

Webinar

Antibiotica-allergie, de allergie die vaak geen allergie is

Georganiseerd door ABR zorgnetwerk NH-FL in samenwerking met het OLVG, Tergooi en Amsterdam UMC



Regionale
Zorgnetwerken
Antibioticaresistentie
NH-FL

Samen tegen antibioticaresistentie

- **Introductie**
Paul v/d Linden, ziekenhuisapotheker Tergooi
- **Immunologie en documentatie in patiëntendossier**
Merel Lambregts, internist-infectioloog LUMC.
- **Management van allergieën**
Ingrid Terreehorst, internist–allergoloog Amsterdam UMC
- **Delabelings project OLVG & Tergooi**
Paul v/d Linden, ziekenhuisapotheker Tergooi
- **Beantwoording vragen**





Antibiotica-allergie

Merel Lambregts, Internist-infectioloog
LUMC/ ABR Zorgnetwerk Holland West



Zorgnetwerk
Holland West

Disclosures

Geen



Allergie? Of Niet?

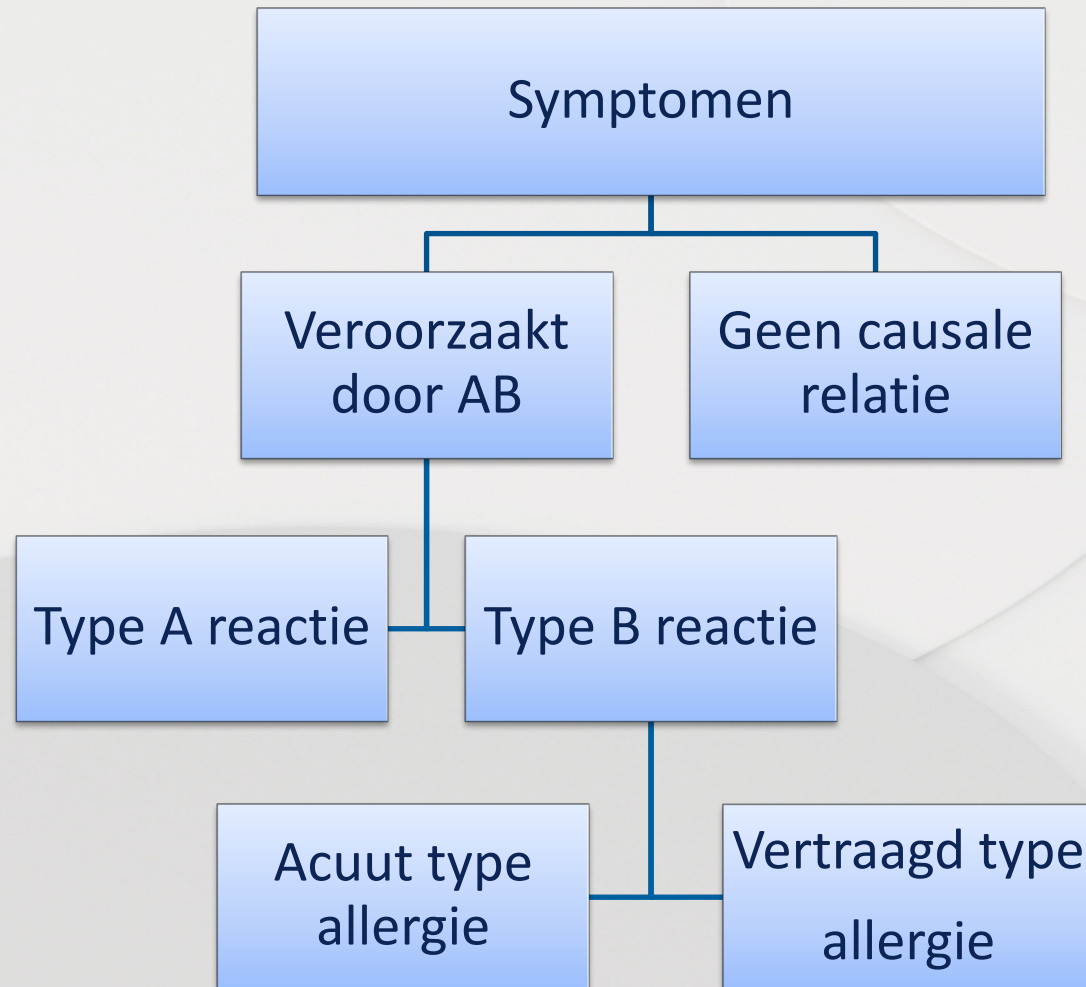
9 **OUT OF** **10**

patients who report a penicillin allergy are not truly allergic

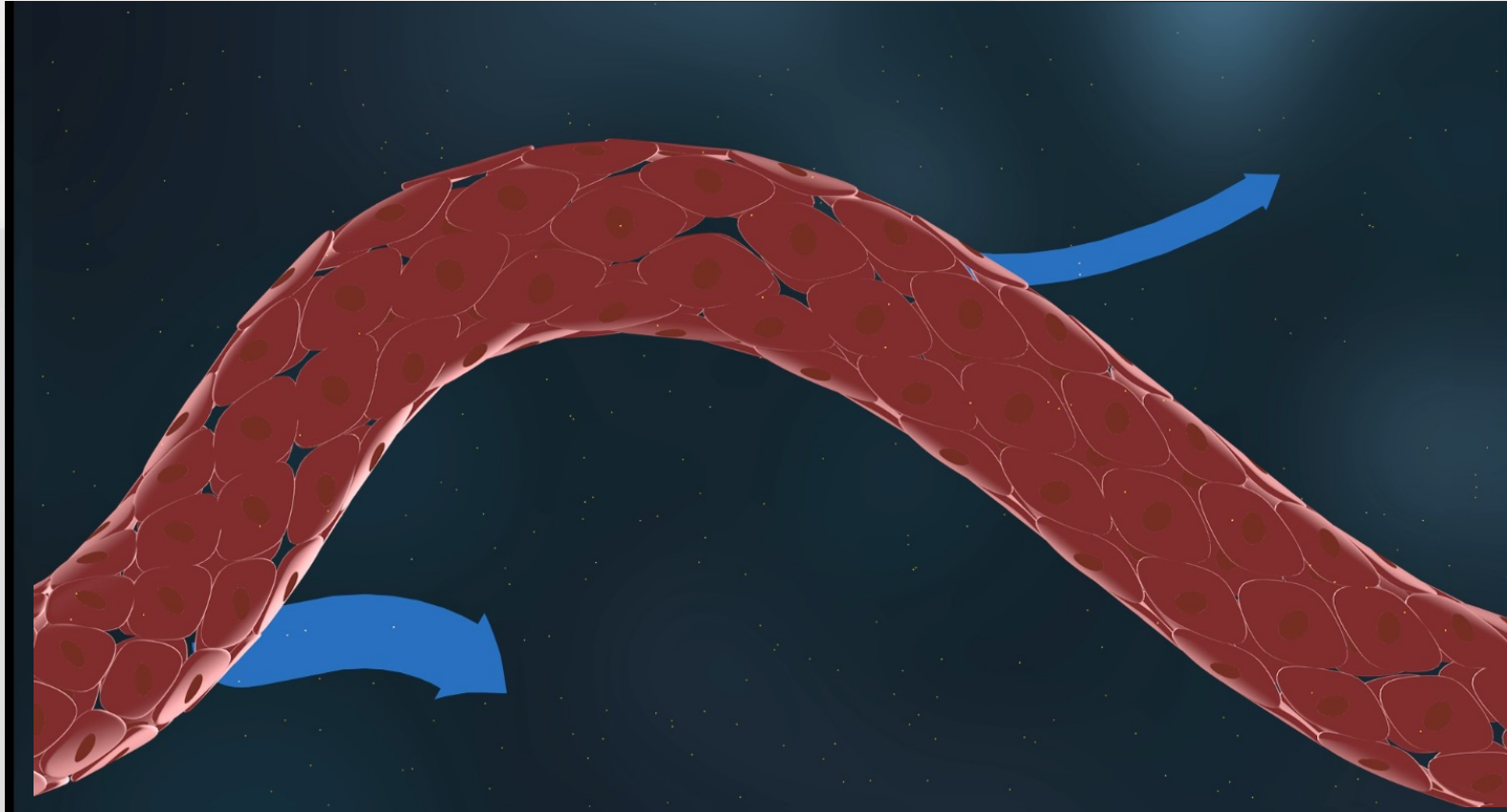


Evaluating your patients for true penicillin allergy means less use of broad-spectrum antibiotics and giving your patients the best care.





