

Penicillinallergi

Line Tannert

Odense Research Center for Anaphylaxis (ORCA)

-

Arbejds- og Miljømedicinsk Klinisk, Odense Universitetshospital

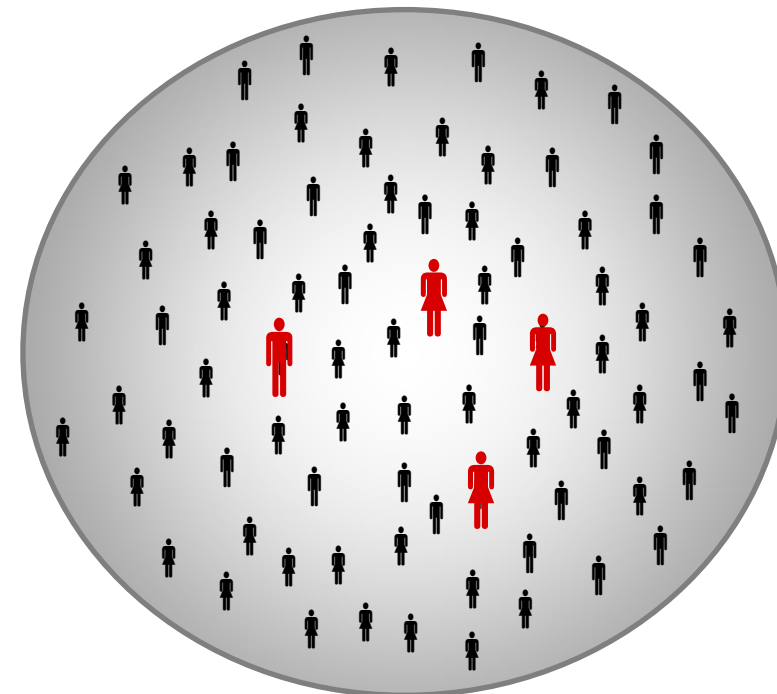


Prævalens af penicillinallergi

Selv-rapporteret penicillinallergi



Efter relevant udredning



EAACI guidelines

Sensibilisation



Hvad viser den danske forskning?

© Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2006, 98, 357–362.
Printed in Denmark . All rights reserved

The Prevalence of Suspected and Challenge-Induced Penicillin Allergy in a University Hospital

Original Paper

Int Arch Allergy Immunol 2011;155:271–274
DOI: [10.1159/000320384](https://doi.org/10.1159/000320384)

International Archives of
Allergy and Immunology

Full-Course Drug Challenge Test for the Diagnosis of Delayed Allergic Reaction to Penicillin

Jakob E. Borch Carsten Bindslev-Jensen

Acta Derm Venereol 2012; 92: 307–312

INVESTIGATIVE REPORT

One-week Oral Challenge Test for the Diagnosis of Penicillin Allergy

Janni HJORTLUND, Charlotte Gotthard MORTZ, Per Stahl Skov and Carsten BINDSLEV-JENSEN
Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense University Hospital, Odense, Denmark

Original Article

Allergy Asthma Immunol Res. 2011 April;3(2):118-122.
doi: 10.4168/air.2011.3.2.118
pISSN 2092-7355 • eISSN 2092-7363

Challenge Test Results in Patients With Suspected Penicillin Allergy, but No Specific IgE

Anne Holm,¹ Holger Mosbech^{1,2*}

Allergy EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

ORIGINAL ARTICLE

Diagnosis of penicillin allergy revisited: the importance of a detailed history, skin testing, specific IgE and a drug challenge

J. Hjortlund, C. G. Mortz, P. S. Skov & C. Bindslev-Jensen

Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense University Hospital, Odense C, Denmark

Original Article

The Importance of Prolonged Provocation in Drug Allergy – Results From a Danish Allergy Clinic

Sara Fransson, Holger Mosbech, MD, DMSc, Mogens Kappel, MD, DMSc, Janni Hjortlund, MD, PhD, Lars K. Poulsen, PhD, DMSc, Ask D. Kvisselgaard, and Lene H. Garvey, MD, PhD Hellerup, Denmark

Hjortlund et al. *Clinical and Translational Allergy* 2014, 4:34
<http://www.ctajournal.com/content/4/1/34>

 Clinical and Translational Allergy

RESEARCH

Open Access

Positive serum specific IgE has a short half-life in patients with penicillin allergy and reversal does not always indicate tolerance

Janni Hjortlund^{1*}, Charlotte Gotthard Mortz¹, Tore Bjerregaard Stage², Per Stahl Skov¹, Ronald Dahl¹ and Carsten Bindslev-Jensen¹

Original Article

Positive Skin Test or Specific IgE to Penicillin Does Not Reliably Predict Penicillin Allergy



Line Kring Tannert, MD, PhD^{a,b}, Charlotte Gotthard Mortz, MD, PhD^{a,b}, Per Stahl Skov, MD, DmSci^{a,b,c}, and Carsten Bindslev-Jensen, MD, PhD, DmSci^{a,b} Odense and Copenhagen, Denmark

Hjortlund et al. *Clin Transl Allergy* (2017) 7:40
0.1186/s13601-017-0179-2

Clinical and Translational Allergy

SEARCH

Open Access



Is a positive intracutaneous test induced by penicillin mediated by histamine? A cutaneous microdialysis study in penicillin-allergic patients

