch Comité

1. Protocol: Huidprik en orale challenge test in de huisartsenpraktijk

Benodigdheden

- Testvloeistoffen: benzylpenicilline, amoxicilline, augmentin
- Positieve (histamine) en negatieve controle (fysiologisch water) vloeistoffen
- Naaldjes: voor elk testserum één
- Naaldcontainer
- Meetlat
- Tissues
- Huidpen
- Aceton / Alcohol swabs
- Anamneselijst
- notatieformulier
- ev. handschoenen
- Klok
- Noodkit voor bij anafylaxis
- Adrenaline/epinefrine 0,5mg/ml
- Prednisolon 25mg/ml
- Desloratadine 5mg
- Salbutamol dosisaerosol 100µg /dosis
- Amoxicilline comp. 250 mg / dosis

Procedure

Voorbereiding

Het onderzoek gebeurd in een voldoende verwarmde kamer zodat de patiënt comfortabel met ontblote voorarm kan zitten. Magazines worden aangeboden aan de patiënt om de tijd tussen het uitvoeren en het aflezen van het onderzoek te doden. Tot slot wordt voor het starten met de test de vooraf ingevulde vragenlijst, de lijst met contra-indicaties en de procedure overlopen (zie andere bijlagen). Hierbij is er extra aandacht voor het onderdrukken van de krabneiging tijdens het hele onderzoek.

Preparatie applicatieplaats

De tests worden uitgevoerd op het volaire oppervlak van de voorarm of eventueel het lateraal vlak van de bovenarm. Deze zone wordt gereinigd met een alcoholdoekje (behalve bij zeer droge huid en eczeem). Er moet voor gezorgd worden dat er geen kledingstukken in het te onderzoeken gebied kunnen komen. Dit kan de testresultaten immers ongeldig maken. Bij het noteren van de nummering is het belangrijk telkens minstens 2 cm afstand te houden, dit om overlap en vals-positieve resultaten te voorkomen (2). Vermits er bij dit onderzoek slechts 5 tests per patiënt uitgevoerd worden, is er ruim voldoende plaats om aan deze voorwaarden te voldoen.
Het wordt tevens aangeraden bij het plaatsen van de tests minstens 5 en 3cm afstand te houden van respectievelijk de pols en de fossa antecubitalis (1).

Applicatie

Plaats telkens 1 druppel van pencilline G, penicilloyl-polylysine, histamine en de negatieve controlevoeistof meteen naast het bijhorende nummer. Noteer welke stof bij welk nummer geplaatst werd. Vermits het hier over een klein aantal tests gaat, kunnen al de druppels geplaatst worden vooraleer te beginnen met het doorprikken. Gebruik voor elke druppel een andere naald om door de druppel heen in de huid te prikken. Vervolgens mag de vloeistof opgedept worden met de tissues.

Aflezen van de test
De ideale timing voor het aflezen, is 15 minuten na het plaatsen van de tests. Bij vroeger aflezen kunnen de tests nog niet hun maximale diameter bereikt hebben. Bij het later meten kan de diameter van de histamine vergelijkingstest al aan het afnemen zijn.
Het aflezen zelf gebeurd door met een meetlat in mm de gemiddelde diameter van de kwaddels te meten. Indien de kwaddels circulair zijn is 1 meting van de diameter voldoende. Bij eerder ovale of onregelmatige kwaddels moet het gemiddelde berekent worden van de langste en de kortste diameter. De gegevens worden genoteerd in een standaard opgestelde tabel en bij de vragenlijst gevoegd.

Interpretatie van de resultaten
Een kwaddel met een diameter van >3mm wordt aanzien als een positief resultaat. Dit moet echter verder gecorreleerd worden aan de kliniek.
Sommige mensen hebben dermatografisme of reageren op de prik op zich. In dit geval moet de reactie vergeleken worden met de negatieve controle. Indien de negatieve controle bijvoorbeeld een diameter van 2mm geeft moet het resultaat > 5mm zijn om als positief beschouwd te worden. De vorm wordt ook vergeleken. Bij onduidelijkheid, of een respons op de negatieve controle van > 3mm, moet het resultaat als ongeldig beschouwd worden.
De te verwachten diameter van de reactie op de positieve controle is ongeveer 6 mm en moet minstens 4 mm meer zijn dan de negatieve controle. Geen of een kleine reactie op de positieve controle test suggereert dat de patiënt een anti-histaminicum of medicatie met een anti-histamine werking heeft genomen of dat er sprake is van een non-reactieve huid. De resultaten moeten dan verworpen worden.
> 3mm toont aanwezigheid van specifieke immunoglobulinen E (IgE). Echter niet van de kliniek zelf, daarom dat er nog een orale test nodig is ter uitsluiting.