Type 1 allergie = immediate type allergie



Type 1 allergie = immediate type allergie

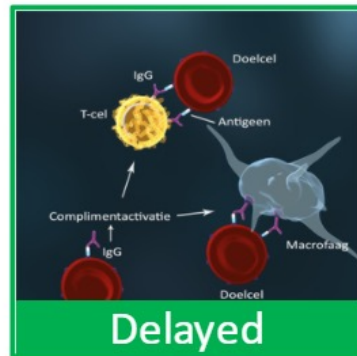


Kenmerken	
Ontstaan	< 1 uur
Symptomen	Urticaria/ angio-oedeem Hypotensie Bronchoconstrictie
Herstel	< 24 uur





Delayed type reactions



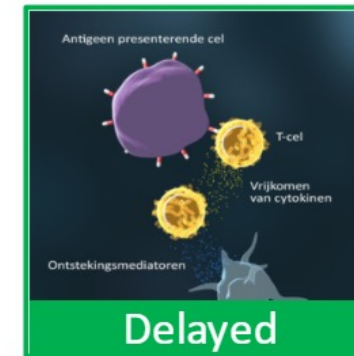
Delayed

Type II



Delayed

Type III



Delayed

Type IV







TEN

Toxische epidermale necrolyses



AGEP

Acute gegeneraliseerde
exanthemateuze
pustulose



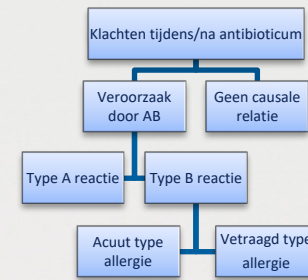
Immediate versus delayed















Kenmerken	Immediate	Delayed
Ontstaan	< 1 uur	> 6 uur
Symptomen	Urticaria/ angio-oedeem Hypotensie Bronchoconstrictie	Divers
Herstel	< 24 uur	Dagen tot weken

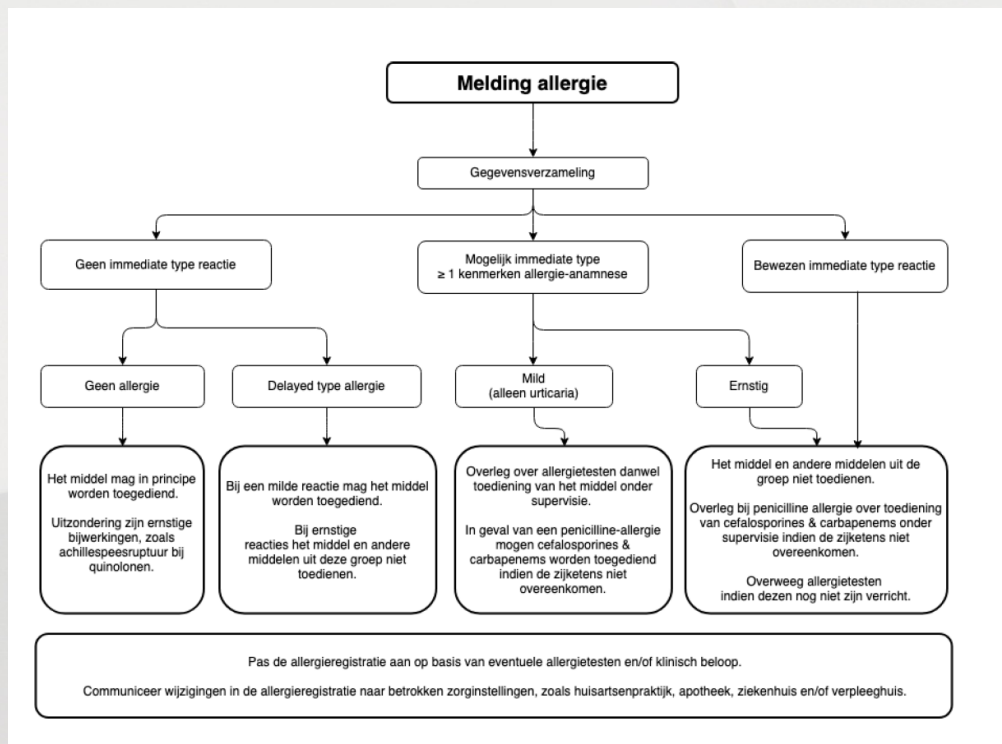


Allergie-anamnese



-  Na het innemen/toedienen van welk antibioticum vond de reactie plaats?
-  Op welke datum/hoe lang geleden?
-  Wat was de tijd die verstreek voordat de eerste symptomen optraden?
-  Hoe lang hielden deze symptomen aan?
-  Wat hielden deze symptomen in? (tractusanamnese, in ieder geval huid en tractus respiratorius)
-  Zijn deze klachten door een arts geobjectiveerd? (zo ja: waar etc.)
-  Kunnen deze klachten nog onderdeel geweest zijn van het toen aanwezige ziektebeeld?
-  Had de reactie ziekenhuisopname, IC opname, gebruik van adrenaline tot gevolg?
-  Is het betreffende antibioticum opnieuw gebruikt?
-  Zijn er na deze reactie alternatieve antibiotica gebruikt (met of zonder klachten)?
-  Is er na deze reactie ooit op een antibiotica-allergie getest?
-  Bent u bekend met andere allergieën?





Type reactie: acuut of vertraagd
Ernst van de reactie: Mild of ernstig



**Stichting
 Werkgroep
 Antibioticabeleid**



Individuele afwegingen



Ernst ziekte &
effectiviteit 2de
keuze AB

Toxiciteit 2de
keuze AB

Toedieningsroute
2de keuze



Risico op reactie

Risico op ernstige
allergische reactie



Eén label, twee verhalen



Allergieën
Penicillines.