K. Tannert^{1*}, Sidsel Falkencrone², Charlotte G. Mortz¹, Carsten Bindslev-Jensen¹ and Per Stahl Skov^{1,2}

Lægemiddel-provokationer i DK

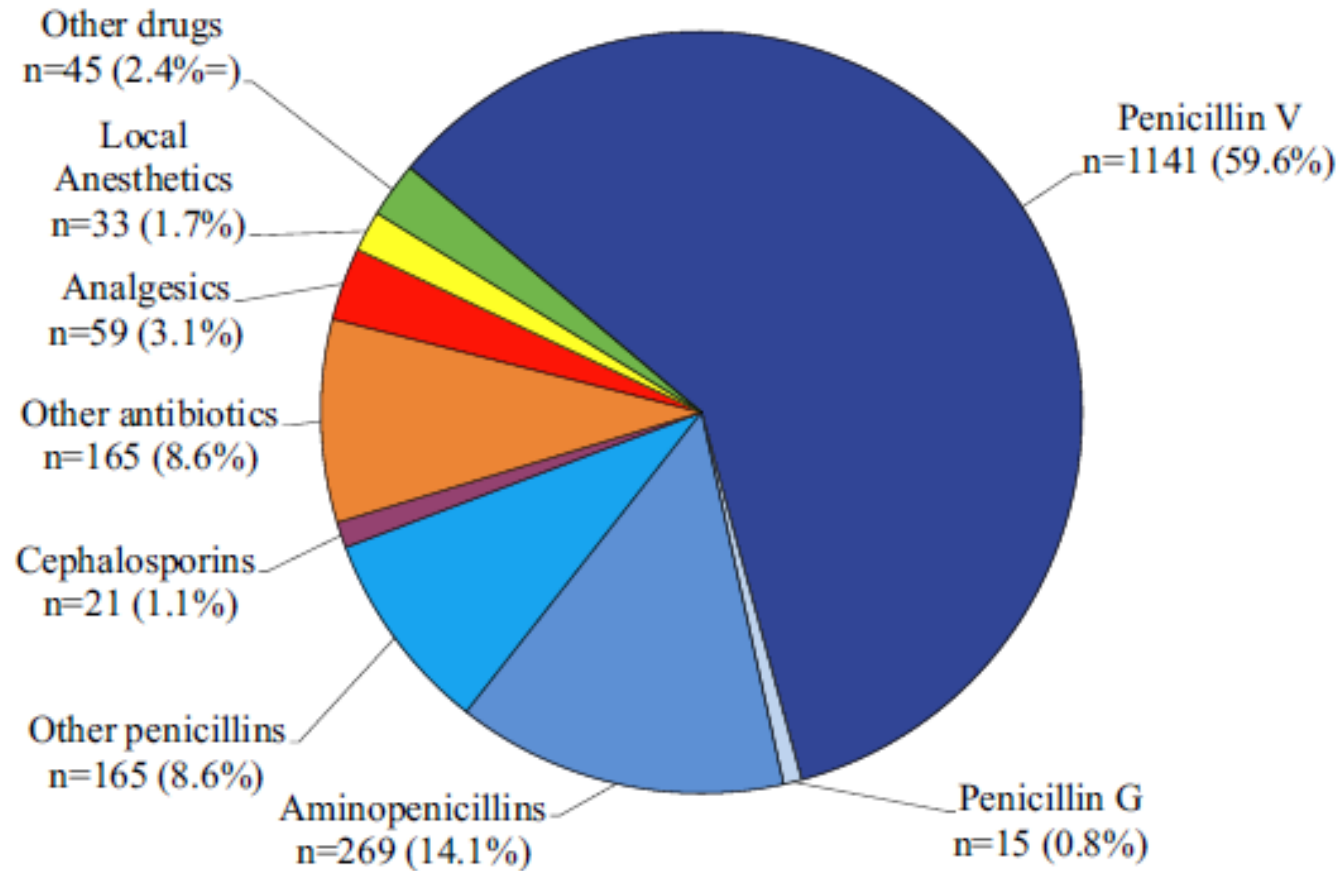


FIGURE 2. Total drug provocation tests (N = 1913).

