

Medicatie-allergie

Op zoek naar een veilig alternatief

Elke Hardeman – Dienst Pneumologie

OLV Ateljee 19 november 2016

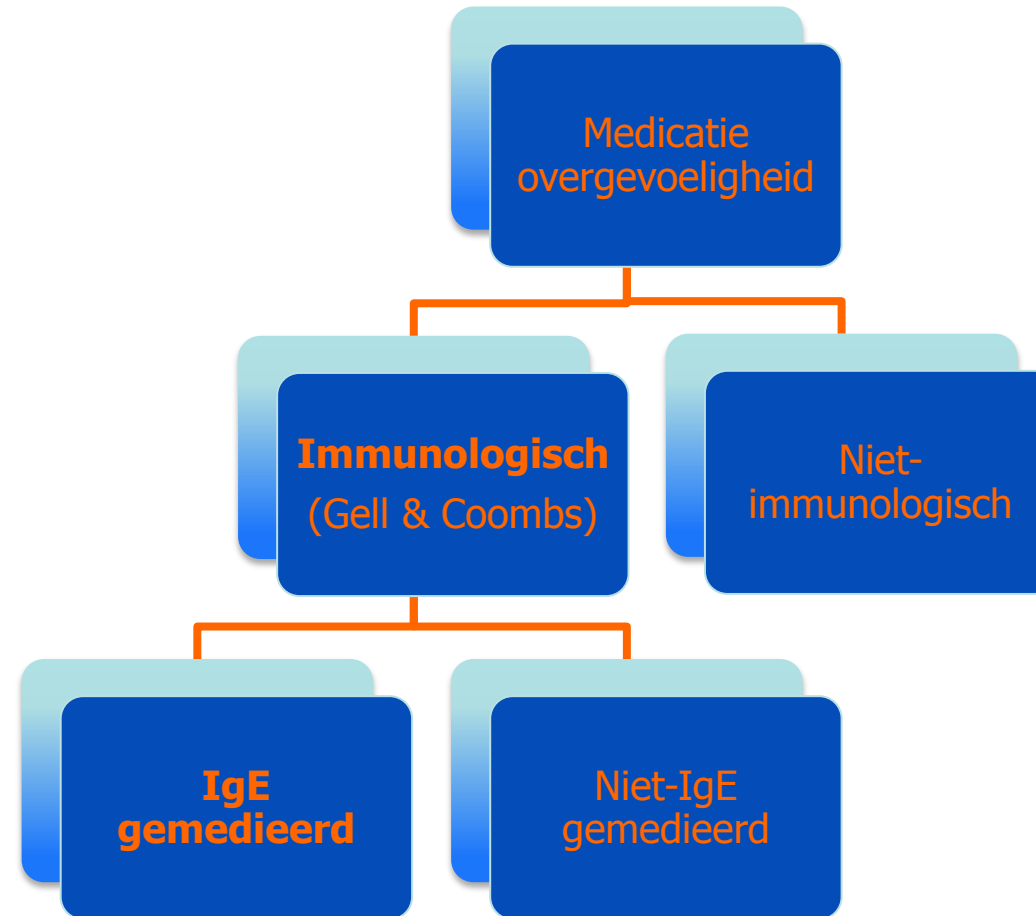


Agenda

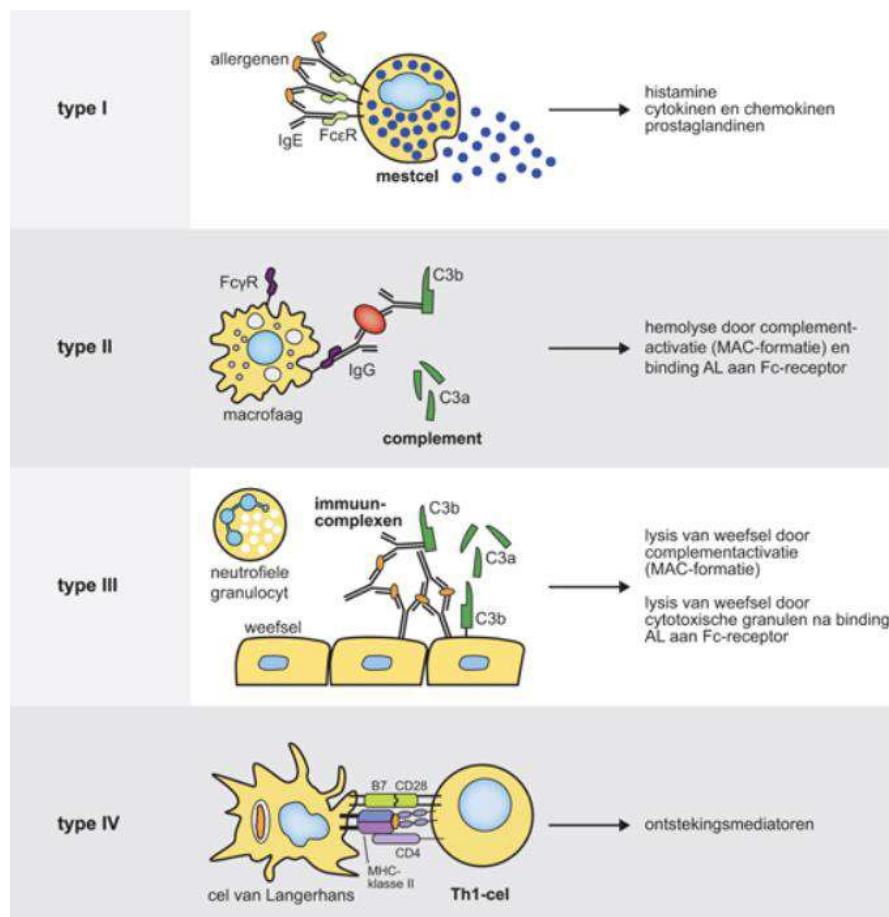
- Inleiding
- B-lactam allergie
 - Casuïstiek
- Overgevoeligheid voor NSAID's
 - Casuïstiek
- Peri-operatieve anafylaxie
 - Casuïstiek
- Take home message

- BIJWERKING = '*Iedere schadelijke en onbedoelde reactie die optreedt bij gebruik van een geneesmiddel dat bestemd is voor preventie, diagnose of behandeling van een ziekte bij de mens en dat wordt gebruikt in de normale dosering.*' (WHO)
- OVERGEVOELIGHEID = '*Overgevoeligheid veroorzaakt objectief reproduceerbare symptomen en verschijnselen, opgewekt door blootstelling aan een scherp omschreven stimulus in een dosis die getolereerd wordt door normale personen.*' (EAACI)

Indeling



Gell and Coombs Immunologische Reacties



IgE – gemedieerde overgevoeligheid

IgG/IgM Ag-Ab interactie op target cel
(hemolytische anemie van de pasgeborene; drug-induced thrombocytopenia)