Casus, Vrouw, 67 jaar

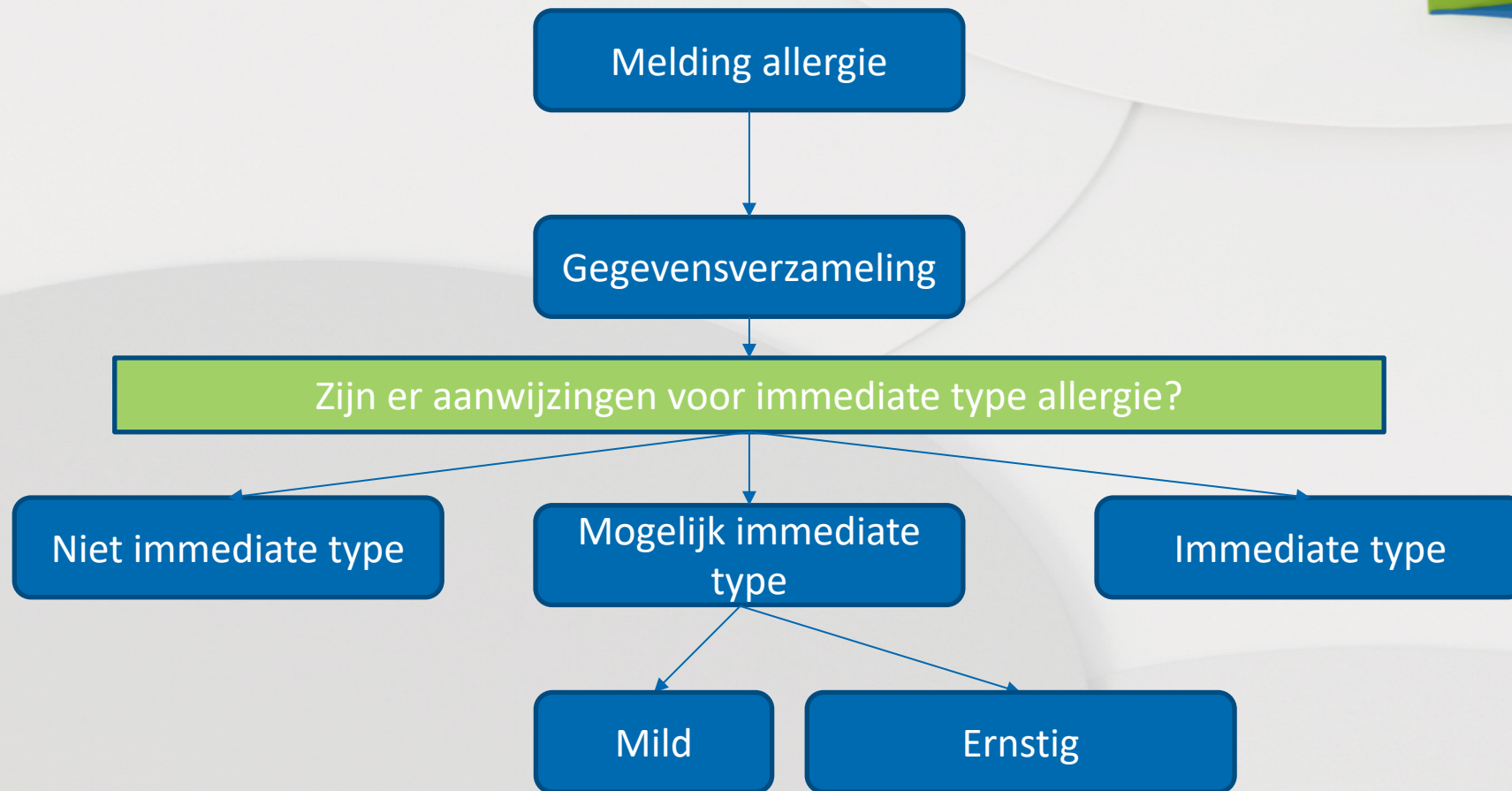


- “Penicillines”
- Als 6 jarige
- Tijdsbeloop onduidelijk
- Volgens overlevering: huiduitslag, “galbulten”
- Geen ziekenhuisopname, geen iv medicatie
- Nooit meer beta-lactams gebruikt
- Geen andere allergien

*Ik kan me de uitslag niet herinneren,
maar ik heb altijd gehoord dat ik nooit,
nooit, nooit meer penicillines mag.*

Allergieën
Penicillines.





Pas het allergielabel zo nodig aan
Communiceer wijzigingen naar betrokken zorgverleners



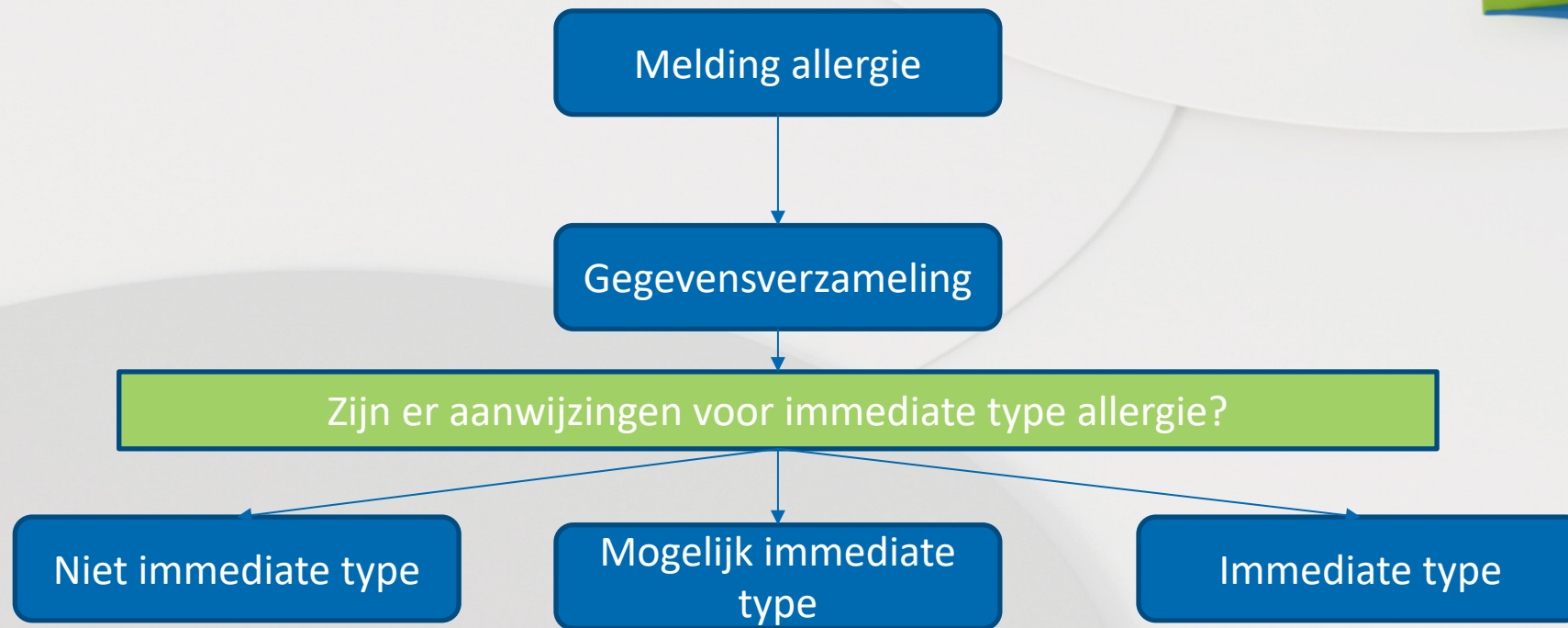
Casus, Man, 40 jaar



- Benzylpenicilline
- 2 jaar geleden
- Ontstaan 15 minuten na IV toediening
- Hypotensie, angio-oedeem, urticaria
- Ziekenhuisopname, anafylaxie protocol
- Snel gestabiliseerd
- Nooit meer penicillines gebruikt hierna
- Geen andere allergien

Allergieën
Penicillines.





Casus

Appendicitis

Perioperatieve
profylaxe?

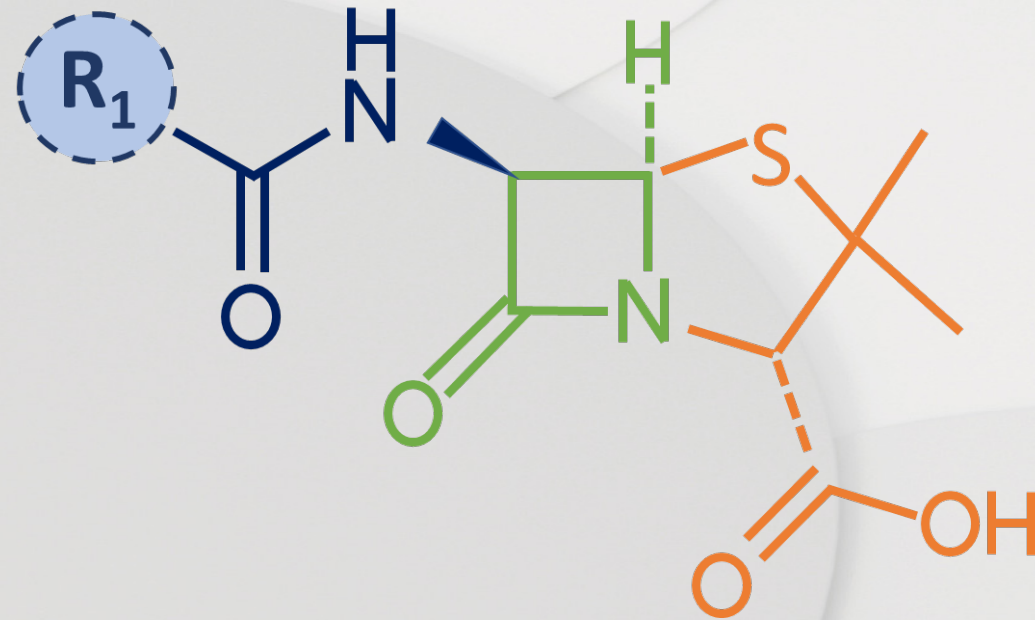
- Man 40 jaar
- Benzylpenicilline
- Hypotensie, angio-oedeem, urticaria
- Ontstaan 15 minuten na IV toediening
- Ziekenhuisopname, anafylaxie protocol
- Snel gestabiliseerd
- Nooit meer penicillines gebruikt
- Geen andere allergien



Allergieën
Penicillines.