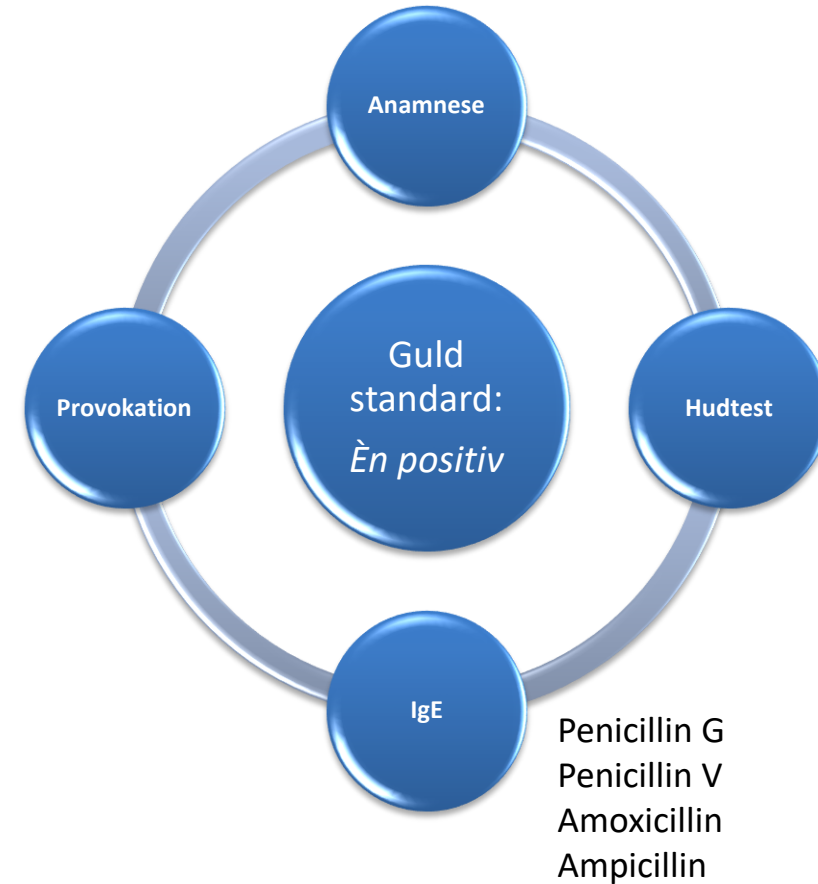


Udredning

Fødevareallergi

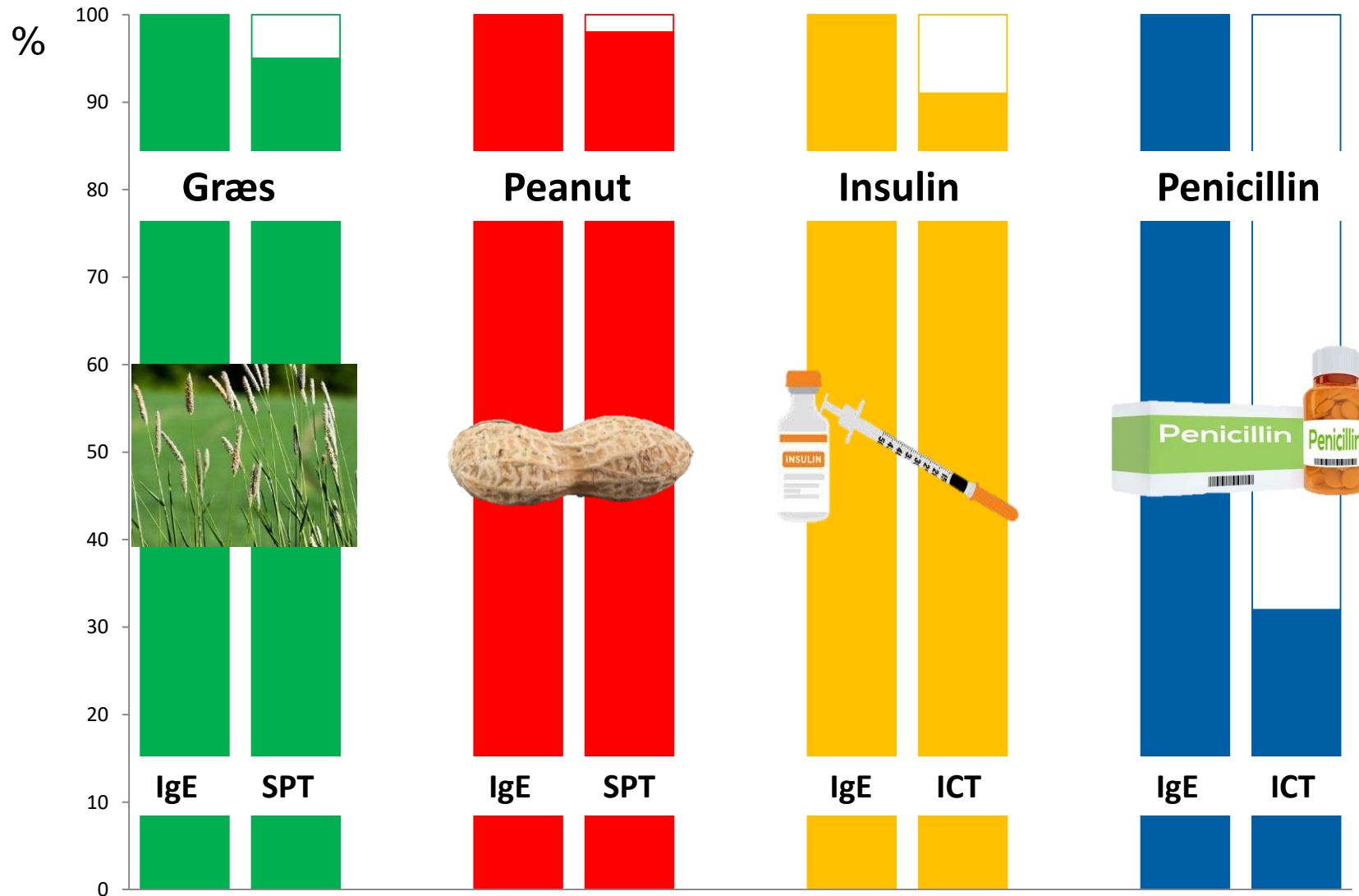


Penicillinallergi



Penicillin G
Penicillin V
Amoxicillin
Ampicillin

IgE er positiv – hvad så med hudtesten?