Circulerende immuuncomplexen → depositie → lokale inflammatie (RA / SLE)

T-cel gemedieerde overgevoeligheid

Immunologische reacties

- Onmiddellijke
 - < 1 uur na inname
 - Meestal IgE - gemedieerd
 - Cutane, lokale en **systemische** klachten
- Uitgestelde reacties
 - > 1 uur tot verschillende dagen na stoppen
 - Meestal T-cel gemedieerd
 - Vooral **cutane** manifestaties
 - Maculopapuleus geneesmiddelenexantheem
 - SJS / TEN

Diagnostiek

- Anamnese
 - Klinisch beeld
 - Geneesmiddel en dosis
 - Latentie en tijdsverloop
 - Herstel en tijd tot herstel
 - Eerdere overgevoeligheidsreacties
 - Comedicatie en comorbiditeit
- Huidtesten
 - Pricktesten & Intradermale testen
- Provocatie
 - Meestal oraal
 - Veilig alternatief aanbieden
 - Monitoring
 - Bloeddruk
 - Evt. piekflowmeting (spirometrie)

Casus 1



- 60-jarige patiënte
- VG: Appendectomie, acuut gewrichtsreuma, ACOS met bronchiëctasieën, recidiverende pneumonieën
- Allergie aan penicilline
- Azitromycine in anti-inflammatoire dosis
- 03/2016: Pneumonie

Welk antibioticum zou u starten?