Wat is het allergeen?



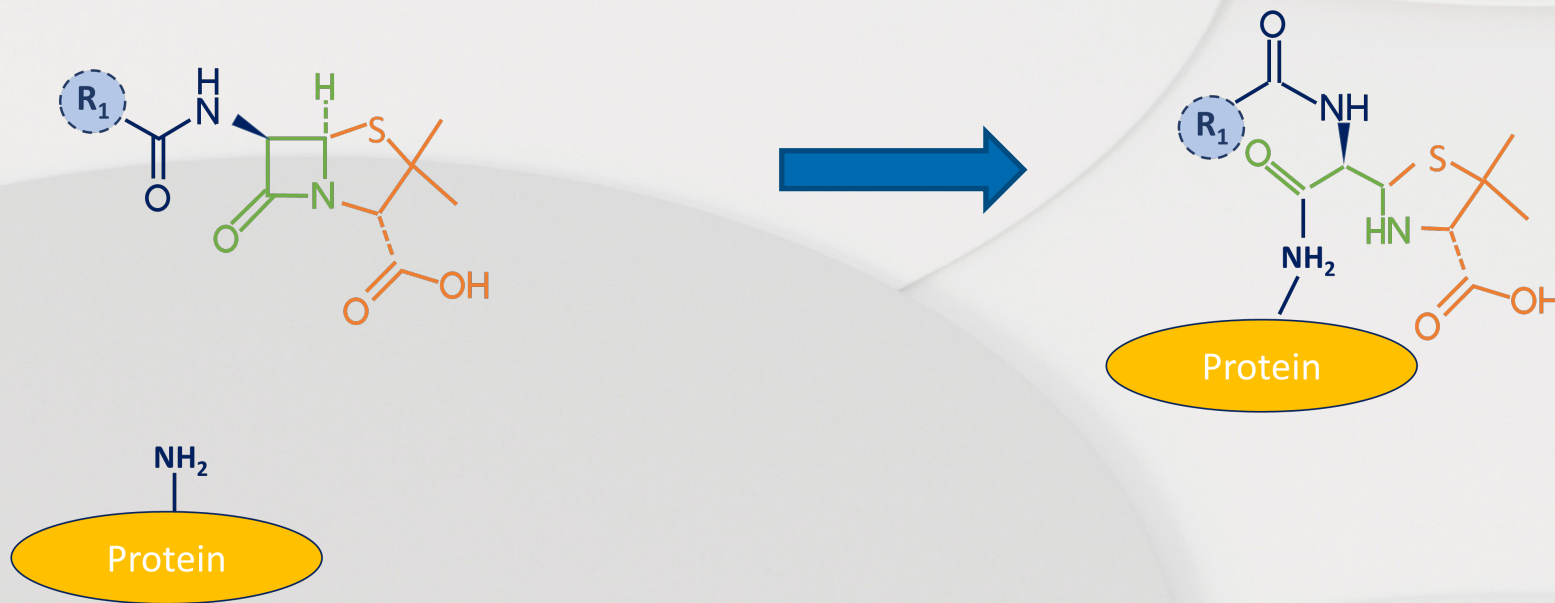
R-zijketen

Beta-lactamring

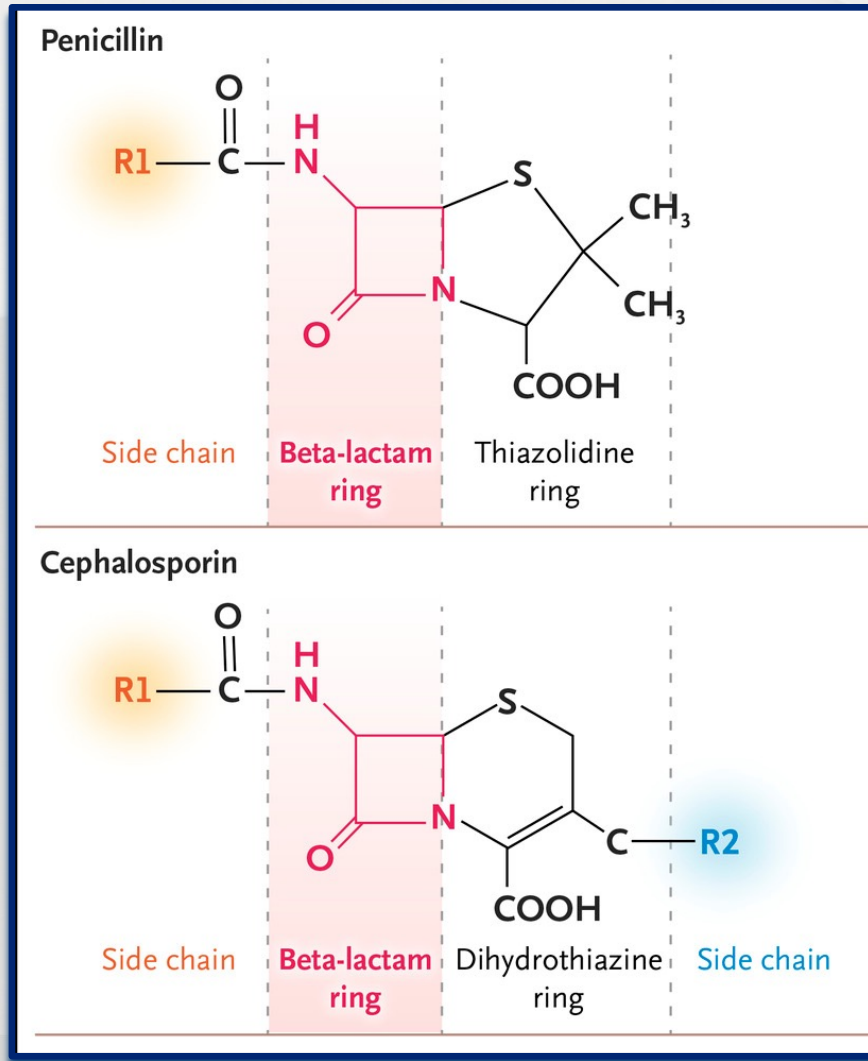
Thiazolidinering



PPL als allergeen



Kruisallergie tussen penicilines en cefalosporine



Zijketens penicillines en cefalosporines



	Cefaclor	Cefamandol	Cefazoline	Cefotaxim	Ceftazidim	Ceftriaxon	Cefuroxim
Amoxicilline	+	+	-	-	-	-	-
Benzylpenicilline	+	+	-	-	-	-	-
Feneticilline	+	+	-	-	-	-	-
Flucloxacilline	-	-	-	-	-	-	-
Piperacilline	+	+	-	-	-	-	-



En tussen cefalosporines?

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





Allergieën
Penicillines.

Cefalosporines:
oke!