Nazorg
Verwijder de inkt met aceton. Indien de patiënt jeuk ervaart, kan er een huidcrème gebruikt worden ter verzachting van het discomfort. Bij ernstige pruritis is het aangeraden ijs te appliceren. De patiënt dient gerustgesteld te worden dat de jeuk zelden langer dan 15 minuten aanhoudt.

Orale tolerantietest
Indien de huidpriktest negatief is, kan er overgegaan worden op de orale tolerantietest. De patiënt neemt 1 tablet van 250mg amoxicilline in. Vervolgens wacht de patiënt, onder toezicht, gedurende 1 uur in de wachtzaal.
Het voorkomen van symptomen wordt genoteerd en zo nodig behandeld.

Opvolging
De betekenis van de resultaten wordt meteen met de patiënt besproken. Indien er een positieve test is , dient er een persoonlijke penicilline-allergie kaart gemaakt te worden voor de patiënt. Indien de
testen negatief zijn wordt de patiënt gewaarschuwd dat er gedurende de eerste week nog een late fase reactie mogelijk is. De patiënt wordt gevraagd symptomen telefonisch te melden en onmiddellijk medische hulp te zoeken bij vermoeden van een ernstige reactie.

Protocol risico's bijwerkingen
Zie bijlage behandeling bijwerkingen.

2. Behandelingsprotocol bij ongewenste effecten of ernstige reacties op huidpriktesten met penicilline of orale inname van amoxicilline 250 mg

----

1) Bij een lichte huideruptie na huidpriktest:

a) Behandeling: toediening van 1 x antihistaminicum desloratadine 5 mg oraal

2) Bij een urticariële reactie of jeuk

a) Behandeling: toediening van 1 x antihistaminicum desloratadine 5 mg oraal.

b) Te herhalen na 6 uur.

3) Behandeling bij anafylaxie of een andere ernstige reactie

a) Noodoproep 112 met muginterventie.

b) Toediening van zuurstof aan hoog debiet 10-15 liter per minuut.

c) Toediening van adrenaline ½ ampule (0.5 mg) intramusculair.

d) Toediening van methylprednisolon Solu-medrol 125mg intramusculair.

e) Toediening van salbutamol Ventolin 100 µg / dosis met inhalatiekamer.

Protocol anafylaxie volgens Domus Medica

3. Patiënten Informatiebrief

Geachte Mevrouw,
Geachte Mijnheer,

In het kader van onze master-na master opleiding huisartsgeneeskunde doen wij een onderzoek naar de diagnostiek van penicilline-allergie in de huisartsenpraktijk.

In de gezondheidszorg wordt de diagnose penicilline-allergie vaak snel gesteld. Dit omdat een allergische reactie op dit geneesmiddel ernstige gevolgen kan hebben. Er bestaan echter veel misvattingen hierover.

Tegenwoordig weet men dat niet elke vorm van allergie gevaarlijk is. Daarenboven is de kans klein dat bij het opnieuw gebruiken van de medicatie een nieuwe allergische reactie plaatsvindt.

Het type penicilline-allergie reactie met risico op een levensgevaarlijke anafylactische shock, is zeldzaam. Indien U in het verleden een reactie gehad hebt op penicilline was dit hoogstwaarschijnlijk ten gevolge van een ongevaarlijke allergische reactie, een combinatie van geneesmiddelen, de ziekte zelf of een overgevoeligheid voor het product.

Een overgevoeligheid voor penicilline kan zich o.a. uiten als diarree, huiduitslag of misselijkheid. Deze reacties kunnen wanneer U opnieuw een penicilline antibioticum zou innemen minder aanwezig of zelfs afwezig zijn. Daarenboven kunnen ze ook behandeld of zelfs voorkomen worden. In ieder geval kan er alleen zekerheid bekomen worden door het uitvoeren van huidpriktesten en eventueel een orale tolerantietest.