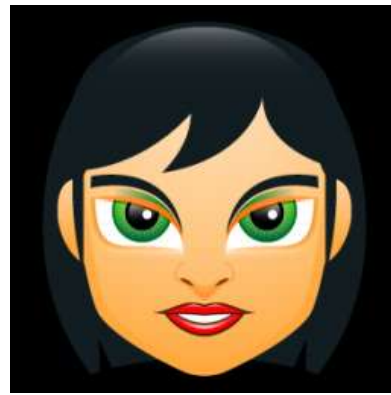
1. Fluoroquinolone
2. Cefalosporine
3. Bactrim
4. Neo-macrolide

Welke klasse geeft het meest frequent aanleiding tot allergische reacties?

1. Fluoroquinolones
2. Penicillines
3. Cefalosporines
4. NSAIDs

Casus 1

- Avelox voorgeschreven
- Enkele minuten na 1^{ste} inname:
 - zwelling handen, lippen, aangezicht.
 - Benauwdheid, duizeligheid...
 - R/ Adrenaline via huisarts
- Doorverwezen naar ziekenhuis
 - Cefepime (Maxipim®) goed verdragen
 - Pneumonie goed genezen...



En wat nu...?

1. U weet wat u moet doen, bij elke (luchtweg)infectie doorverwijzen naar het ziekenhuis voor iv behandeling
2. Volgende keer probeer ik nog een andere klasse
3. Doorverwijzing voor nazicht allergieën
4. Zorgen voor morgen, dat zie ik dan wel weer...

Casus 1



- VG: 'Allergie aan penicilline'
 - Weet niet meer hoe ze gereageerd heeft
 - Weet niet meer wanneer dit was
 - Weet al helemaal niet meer wat ze toen genomen heeft

Casus 1: Huidtesten



PRIKTESTEN

- Benzylpenicilline 10000^E/ml
 - Verdunning 1/10 en 1/1 : negatief
- Amoxicilline 20 mg/ml
 - Verdunning 1/10 en 1/1 : negatief
- PPL
 - Verdunning 1/1 : negatief
- MDM
 - Verdunning 1/1 : negatief

INTRADERMALE TESTEN

- Benzylpenicilline 10000^E/ml
 - 1/1000 - 1/100 - 1/10 en 1/1 : negatief
- Amoxicilline 20 mg/ml
 - 1/1000 - 1/100 - 1/10 en 1/1 : negatief
- PPL
 - 1/1 : negatief
- MDM
 - 1/1 : negatief

Casus 1 : Provocatietest



ORALE PROVOCATIE MET AMOXICILLINE:

- 1 mg – 10 mg – 100 mg – 200 mg – 700 mg (=1011 mg)
- 30 min. tussen elke inname
- Min. 1 uur observatie nadien

BESLUIT: Amoxicilline kan veilig toegediend worden.

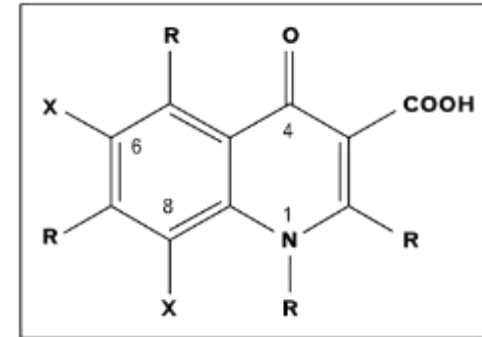
BETALACTAMS

- Belangrijkste oorzaak van anafylaxie tgv medicatie
- 5 – 10% v/d ptn: 'penicilline-allergie'
- Uitgestelde reacties >> onmiddellijke reacties