Informatie in allergielabels



	Apotheek	Ziekenhuis
Antibioticum gespecificeerd	80%	48%
Wanneer	82%	80%
Symptomen	75%	76%
Tijd tot ontstaan	69%	24%
Duur symptomen	7%	12%
Conclusie type reactie	12%	(72%)
Conclusie ernst	76%	36%



Wat kunnen we doen?

- Nieuwe allergien goed registreren
 - **Middel:** stofnaam
 - **Jaartal** van reactie
 - **Symtomen**
 - **Tijdsbeloop**
 - **Gevolgen** (opname, epipen, etc)
 - **Re-expositie**
 - **Ziekte**
- Actief ontlabellen
- Goede verslaglegging en communicatie



Take-home



- Allergielabel? Vaak wel mogelijk om het 1e keuze AB te geven
- Onderscheid tussen
 - **Bijwerking en allergie**
 - **acuut** en **vertraagd** type allergie
 - **Mild** en **ernstig**
- Kruisallergie tussen penicillines en cefalosporins zeer zeldzaam
- Goede anamnese en registratie essentieel
- Delabelen en communicatie naar andere zorgverleners



Beschikbare materialen



www.abrhollandwest.nl/ : projecten, antibiotica allergie

- E-learning, geaccrediteerd en gratis
- Stroomschema (zakkaartje) en patientinformatie

Expected

- Format FTO antibiotica allergie huisartsen/verpleeghuizen
- Blended learning 1e en 2e lijn: 8 September en 28 oktober
- Richtlijn van de SWAB volgt.

M.m.c.Lambregts@lumc.nl



Stichting
Werkgroep
Antibioticabeleid



De evaluatie van antibiotica allergie

Ingrid Terreehorst, Internist-allergoloog

Afdeling KNO

AUMC locatie Meibergdreef



Regionale
Zorgnetwerken
Antibioticaresistentie
NH-FL

Samen tegen antibioticaresistentie

Conflict of interest

- Geen met betrekking tot deze presentatie



Evaluatie antibiotica allergie

- Anamnese
 - Klachten
 - Tijdsbeloop
 - Jaar van optreden
- Indicatie type testen
 - Specifiek IgE in bloed
 - Huidpriktesten
 - Intracutane testen
 - (directe) provocaties
- Risico afweging geven vs onthouden
 - Beslissing desensitisatie met desbetreffende middel



Casus 1

- 40 jaar geleden reactie op penicilline ivm UWI
- Rode huid, blauwe lippen, zwellingen
- Mocht dag later bij huisarts komen
- Nooit meer penicilline gekregen
- Gaarne evaluatie penicilline allergie, nog actueel?



- Welke antibiotica gaan wel goed?
 - Fosfomycine, nitrofurantoin
 - Ciprofloxacin
- Jeuk en galbulten bij cotrimoxazol, jeuk bij griseofulvine
- Naam culprit
 - Negram (Nalidixine zuur)



- 46 jarige niertransplantatie patiente met recidiverende LWI en UWI
- 2016 Stevens Johnson
 - ICC dermatologie
 - SJS obv ceftriaxon, vermijden alle betalactams
- 2017 Stevens Johnson
 - gebruikte Teicoplanine, meropenem, anidulafungin
 - April Eucleatie oog ivm infectie,
 - Bij stoppen antibiotica septisch
 - Mei 2017 overleden



- Diagnose SJS in 2016 gebaseerd op verhaal van patiente dat ze SJS had gekregen op amoxicilline
- Paper trail
 - Angioedeem op amoxicilline
 - SJS op cotrimoxazol
 - Probleemloze behandeling met ceftriaxon en cefuroxim najaar 2015



Hjortlund et al, Allergy 2013

- 342 patienten met verdenking betalactamallergie
- Huidpriktesten, intracutane testen, plakproeven
- Bij negatieve huidtesten provocatie
- Indien provocatie negatief, door met 7 daagse provocatie
- Indeling
 - Immediate – binnen 1 uur na laatste intake, anafylaxis, urticaria/angioedeem, rash
 - Non immediate – langer dan 1 uur na laatste intake, rash, MPE



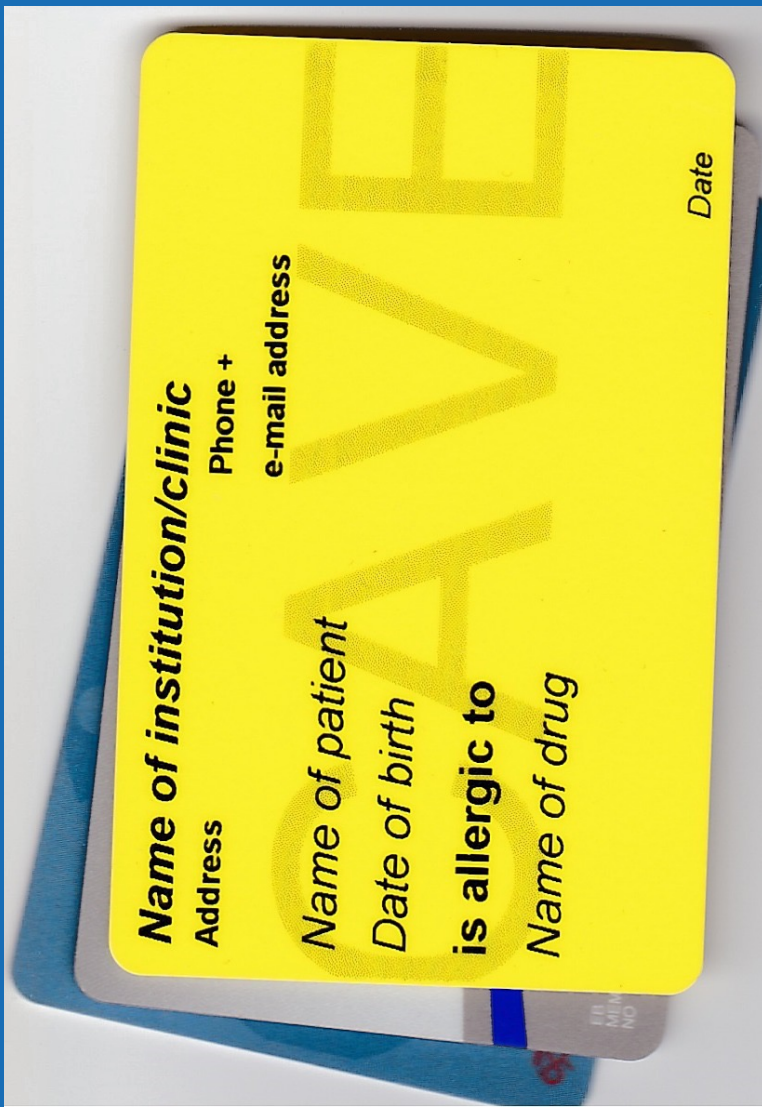
Hjortlund et al

Anamnese	Reactie	Eendaagse provocatie	7 daagse provocatie
Directe reactie	≤ 1 uur		
	1 – 2 uur	8	
	Na 24 uur		1
	Na einde kuur		2
Late reactie	≤ 1 uur	1	5
	1 – 2 uur	1	
	Na 24 uur	1	
	Na einde kuur		16



Samenvattend

- Anamnese is niet voldoende betrouwbaar
- Noteer bij reactie altijd
 - Naam alle gebruikte medicatie
 - Klachten en tijdstip van optreden
 - Zorg voor documentatie voor patient en behandelend artsen (Europees allergie paspoort)





Drug Allergy Pass

This certificate is a medical document and may only be changed by the issuing doctor/center!

Last Name
First Name
Date of birth
or insurance card print

Please carry this pass along at all times and show it to treating doctor, dentist or pharmacist. The detected hypersensitivity to the drugs in the pass may lead to (potentially life-threatening) reactions!