Het doel van dit onderzoek is dan ook met zekerheid aantonen of uitsluiten dat U een gevaarlijke penicilline-allergie heeft en zo het veilig en optimaal gebruik van antibiotica in de toekomst te garanderen.

Hieronder vindt U enkele extra argumenten waarom we dit als arts zo belangrijk vinden.

- Penicilline blijft vaak het meest effectief, en dus ook het eerste keuze antibioticum bij veel infecties van de luchtwegen, longen, hersenvliezen en de huid. Het zou zonde zijn als U levenslang de meest ideale behandeling misloopt. Testen tijdens een ziekteperiode is immers niet altijd mogelijk of brengt extra gevaren met zich mee.
- Alternatieven voor penicilline hebben vaak meer resistentie en werken dus niet, of niet zo goed (denk maar aan de ziekenhuisbacterie of andere gevaarlijke kiemen).
- Alternatieven voor penicilline zijn vaak duurder voor U als patiënt en voor de maatschappij.
- Bepaalde antibiotica kunnen ernstige bijwerkingen/complicaties hebben zoals het scheuren van een spierpees, het in de hand werken van hartritmestoornissen, geelzucht, nierfalen…
- Als U een behandelende arts kan vertellen dat een penicilline-allergie met de nodige testen is aangetoond, is de kans op foutief medisch handelen kleiner.
- ...

Indien u toestemt om deel te nemen aan dit onderzoek zal de arts uw gegevens uit het Globaal Medisch Dossier gebruiken om in de studie te verwerken. Tevens vragen wij U een vragenlijst in te vullen. Vervolgens zal deze lijst met U overlopen worden en worden er eventueel huidpriktesten uitgevoerd. Dit is snel en pijnloos. Afhankelijk van het resultaat kan er ook een orale tolerantietest nodig zijn. Dit alles vindt plaats in de huisartsenpraktijk. Alle testen samen duren maximum 2 uur.

Alle gegevens zullen vertrouwelijk behandeld worden en anoniem verwerkt, dit in overeenstemming met de wet op de persoonlijke levenssfeer en het beroepsgeheim.

Uw deelname aan deze studie vindt plaats op vrijwillige basis. U kan zich bijgevolg op elk moment uit de studie terugtrekken zonder dat U hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit, op welke wijze dan ook, een invloed heeft op uw verdere behandeling en relatie met uw huisarts.

Hoewel het in het geheel niet te verwachten is dat U door het onderzoek schade zou kunnen oplopen is er een verzekering afgesloten.

Het gehele onderzoek wordt U volledig gratis aangeboden.

Door het ondertekenen van een formulier voor geïnformeerde toestemming verklaart u zich bereid mee te werken aan de studie.

Indien u nog bijkomende vragen heeft over dit onderzoek kan u steeds contact opnemen met onderstaande onderzoeker via uw behandelende huisarts.

Wij stellen uw medewerking van harte op prijs.

Alvast bedankt!

Dr. Tom Van Bouwel

Dr. Jef Vanderhoydonck

In samenwerking met:

Prof. dr. Ceuppens Jan, diensthoofd allergologie UZ Leuven

Prof dr. Schrijfers Rik, allergoloog - internist UZ Leuven

Prof. dr. Vankrunkelsven Patrik, huisarts en promotor van deze studie

4. Vragenlijst betreffende omstandigheden van de diagnose van penicilline allergie:

Hieronder vindt U een aantal vragen betreffende de omstandigheden van de diagnose van uw penicilline allergie of intolerantie. Gelieve eerst de informatie vooraf te lezen en nadien telkens het meest correcte antwoord te omcirkelen. Bij twijfel of onduidelijkheid kan U nog vragen stellen aan de arts.

Informatie vooraf:

Een penicilline-allergie is een door ons immuunsysteem gestuurde reactie van het lichaam na blootstelling aan penicilline. Dit onder de vorm van rode plaques op de huid, zwelling van de tong, keel, ogen en/of aangezicht.

Een penicilline-intolerantie is een reactie van het lichaam na blootstelling aan penicilline. Dit onder de vorm van diarree, misselijkheid, braken, huiduitslag, hoofdpijn en/of zich algemeen onwel voelen.

Vragenlijst:

Naam: …… Voornaam: …… Geboortedatum: …….