SPT: priktest, ICT: intrakutantest

Penicillinallergi og anafylaksi



Kun 2-3%, som er henvist,
rapporterer anafylaksi

Hjortlund 2013, Borch 2003, Fransson 2017



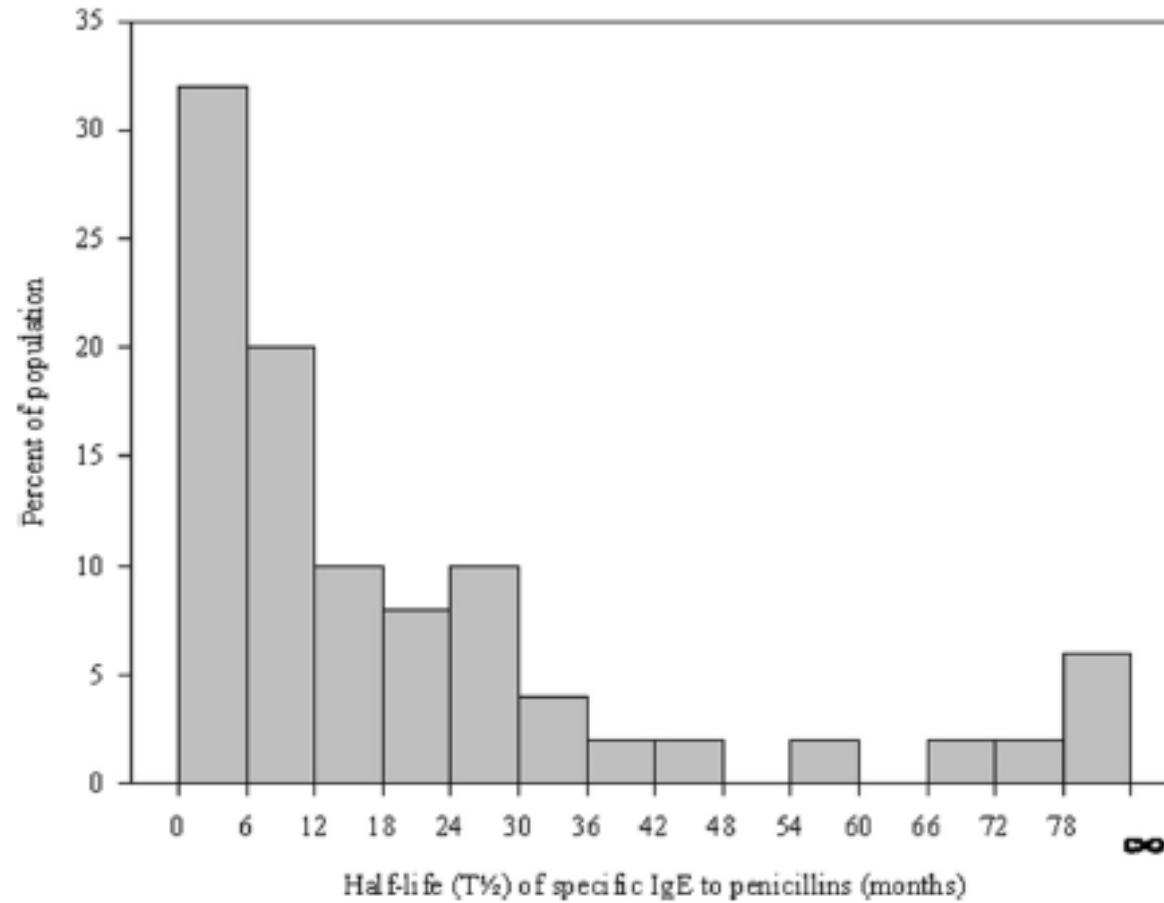
Hvad ved vi fra de danske studier

- Positiv hudtest eller IgE er dårlig til at forudsige udfald af provokation Tannert et al, Jaci in Practice, 2017
- Der er dårlig reproducerbarhed af hudtest og IgE Tannert et al, Jaci in Practice, 2017
- IgE for penicillin forsvinder over tid Hjortlund et al, Clin Exp All, 2014
- Langtidsprovokation ”fanger” flest provokationspositive
 - 20% reagerer under provokationen i klinikken Fransson et al, Jaci in Practice, 2017



IgE halveringstid

29 patienter med ≥ 3 sæt IgE målinger, i alt 189 målinger



Studier fra udlandet

- Ingen IgE måling
- Direkte provokation uden forudgående testning af lavrisikopatienter
- Hurtigere, mere effektiv udredning

Original Article

Oral Challenge without Skin Testing Safely Excludes Clinically Significant Delayed-Onset Penicillin Hypersensitivity



Ronit Confino-Cohen, MD^{a,b}, Yossi Rosman, MD^{a,b}, Keren Meir-Shafir, MD^a, Tali Stauber, MD^{a,b},

Original Article

Safety and Outcomes of Oral Graded Challenges to Amoxicillin without Prior Skin Testing

Melissa Iammatteo, MD^a, Santiago Alvarez Arango, MD^b, Denisa Ferastraoaru, MD^a, Nadeem Akbar, MD^c, Andrew Y. Lee, MD^c, Hillel W. Cohen, DrPH^d, and Elina Jerschow, MD, MSc^a *Bronx, NY; and Baltimore, M*