Following drugs (generic name) may lead to reactions:

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Confirmation of diagnosis by: A: history B: skin test
C: laboratory test (specify), D: drug provocation

Diagnosis established by
(stamp of medical office)

Potentially lifethreatening

Reactions experienced:

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Contact telephone number

Physician's signature / Date

Date of reevaluation

Alternative active substances tolerated:
(generic name, maximum dose tolerated):

Remarks (e.g. premedication):

This certificate is a medical document and may only be changed by the issuing doctor/center!

Alternative active substances tolerated
(generic name, maximum dose tolerated):

Remarks (e.g. premedication):

This certificate is a medical document and may only be changed by the issuing doctor/center!

Reactions experienced:

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Contact telephone number

Physician's signature / Date

Date of reevaluation

Potentially lifethreatening

Please carry this pass along at all times and show it to treating doctor, dentist or pharmacist. The detected hypersensitivity to the drugs in the pass may lead to (potentially life-threatening) reactions!

Last Name
First Name
Date of birth
or insurance card print

Following drugs (generic name) may lead to reactions:

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Confirmation of diagnosis by: A: history B: skin test
C: laboratory test (specify), D: drug provocation

Diagnosis established by
(stamp of medical office)

Drug Allergy Pass

This certificate is a medical document and may only be changed by the issuing doctor/center!

In vitro en in vivo testen



Regionale
Zorgnetwerken
Antibioticaresistentie
NH-FL

- Man, 36 jaar
- Opgenomen op cardiologie ivm klepinfectie
- Gewenste behandeling penicilline maar allergie
- Anamnese:
 - getest bij dermatoloog
 - positief voor penicilline
 - Voortaan alle penicilline en 1^e generatie cefalosporines vermijden



- Nooit reactie op penicilline gehad
- Was getest met penicilline in kader work up chronische urticaria
 - Advies
 - Vermijden penicillines
 - Biologisch eten om penicilline in voeding te vermijden
 - Getest met concentratie 10x hoger dan internationaal aanbevolen



Specifiek IgE in bloed (CAP)

- Amoxicilline
- Penicilline
- Ampicilline
- Cefaclor



Specifiek IgE in bloed

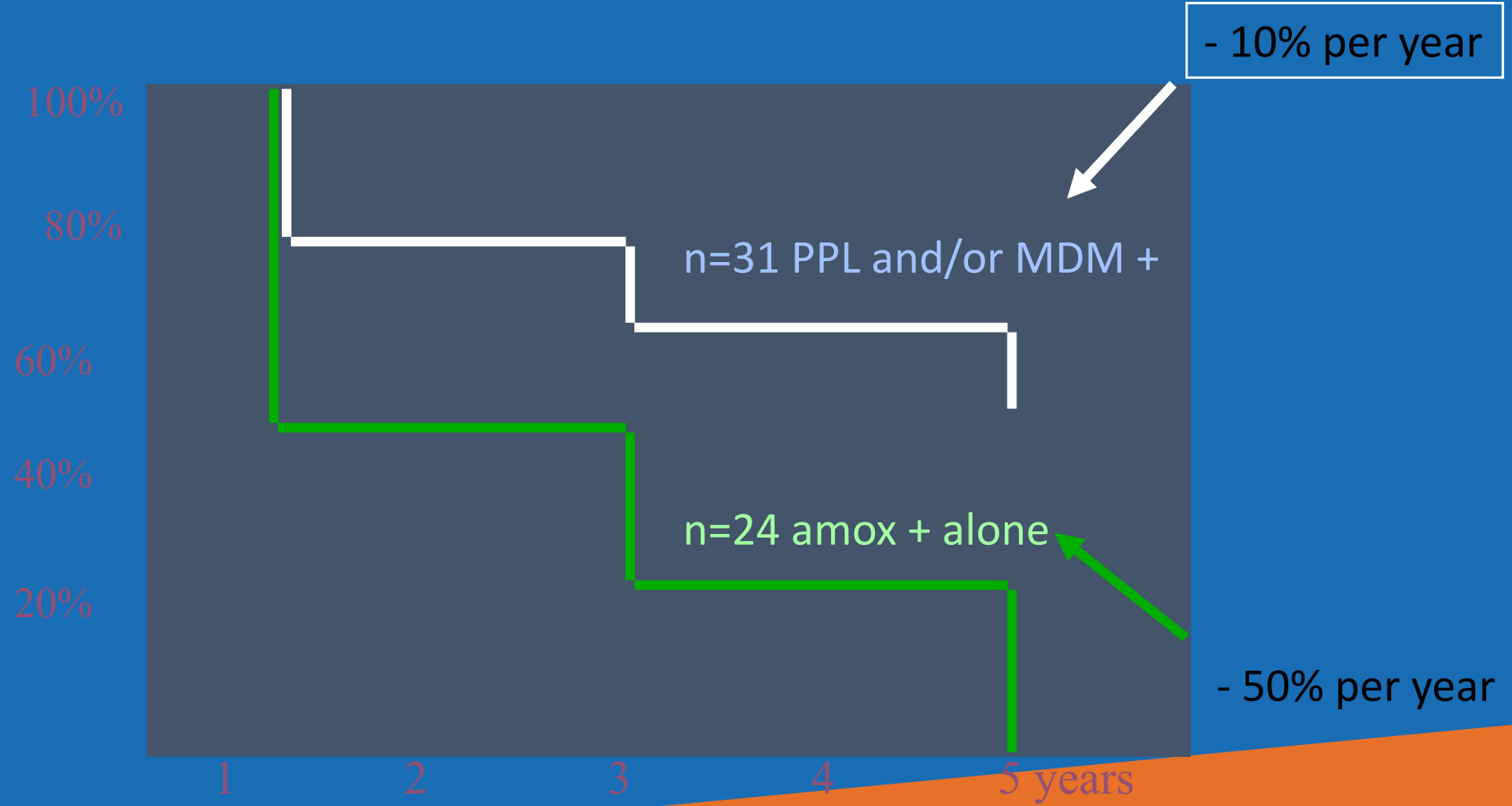
- Blanca, 2001
 - Sensitiviteit 12.5 – 45%
 - Specificiteit 83.3 – 100%
- Macy et al, 2010
 - 150 patienten met anamnestic type I of type IV penicilline allergie
 - 4 patienten positieve CAP → negatieve provocatie
 - 6 positieve huidtest → geen provocatie gedaan
 - 3 patienten negatief in CAP en huidtest met positieve provocatie