No.	Vraag	Antwoord
1	Heeft U het vermoeden een allergie aan penicilline te hebben?	Ja / Neen / Ik weet het niet
2	Heeft U het vermoeden een intolerantie aan penicilline te hebben?	Ja / Neen / Ik weet het niet
3	Bent U ooit moeten stoppen met een penicilline antibioticum kuur?	Ja / Neen / Ik weet het niet
4a	Zoja, welke klachten hebben er toe geleid dat U moest stoppen?	... / Ik weet het niet
4b	Wat was de naam van het medicament waar U toen mee moest stoppen?	... /Ik weet het niet
5	Is een diagnose van penicilline allergie bij U gemaakt?	Ja / Neen / Ik weet het niet
6	Wie heeft er voor het eerst het vermoeden van een penicilline allergie benoemd?	Een Arts / Uzelf / Iemand anders
7	Zijn er ooit testen uitgevoerd om een diagnose te stellen? Zoja duidt aan welke.	Ja / Neen Bloedonderzoek (RAST) / Huidpriktest / Andere / Ik weet het niet
8	Hoe oud was u toen de diagnose werd gesteld?	Leeftijd: ..... / Ik weet het niet

9	Omcirkel hieronder de ongewenste effecten die toen zijn opgetreden. Indien het beschreven effect niet is opgetreden mag U die vraag overslaan. Noteer ook bij benadering de tijd in uren of dagen tussen de eerste inname van het antibioticum en het optreden van het ongewenst effect: 1. Anafylactische shock a. Tijd tot ongewenst effect: …….. / Ik weet het niet 2. Bewustzijnsverlies a. Tijd tot ongewenst effect: …….. / Ik weet het niet 3. Kortademigheid / ademhalingsprobleem a. Tijd tot ongewenst effect: …….. / Ik weet het niet 4. Zwelling in de keelholte a. Tijd tot ongewenst effect: …….. / Ik weet het niet 5. Zwelling van een lichaamsdeel / lichaamsdelen a. Specificeer lichaamsdeel:……. b. Tijd tot ongewenst effect: …….. / Ik weet het niet 6. Roodheid en zwelling van de huid/huiduitslag a. Specificeer plaats:…….. b. Tijd tot ongewenst effect: …… / Ik weet het niet 7. Het optreden van een bloeding of ontstaan van blauwe plekken? a. Tijd tot ongewenst effect:..... / Ik weet het niet 8. Jeuk a. Specificeer plaats:…….. b. Tijd tot ongewenst effect: …… / Ik weet het niet 9. Bloeddrukval a. Tijd tot ongewenst effect: …… / Ik weet het niet 10. Hoofdpijn a. Tijd tot ongewenst effect: …… / Ik weet het niet 11. Duizeligheid a. Tijd tot ongewenst effect: …… / Ik weet het niet 12. Buikpijn a. Tijd tot ongewenst effect: …… / Ik weet het niet 13. Diarree . Tijd tot ongewenst effect: …… / Ik weet het niet 14. Misselijkheid a. Tijd tot ongewenst effect: …… / Ik weet het niet 15. Braken/overgeven

	a. Tijd tot ongewenst effect: …… / Ik weet het niet 16. Schimmelinfectie a. Specificeer plaats:…….. b. Tijd tot ongewenst effect: …… / Ik weet het niet 17. Andere:	
10a	Hebt u sinds de diagnose ooit een antibioticum ingenomen?	Ja / Neen / Ik weet het niet
10b	Zo ja noteer de naam indien u zich dit nog kan herinneren.	Naam antibioticum: …….
10c	Zo ja, waren er ongewenste effecten?	Ja / Neen / Ik weet het niet
10d	Noteer indien U bij vraag 10b ja heeft geantwoord welke bijwerking(en) dit was/waren. Kies uit de mogelijkheden 1 tem 17 van vraag 9	….

5. Exclusiecriteria studie voor penicilline challenge testen

Een positief antwoord op één of meer van de onderstaande vragen sluit de patiënt uit om deel te nemen aan de studie.

Deze lijst dient door de arts en de patiënt samen overlopen te worden voor het uitvoeren van enige test. Het EMD wordt tevens geraadpleegd indien er twijfel bestaat.