FLUOROQUINOLONES

Steeds meer overgevoelighedsreacties

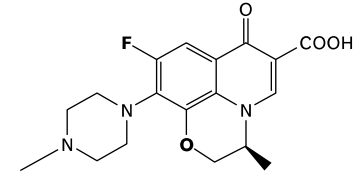
- Moxifloxacin > Levofloxacin > Ciprofloxacin
- Meestal onmiddellijke overgevoeligheid
 - Urticaria, Anafylaxie
- Kruisreactiviteit moeilijk voorspelbaar



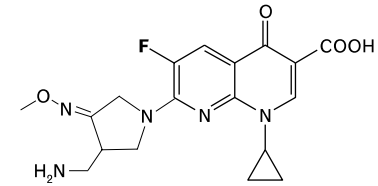
- Huidtesten vaak vals positief
 - Directe activatie van mastcellen
 - Wisselende concentraties
- Provocatie = Gouden standaard
- Uitgestelde overgevoeligheid = zeldzaam
 - T-cel gemedieerd

Generation	Quinolone	Chemical structure
First	Cinoxacin	
	Nalidixic acid	
Second	Ofloxacin	
	Norfloxacin	
	Ciprofloxacin	
	Enoxacin	

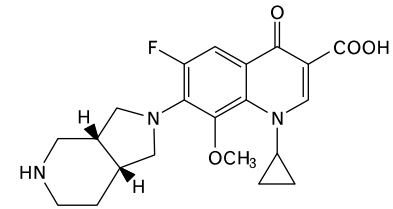
Third Levofloxacin



Fourth Gemifloxacin



Moxifloxacin



Casus 2



- 50-jarige dame – Luchtweginfectie
- VG: Ziekte van Graves
- Allergie: Rash na gebruik van Peni-oral

- Welk antibioticum zou u gebruiken?

Welk antibioticum zou u starten?



1. Fluoroquinolone
2. Cefalosporine
3. Bactrim
4. Neo-macrolide

Hoeveel % v/d patiënten met een IgE-gemedieerde penicilline-allergie zijn allergisch aan cefalosporines



1. > 50%
2. 20%
3. 10%
4. < 5%

Casus 2

- R/ Zinnat 500 mg
- 10 min. na eerste inname
 - Branderige, rode handen
 - Dyspnee
 - Nausea
 - Erytheem
 - Zweeten
 - Hypotens en syncope



Casus 2



- VG:
 - in 2004-2005 zinnat zonder problemen
 - augmentin in 2003-2007-2008 zonder problemen

Huidtesten:

Histamine (positieve controle 10mg/ml): prik positief

Fysiologisch (negatieve controle): prik negatief

Penicilline G (100.000 IU/ml): prik 1/10 en onverdund. IDR 1/1000, 1/100,
1/10: negatief

Amoxicilline-clavulanaat (50 mg/ml): prik 1/10 en onverdund. IDR 1/10.000,
1/1000, 1/100, 1/10: negatief

Minor determinant mixture: prik en IDR: negatief

PPL: Prik en IDR: negatief

Cefuroxime (100 mg/ml): prik 1/100 POSITIEF!!

Cefazoline (300mg/ml): prik 1/100 1/10 en onverdund en IDR 1/10.000 tem 1/10:
negatief

Ceftazidim (100 mg/ml): prik 1/100 1/10 en onverdund en IDR 1/10.000 tem 1/10:
negatief

Cefotaxim (100 mg/ml): prik 1/100 negatief 1/10 POSITIEF!!

Ceftriaxone (100mg/ml): prik 1/100 negatief 1/10 POSITIEF!!