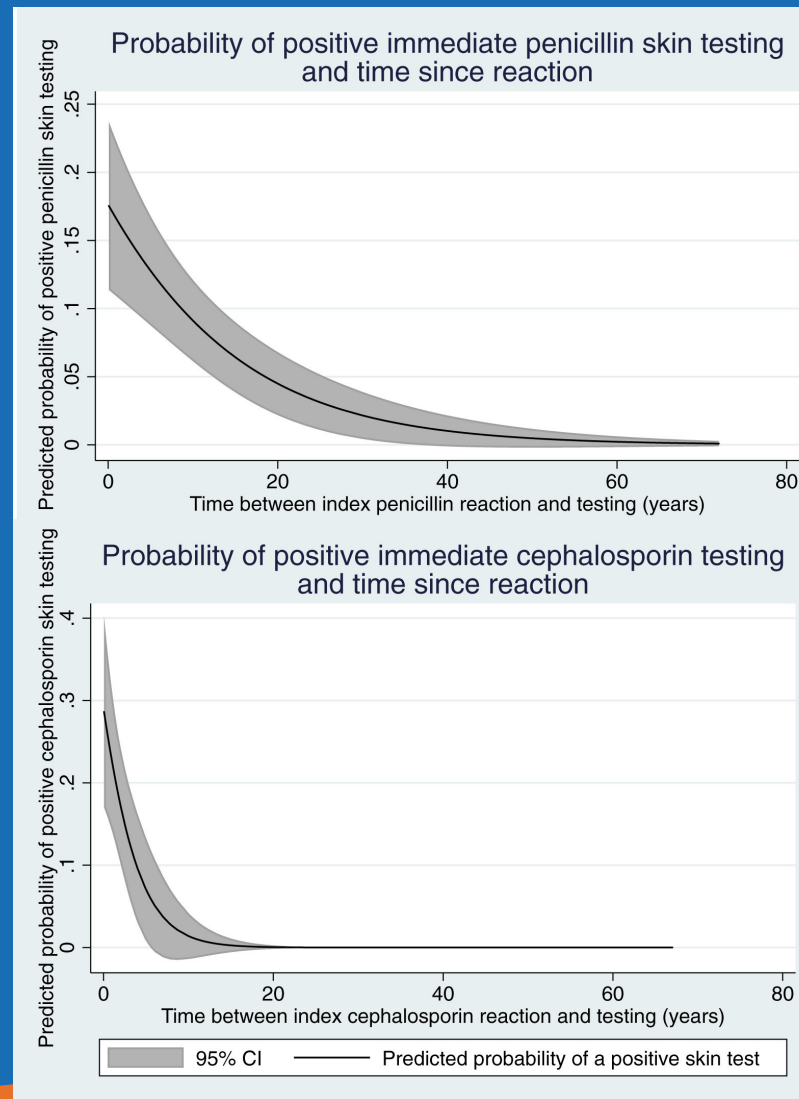
- Type 1 – HPT en ICT
 - Farmaceutische industrie: PPL, MDM, amoxicilline, clavulaanzuur
 - Overige antibiotica: in house manufactured
 - Zelf verdunnen of via apotheek
 - Oplosvloeistof, pH, bewaarcondities
 - Correcte concentraties
 - Correcte techniek mbt test zetten en aflezen
- Type IV
 - Epicutane testen
 - Laat aflezen ICT
- Sensitiviteit en specificiteit
 - Beloop in tijd



Cutaneous sensitivity over time - Blanca M, et al. JACI 1999



Stone et al,
Testing Strategies and Predictors for
Evaluating Immediate and Delayed
Reactions to Cephalosporins,
JACI in practice, 2021



Betrouwbaarheid huidtesten betalactams

- Garcia Nunez et al, 2012, JIACI
- 170 patienten type 1 allergie
 - 28 via CAP (alleen verricht indien reactie in voorafgaand jaar)
 - 79 via huidtest
 - 23 via provocatie
 - 40 retest maand na eerste analyse

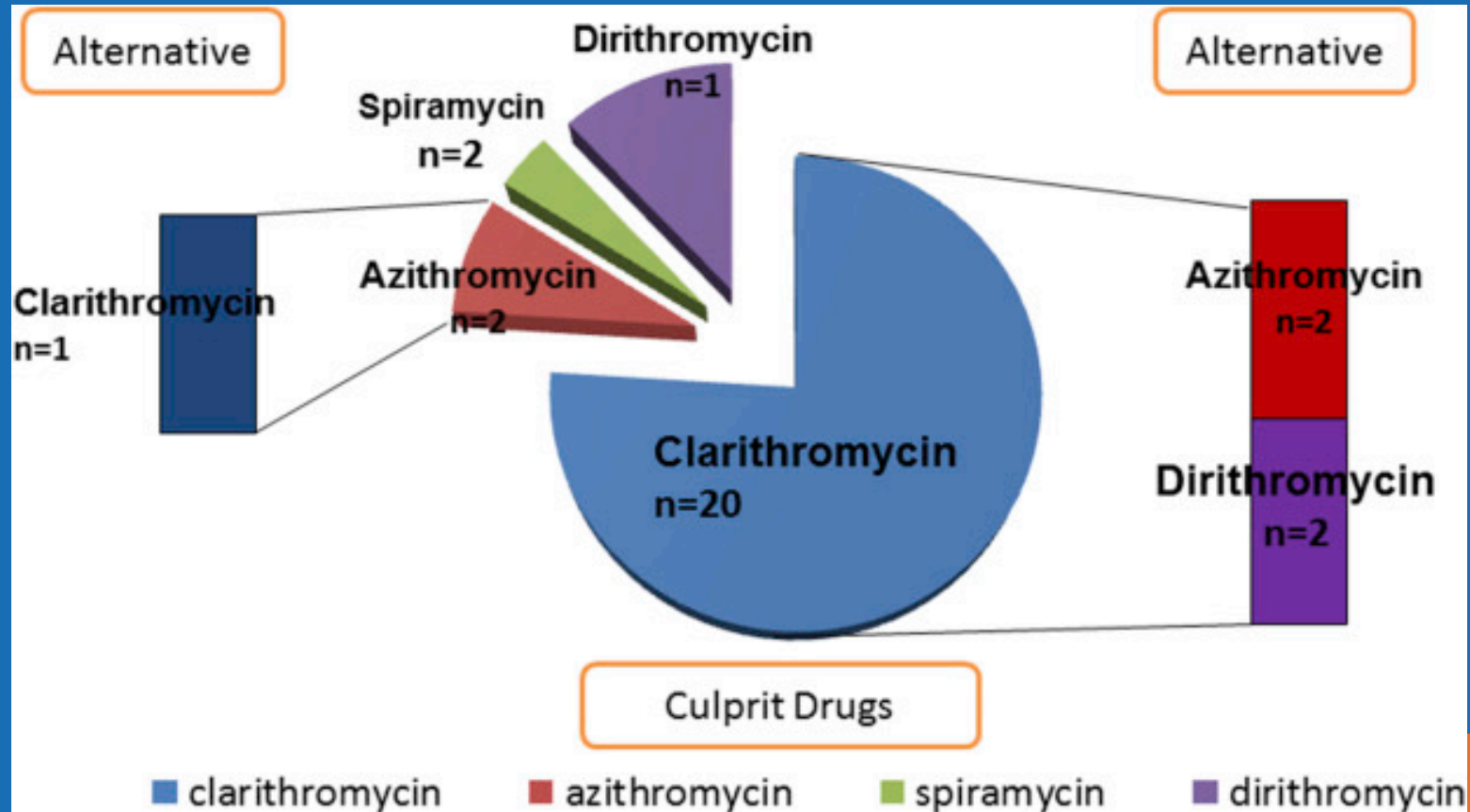


Betrouwbaarheid huidtesten macroliden

- Unal et al, JACI in practice, 2018
 - Incidentie overgevoeligheidsreacties (anamnese) 0,3 – 0,4%
 - Significante structurele verschillen tussen macroliden → geen grote kruisreactiviteit verwacht
 - Huidtesten onbetrouwbaar
- Type 1 allergie - Huidpriktest, intracutane test en enkelblinde provocatietesten
- Type 4 allergie – als type I plus plakproeven



Betrouwbaarheid huidtesten macroliden



Betrouwbaarheid huidtesten quinolonen

- Dona et al, 2017, Curr Allergy Asthma Rep
- Lage sensitiviteit
- Hoge mate van vals positieve reacties



Kruisreactiviteit quinolonen

- Immediate reactions
 - Nalidixinezuur (1^e generatie) en norfloxacin en ciprofloxacine (2^e generatie)
 - 2^e generatie onderling niet 100% kruisreactief
 - Lage kruisovergevoeligheid tussen ciprofloxacine en levofloxacine
 - Moxifloxacine en 2^e en 3^e generatie quinolonen laag
- Delayed reactions
 - 3 patronen
 - Ciprofloxacine alleen
 - Ciprofloxacine en norfloxacin
 - Ciprofloxacine en tot 5 andere quinolonen



Acute reacties op quinolonen

- MRGPRX2 receptor
 - Neuronen en mestcellen
 - Receptor
 - Natuurlijke ligands substance P en VIP
 - Farmacologische ligands
 - quinolonen
 - morfine
 - vancomycine
 - NMBA's