---

1. Is de patiënt(e) jonger dan 18 jaar oud?
a. Ja
b. Neen

2. Heeft de patiënt(e) een reeds eerder bewezen (adhv huidpriktest, intradermo, orale tolerantietest) allergie voor bètalactam antibiotica?
a. Ja
b. Neen

3. Kan er anamnestisch een anafylactische reactie of een duidelijke beeld van urticaria achterhaald worden?
a. Ja
b. Neen

4. Heeft de patiënt(e) ooit ernstige huidletsels gehad na een huidtest?
a. Ja
b. Neen

5. Heeft de patiënt(e) ooit één van de volgende huidaandoeningen meegemaakt? Zo ja, duid die aan. Dit wordt beschouwd als een positief antwoord.
a. Syndroom van Steven-Johnson
b. Toxisch epidermale necrose
c. Acute gegeneraliseerde exanthemateuse pustulose
d. Bulleuze en exfoliatieve dermatitis

6. Lijdt de patiënt(e) aan astma of COPD met een ESW <70%?
a. Ja
b. Neen

7. Lijdt de patiënt(e) aan nierinsufficiëntie met een eGFR<30?
a. Ja
b. Neen

8. lijdt de patiënt(e) aan hepatitis of leverfalen?
a. Ja
b. Neen

9. Lijdt de patiënt(e) op het moment van het onderzoek aan een acute infectie of ziekte?
a. Ja
b. Neen

10. Heeft de patiënt(e) corticosteroïden gebruikt in de voorbije 7 dagen?

a. Ja
b. Neen

11. Heeft de patiënt(e) een anti-histaminicum gebruikt in de voorbije 3 dagen?
a. Ja
b. Neen

12. Heeft de patiënt(e) medicatie met anti-histaminerge werking (bv. tricyclische antidepressiva) gebruikt in de voorbije 3 weken?
a. Ja
b. Neen

13. Maakt de patiënt(e) op het moment van het onderzoek gebruik van een antibioticum?
a. Ja
b. Neen

6. Informed consent

TOESTEMMINGSFORMULIER

Naam patiënt: ……..

1. Ik bevestig dat Dr Van Bouwel Tom / Dr. Vanderhoydonck Jef (schrap wat niet past) mij uitgebreid geïnformeerd heeft over de aard en het doel van deze studie.

2. Ik bevestig dat ik de informatie over de studie heb begrepen en schriftelijk gekregen heb.

3. Ik begrijp dat mijn deelname geheel vrijwillig is en dat ik me op elk moment kan terugtrekken uit dit onderzoek, zonder nadelige gevolgen.

4. Ik begrijp dat mijn persoonlijke en klinische gegevens tijdens deze studie worden verzameld en gecodeerd (terugkoppeling naar uw persoonlijke dossier door uw behandelende arts is nog mogelijk). In overeenstemming met het koninklijk besluit van 8 december 1992 en het koninklijk besluit van 22 augustus 2002, zal mijn persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en bij codering zal ik toegang krijgen tot mijn verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op mijn verzoek worden verbeterd.

5. Deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan de Universiteit KULeuven. In geen geval dient U de goedkeuring door de Commissie voor Medische Ethiek te beschouwen als een aanzet tot deelname aan deze studie.

6. Ik verleen bevoegde vertegenwoordigers van de Universiteit KULeuven en regelgevende instanties toestemming voor directe inzage in mijn persoonlijke medische gegevens om na te gaan of het onderzoek uitgevoerd is volgens de juiste wetten en voorschriften.

7. Er werd voor deze studie, conform de Belgische wet van 7 mei 2004 een verzekering afgesloten. Dit daar de wet voorschrijft dat voor elk wetenschappelijk onderzoek bij mensen een verzekering moet afgesloten worden ook al houdt deze studie weinig of geen risico in voor de deelnemer.

8. Ik verklaar hierbij dat ik instem met deelname aan dit onderzoek.

Door de patiënt te ondertekenen en persoonlijk te dateren.

Datum…… Handtekening…….

Verklaring van de onderzoeker betreffende de geïnformeerde toestemming van de patiënt.
Ondergetekende heeft de bijzonderheden van dit klinisch onderzoek, zoals dit beschreven staat in het informatieformulier voor de patiënt, volledig uitgelegd aan bovengenoemde patiënt.

Datum……. Handtekening…….
Informerende arts