The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge

Jean-Christoph Caubet, MD,^a Laurent Kaiser, MD,^b Barbara Lemaître, MS,^b Benoît Fellay, PhD,^c Alain Gervaix, MD,^a and Philippe A. Eigenmann, MD^a *Geneva and Fribourg, Switzerland*

Editorial

Optimizing Penicillin Allergy Delabeling: One Big Step Forward and Several Small Steps Sideways

Eric Macy, MD, MS, FAAAAI *San Diego, Calif*

Danske retningslinjer

Retningslinjer for udredning af antibiotika-allergi med særligt fokus på penicilliner

Arbejdsgruppe: Lene Heise Garvey¹ (formand), Line Kring Tannert² (sekretær), Janni Hjortlund³, Britta Hjerrild⁴, Lars Peter Nielsen⁵, Holger Mosbech⁶

2019

¹Overlæge, Phd, Klinisk forskningslektor, Klinik for allergi, Hud- og allergiafdelingen, Gentofte Hospital og Institut for klinisk medicin, Københavns Universitet

²Læge, Phd, Odense Research for Anaphylaxis (ORCA), Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital

³Læge, Phd, Lægerne Nørre Farimagsgade 33, København K

⁴Overlæge, Phd, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital

⁵Overlæge, lektor, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital & Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet

⁶Speciallægekonsulent, dr.med., Klinik for allergi, Hud- og allergiafdelingen, Gentofte Hospital



Visitationskriterier

Allergimistanke stor CAVE opretholdes/oprettes Høj risiko	Allergi kan ikke udelukkes CAVE opretholdes/oprettes Lav risiko for straksreaktion	Allergimistanke frafalder CAVE kan slettes uden udredning
Henvisning til vurdering på allergiafdeling/hørneafdeling	Henvisning til udredning på allergiafdeling/hørneafdeling	Allergimistanke frafalder hvis: Potentielt livstruende symptomer udelukket Ingen hud- eller slimhinesymptomer Ét eller flere kriterier er opfyldt: <ul style="list-style-type: none"> • Symptomdebut før opstart af antibiotikum • Kun reaktion hos familiemedlem • Har tålt samme præparat efterfølgende • Udelukkende ikke-allergiske bivirkninger eller symptomer: <i>F.eks kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter, oppustethed, sure opstød, halsbrand, svimmelhed, hovedpine, svampeinfektion, søvnløshed, øget svedtendens, ændret lugte- eller smagssans, træthed, hyperventilation, vasovagal reaktion</i>
<i>slimmideinvolvering, urtemen påvirkning med feber, ledsmerter, eosinofili, SJS/TEN/DRESS/AGEP/serumsyge/vaskulit</i> Ingen udredning - CAVE opretholdes <ul style="list-style-type: none"> • Potentielt livstruende organpåvirkning: Knoglemarv, lever, nyrer, lunger, hjerte • Påvist specifik IgE (penicilliner) eller stor anamnestisk sikkerhed • Patienter som ikke ønsker udredning 	Ved svær co-morbiditet fx kardiopulmonalt, kan patienter med lav risiko for straksreaktion af sikkerhedsgrunde udredes som om de havde høj risiko	Patienten kan behandles med aktuelle antibiotikum ved behov efter grundig information af patienten

151 patienter registreret med CAVE penicillin

- 17% kunne umiddelbart afregistreres
- 27% har efter reaktion indløst recept på ét penicillinpræparat
 - 21% har efter reaktion indløst recept på flere end ét penicillinpræparat

Projekt "CAVE penicillin", Klinik for Allergi, Gentofte

Tjek FMK!

DSA arbejdsgruppe 280519

Visitationskriterier

Allergimistanke stor CAVE opretholdes/oprettes Høj risiko	Allergi kan ikke udelukkes CAVE opretholdes/oprettes Lav risiko for straksreaktion	Allergimistanke frafaldes CAVE kan slettes uden udredning
<p>Henvielse til vurdering på allergiafdeling/børneafdeling: Symptomdebut efter minutter/ < 2 timer</p> <ul style="list-style-type: none"> Anafylaksi/IgE medieret reaktion: <i>Urtikaria (kløende flygtige kvadler), kløe, angioødem (hævelser), hæshed, stridor, dyspnø, bronkospasme, blodtryksfald, besvimelse.</i> moderate makulopapuløse udslæt (senreaktion) Varighed af udslæt > 1 uge Steroidkrævende <p>Henvielse til vurdering på hudafdeling</p> <ul style="list-style-type: none"> Potentielt livstruende systemisk påvirkning/hudmanifestationer <i>Hudafskalning, blæredannelse, slimhindeinvolvement, almen påvirkning med feber, ledsmerter, eosinofili, SJS/TEN/DRESS/AGEP/serumsyge/vaskulit</i> <p>Ingen udredning - CAVE opretholdes</p> <ul style="list-style-type: none"> Potentielt livstruende organpåvirkning: Knoglemarv, lever, nyre, lunger, hjerte Påvist specifik IgE (penicilliner) eller stor anamnestisk sikkerhed Patienter som ikke ønsker udredning 	<p>Henvielse til udredning på allergiafdeling/børneafdeling: Symptomdebut efter > 2 timer/dage Potentielt livstruende symptomer udelukket</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamnese usikker/ufuldstændig Lokaliserede symptomer Har tålt andre penicilliner Milde makulopapuløse udslæt: <i>Debut af udslæt > 2 timer efter dosis</i> <i>Varighed af udslæt < 1 uge</i> <i>Ikke steroidkrævende</i> <i>Ikke adrenalinkrævende</i> <ul style="list-style-type: none"> Ikke-allergisk bivirkning, men patient utryg ved seponering af CAVE <p>Ved svær co-morbiditet fx kardiopulmonalt, kan patienter med lav risiko for straksreaktion af sikkerhedsgrunde udredes som om de havde høj risiko</p>	<p>Allergimistanke frafaldes hvis: Potentielt livstruende symptomer udelukket Ingen hud- eller slimhindsymptomer Ét eller flere kriterier er opfyldt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Symptomdebut før opstart af antibiotikum Kun reaktion hos familiemedlem Har tålt samme præparat efterfølgende Udelukkende ikke-allergiske bivirkninger eller symptomer: <i>Fleks kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter, oppustethed, sure opstød, halsbrand, svimmelhed, hovedpine, svampeinfektion, øvnløshed, øget svedtendens, ændret lugte- eller smagssans, træthed, hyperventilation, vasovagal reaktion</i> <p>Patienten kan behandles med det aktuelle antibiotikum ved behov og efter grundig information af patienten</p>