- Reactie op Cefuroxime
- Cefotaxime en Ceftriaxone



- Amoxicilline – clavulanaat
 - 0,1 mg – 1 mg – 10 mg – 100 mg – 200 mg – 700 mg
 - Observatie 2u nadien: geen problemen

BESLUIT: Tolerantie amoxicilline-clavulaanzuur
(monobactams waarschijnlijk ook verdragen)

BETALACTAMS

- Chemische structuur:
 - B-lactam ring
 - Zijketen

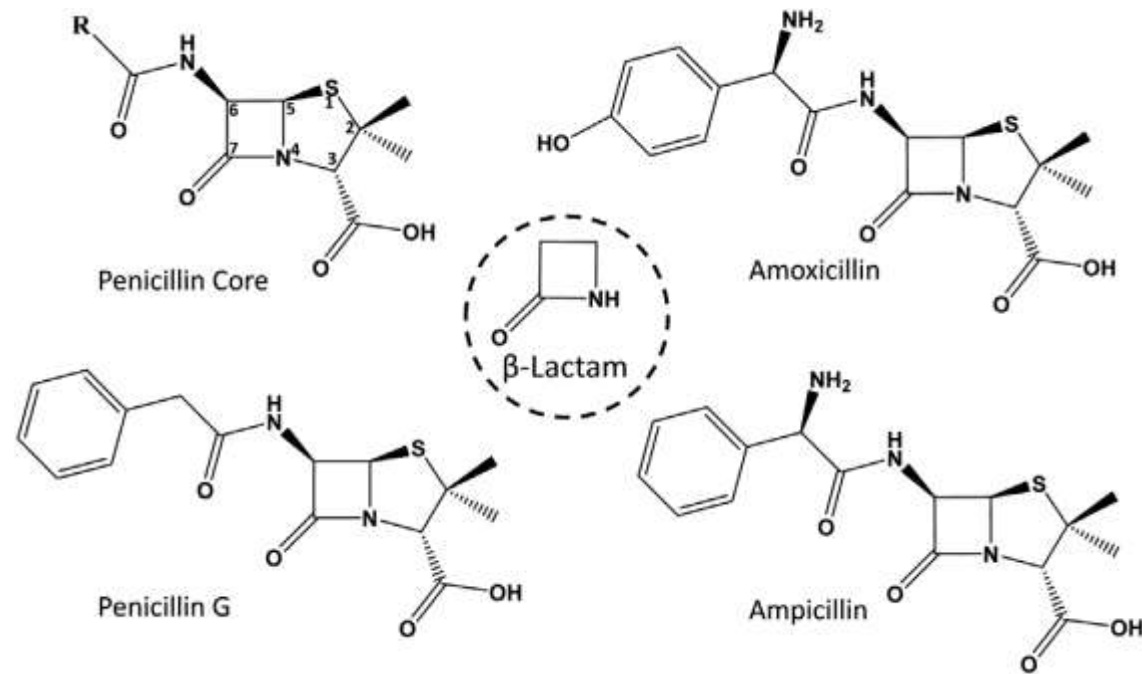


Figure 1. Basic structure of penicillins. Core structure of the β -lactam ring along with selected penicillin drugs showing the diversity of the R side chain.

- Cefalosporines:

- Modificatie van de 5-zijdige ring → 6-zijdige ring + zijketens

- 1^{ste} gen: chemische of enzymatische modificatie + R1
 - 2^{de} gen en later: synthetisch geproduceerd en modificatie op R1 en R2