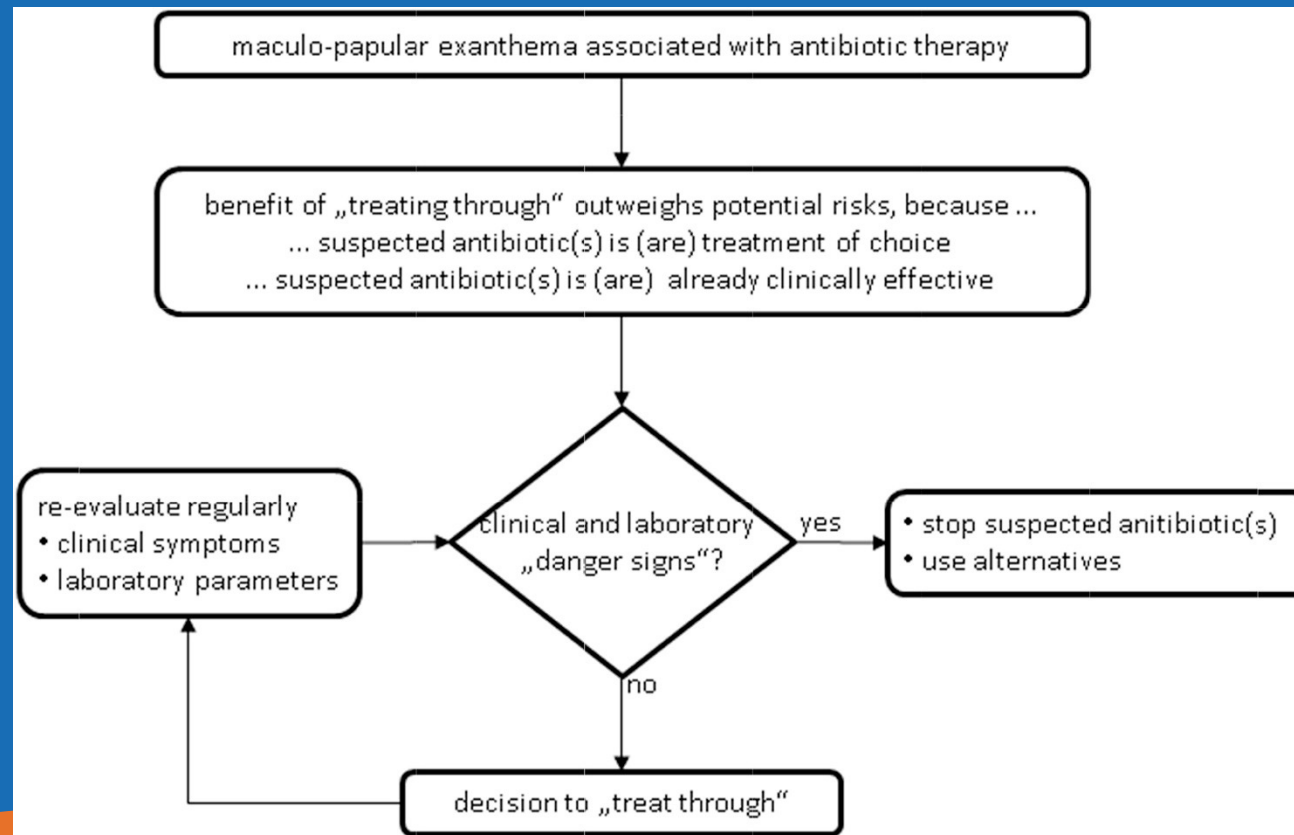


Provocatietesten

- 1 daags vs meerdaagse provocatie
 - Betrouwbaarder resultaat
 - Resistentie
- Afwegen risico tegen winst
 - Belang medicatie op korte en lange termijn



Treating through – Trautmann et al JACI in practice, 2017



Treating through

- 18 patienten met MPE
- 3 gestaakt
 - 2 ivm leverfunctiestoornissen
 - 1 ivm progressief MPE
- 15 knapte MPE op ondanks doorgegeven antibioticum



Desensibilisatie

- Type I reactie en sommige type IV
- Indicaties en contra indicaties
- Standaardprocedure bij antibiotica, ook bij NSAID, biologicals, chemotherapeutica



Type medicatie	Dosis in mg	Cumulatieve dosis	Tijdsduur tussen 2 doses
Infuusvloeistof 2 mg/ml	2	2	20 min
	4	6	20 min
	8	14	20 min
	16	30	20 min
	32	62	20 min
	64	126 mg	20 min
Tablet	100	226 mg	20 min
	200	426 mg	20 min
	300	726 mg	20 min

Ceftriaxon desensitisatie

Oorspronkelijke reactie op ceftriaxon :

Comorbiditeit :

Normale dosering bij hospital acquired pneumonie

Volwassenen en kinderen ≥ 50 kg : 2 g 1×/dag.

Kinderen vanaf 15 dagen, tot 50 kg lichaamsgewicht: 50–80 mg/kg 1×/dag

Kinderen < 15 dagen : 20–50 mg/kg 1×/dag; max. 50 mg/kg/24 uur

Concentratie IV maximaal : 100 mg/ml

Concentratie IV minimaal :

		Cumulatieve dosis in mg	Tijdsduur	Concentratie infuus	Pompsnelheid
Stap 1	0.2 mg	0.2	15 minuten		
Stap 2	0.4 mg	0.6	15 minuten		
Stap 3	0.8 mg	1.4	15 minuten		
Stap 4	1.6 mg	3.0	15 minuten		
Stap 5	3.2 mg	6.2	15 minuten		
Stap 6	6.4 mg	12.6	15 minuten		
Stap 7	12.8 mg	25.4	15 minuten		
Stap 8	25 mg	50.4	15 minuten	100 mg/ml	
Stap 9	50 mg	100.4	15 minuten		
Stap 10	100 mg	200.4	Door laten lopen tot gewenste dosis is bereikt		



Ontlabelen onterechte antibiotica-allergie in OLVG & Tergooi

Paul van der Linden, ziekenhuisapotheker

Maarten Scholing, arts-microbioloog



Regionale
Zorgnetwerken
Antibioticaresistentie
NH-FL

Samen tegen antibioticaresistentie

- Bestuurslid Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB)
- Lid van de stuurgroep van ABR zorgnetwerk NH-FL.

Project gestart in OLVG & Tergooi

- Verminderen onterechte registratie AB-allergieën
- Actief verwijderen onterechte registraties
- Het delen van informatie met
 - patiënt en familie
 - met huisartsen, verpleeghuizen en andere zorginstellingen

→ Maximaliseren juist gebruik van antibiotica



OLVG

- Maarten Scholing, arts microbioloog
- Janneke Stalenhoef, internist infectioloog
- Eric Haak, ziekenhuisapotheker

Tergooi

- Paul van der Linden, ziekenhuisapotheker
- Sharon van den Eijnde, apotheker
- Laila Gamadia, internist allergoloog



- OLVG en Tergooi
- Alle klinische patiënten (>24u) met AB-allergie
- Getrainde apothekersassistent
- Vragenlijst aansluitend op medicatieverificatie in EPD
- Advies: delabelen, orale challenge, consult allergoloog
- 'Allergie-team' (uitbreiding van A-team act.)
- Indien allergie ontlabeld -> brief naar huisarts en apotheek

- Duur: 1 jaar



- Implementatie van een bestaande e-learning over antibiotica-allergie voor ziekenhuismedewerkers
- Lessen over antibiotica-allergie aan arts assistenten
- Ziekenhuisbrede Standard Operating Procedure voor het juist gebruik van de allergie registratiemodule in het EPD
- Allergieregistratiemodules 'optimaliseren'



OLVG:

- Allergie module gereed
- Pilot gestart

Tergooi:

- Allergie module gereed
- 56 pt in afgelopen 2 maanden met penicilline allergie
 - 4 direct ontlabeld
 - 24 orale challenge geadviseerd
 - 13 verwijzing allergoloog
 - 15 geen actie



Vragen?



Regionale
Zorgnetwerken
Antibioticaresistentie
NH-FL