DSA arbejdsgruppe 280519



Case

- 45 årig mand, sund og rask, har tidligere tålt penicillin
- Tandbyld, tandlæge ordinerer amoxicillin 750 mg x2
- 10 min. efter 1. tablet i pakken universel rødme og kløe, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, mavekramper, kvalme, rhinit



Case

- 23 årig kvinde, sund og rask fraset græspollenallergi, har tidl. tålt penicillin
- Inficeret sår på finger – behandles med tbl. Dicillin 500 mg x3 i 10 dage.
- På 8. dagen af kuren brændende, sviende udslæt på halsen og i ansigtet
- Breder sig til det meste af kroppen over ca. 1 døgn
- Forsvinder spontant i løbet af de næste 2 døgn, ingen behandling



Risikostratificering

Høj risiko for anafylaksi ved provokation

Et eller flere kriterier skal være opfyldt

Interval fra indgift til reaktion	<2 timer
<ul style="list-style-type: none">• Systemisk reaktion• Anafylaksi• Behov for adrenalin• Indlæggelse	Ja
<ul style="list-style-type: none">• Urticaria• Meget svær hudkløe	Ja
Kendt/mistænkt mastcellesygdom	Ja

Lav risiko for anafylaksi ved provokation

Et eller flere kriterier skal være opfyldt

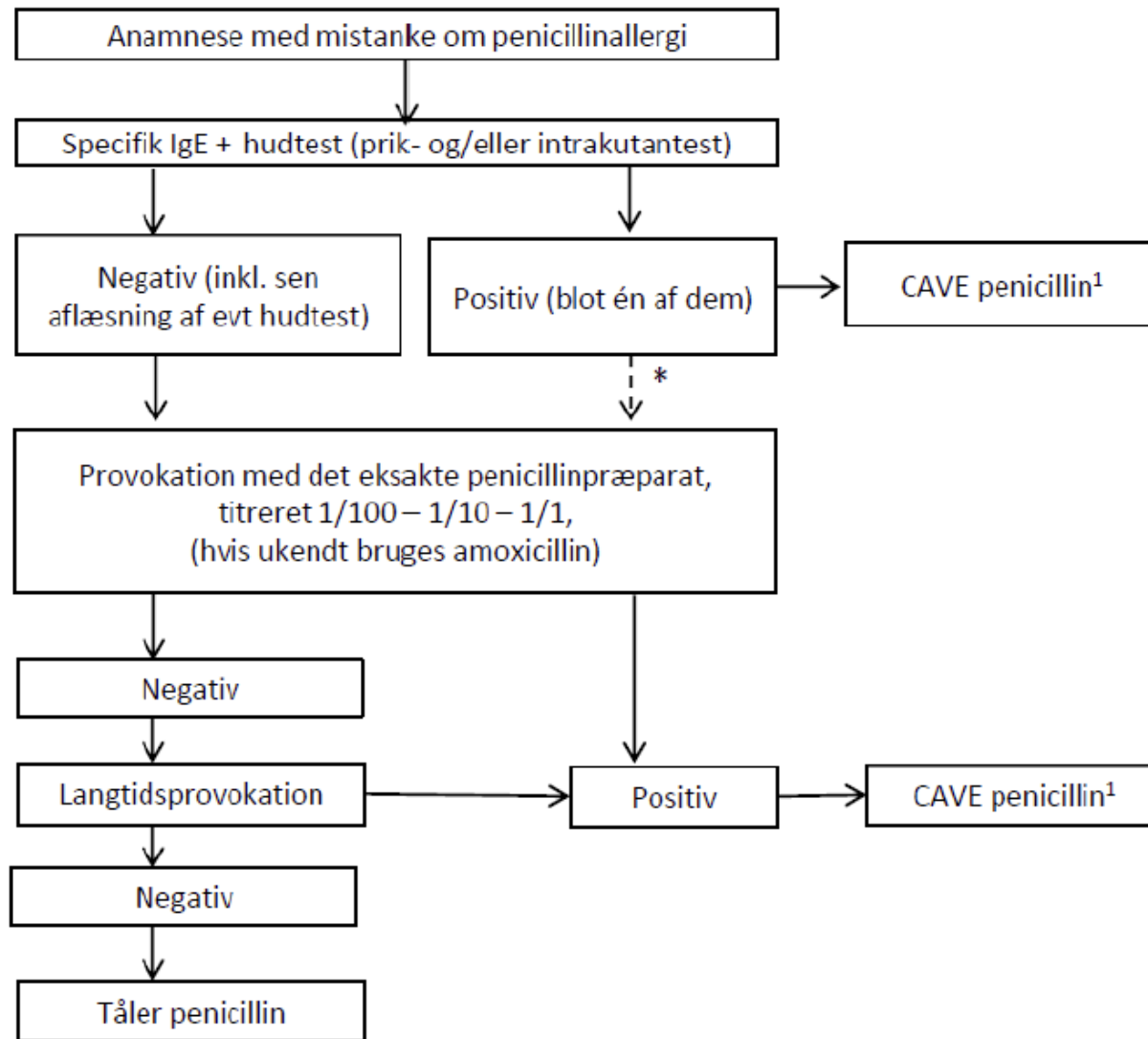
Interval fra indgift til reaktion	>2 timer
<ul style="list-style-type: none">• Systemisk reaktion• Anafylaksi• Behov for adrenalin• Indlæggelse	Nej
<ul style="list-style-type: none">• Urticaria• Meget svær hudkløe	Nej
Kendt/mistænkt mastcellesygdom	Nej



Udredning af patienter med høj risiko for anafylaksi ved provokation

Reaktion, hvor risiko for anafylaksi er høj: Ét eller flere kriterier skal være opfyldt:	
Interval fra indgift til reaktion	< 2 timer
Systemisk reaktion/ Anafylaksi/ Behov for adrenalin/ indlæggelse	Ja
Urticaria / meget svær hudkløe	Ja
Kendt/mistænkt mastcellesygdom	Ja

Dette skema kan også benyttes ved væsentlig co-morbiditet f.eks svær KOL/iskæmisk hjertesygdom, som kan forværre en ellers mildere reaktion



¹Stillingtagen til, om patienten skal provokeres med et andet penicillin

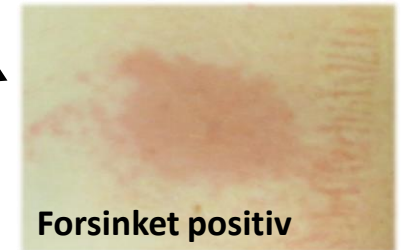
*Ved positiv hudtest eller s-IgE kan der provokeres på særlig indikation (på højt specialiseret afdeling)



Hudtest

Præparat	Koncentration	
	Priktest	Intrakutantest*
Penicillin V	50 mg/ml	
Penicillin G	10.000 IE	10.000 IE
Amoxicillin	20 mg/ml	20 mg/ml
Ampicillin	20 mg/ml	20 mg/ml
Dicloxacillin	1 mg/ml	1 mg/ml
Mecillinam	4 mg/ml	4 mg/ml
Cefuroxim	50mg/ml	5 mg/ml
Piperacillin/tazobactam	200+25 mg/ml	20+2,5 mg/ml

*Maksimale non-irritative koncentrationer. Kun parenterale sterile opløsninger kan bruges. Ved udredning af straksreaktion titreres og startes med 1/100 og 1/10 af disse koncentrationer



! *Vær opmærksom ved (nylig) anafylaktisk reaktion - intrakutantest kan udløse systemisk reaktion.*

Case

- 47 årig mand, sund og rask, har tidligere tålt penicillin
- Tandbyld, tandlæge ordinerer amoxicillin 750 mg x2
- 10 min. efter 1. tablet i pakken universel rødme og kløe, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, mavekramper, kvalme, rhinit
- Kører selv til skadestuen i bil.
- Behandles med antihistamin og steroid
- Henvises til udredning



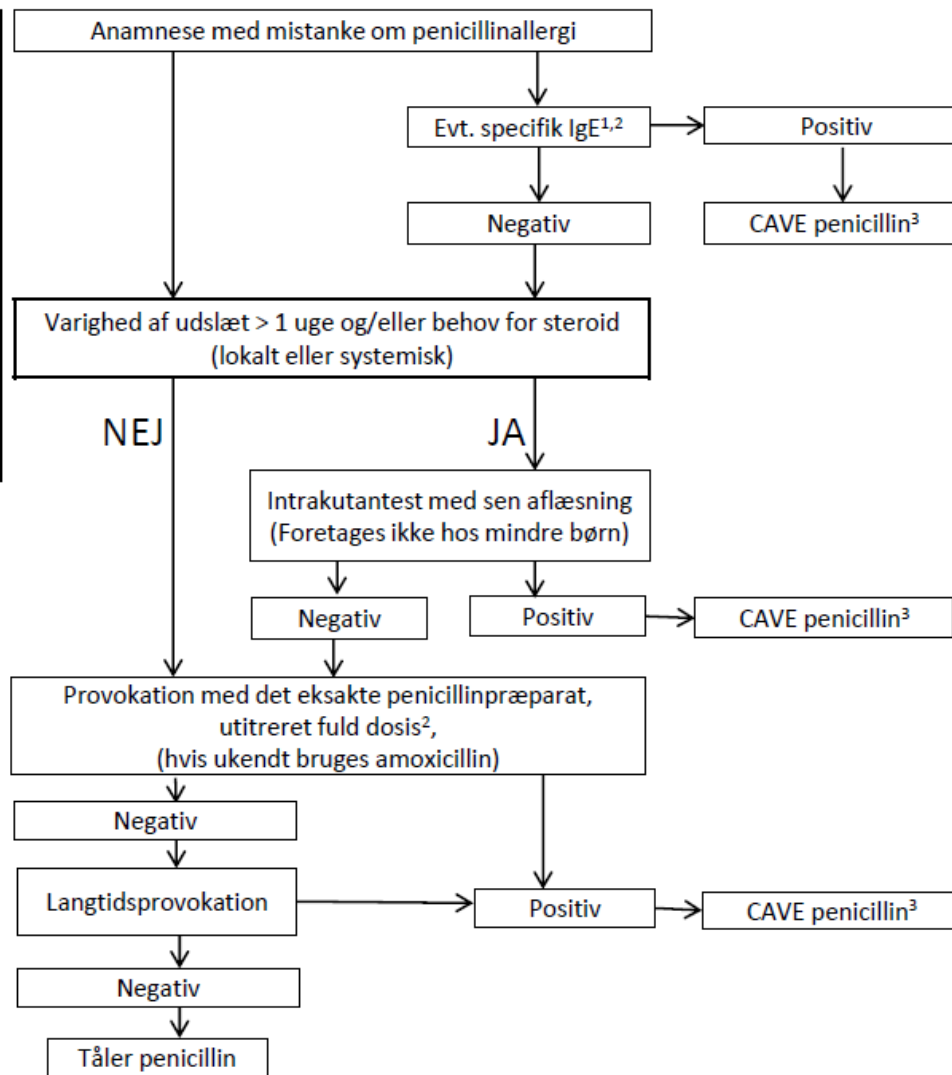
Ses på Allergicentret 3 uger efter

- Fortæller, at han fik kløende udslæt
- Der laves ICT ufortyndet → 10 min efter udvikler pt. generaliseret urticaria
- ICT positiv for amoxicillin og ampicillin
- IgE amoxicillin 0,85 kU/l, ampicillin 0,79 kU/l

Udredning af patienter med lav risiko for anafylaksi ved provokation

Reaktion, hvor risiko for anafylaksi er lav: Alle kriterier skal være opfyldt	
Interval fra indgift til reaktion	> 2 timer
Systemisk reaktion/ Anafylaksi/ Behov for adrenalin/indlæggelse	Nej
Urticaria/meget svær hudkløe	Nej
Kendt/mistænkt mastcellesygdom	Nej

Ved væsentlig co-morbiditet f.eks svær KOL/iskæmisk hjertesygdom, som kan forværre en evt. reaktion, benyttes udredningsskemaet til patienter med høj risiko



¹Kan overvejes, hvis anamnesen er uklar.

²Dansk Pædiatrisk Selskab anbefaler, at specifikt IgE tages på alle børn, samt at provokation altid foretages titreret i 2 trin (se tekst side 12).

³Stillingtagen til om patienten skal provokeres med et andet penicillin.

Case

- 62-årig kvinde indlagt pga. pneumoni
- CAVE penicillin
 - Udviklede urticaria 3 dage inde i Primcillin-kur for 6 år siden. Har ikke fået penicillin siden men makrolid i forbindelse med en halsbetændelse
- Hvad kan patienten behandles med??
Cefalosporin? Monobactam? Carbapenemer?
Piperacillin/tazobactam?



Krydsreaktivitet

	Penicillin G	Penicillin V	Ampicillin	Pivampicillin	Amoxicillin	Dicloxacillin/Flucloxacillin	Mecillinam	Pivmecillinam	Piperacillin-Tazobactam	Ceftazolin	Cefalexin	Cefuroxim	Ceftriaxon	Cefotaxim	Ceftazidim	Cefepim	Ceftarolin	Ceftobiprol	Aztreonam
Penicilliner																			
Penicillin G		R1'	r1'	r1'	r1'				r1'		r1								
Penicillin V	R1'		r1'	r1'	r1'				r1'		r1								
Ampicillin	r1'	r1'		R1	R1'				R1'		R1								
Pivampicillin	r1'	r1'	R1		R1'			R2	R1'		R1								
Amoxicillin	r1'	r1'	R1'	R1'					r1'		r1								
Dicloxacillin Flucloxacillin																			
Mecillinam								R1											
Pivmecillinam				R2				R1											
Piperacillin- Tazobactam	r1'	r1'	R1'	R1'	r1'						R1'								
Cefalosporin 1. generation																			
Ceftazolin																			
Cefalexin	r1	r1	R1	R1	r1				R1										
Cefalosporin 2. generation																			
Cefuroxim																			
Cefalosporin 3., 4. og 5. generation																			
Ceftriaxon																			
Cefotaxim																			
Ceftazidim																			
Cefepim																			
Ceftarolin																			
Ceftobiprol																			
Monobactam																			
Aztreonam																			



Konklusion

- Patienter kan risikostratificeres efter, om der er lav eller høj risiko for anafylaksi under provokation
 - Sikker og effektiv udredning af lavrisikopatienter
- Optimalt skal pt. udredes indenfor 6-12 mdr. efter reaktion



Tak for opmærksomheden

Tak til

DSA arbejdsgruppen:

Lene Heise Garvey

Janni Hjortlund

Britta Hjerrild

Lars Peter Nielsen

Holger Mosbech

Allergicentret, OUH