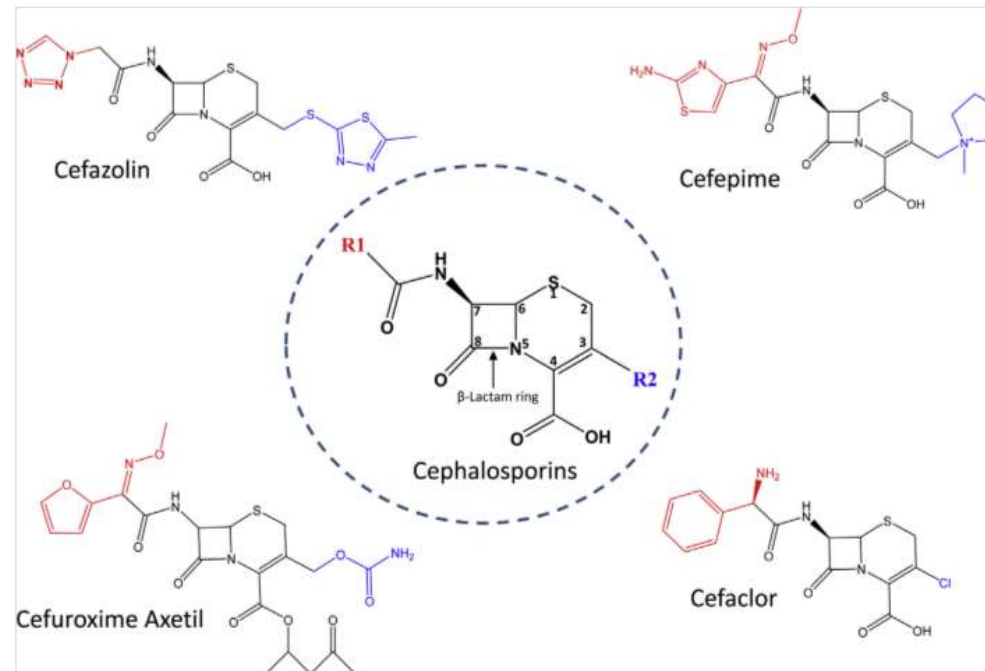
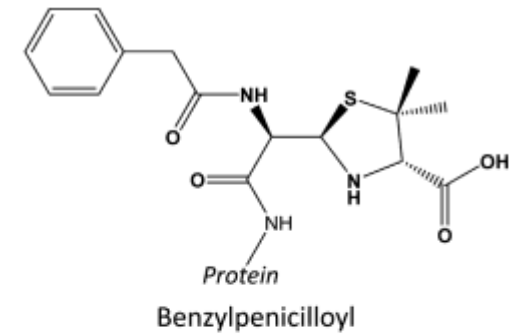
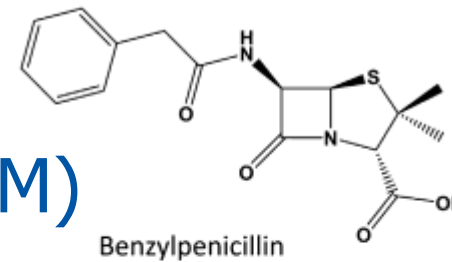


Figure 2. Basic structure of cephalosporins. Core structure of cephalosporin along with selected drugs showing the diversity of the R1 and R2 side chains.

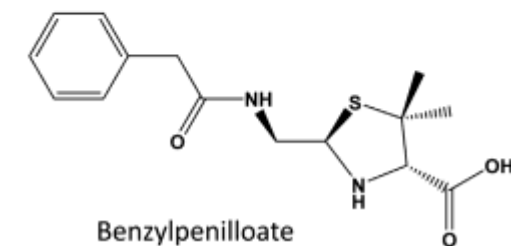
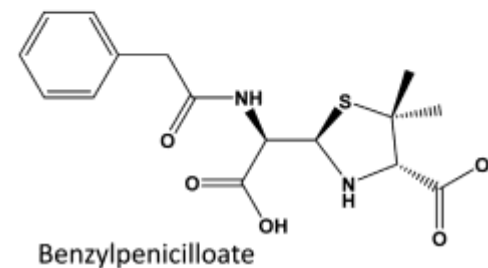
1/ Onmiddellijke reacties: IgE

- Betalactamring

- Major Penicillin Determinant
- Penicilloyl polylysine (PPL)
- Minor Determinants Mixture (MDM)



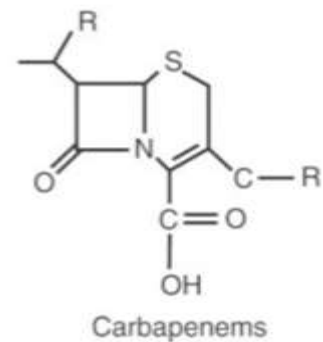
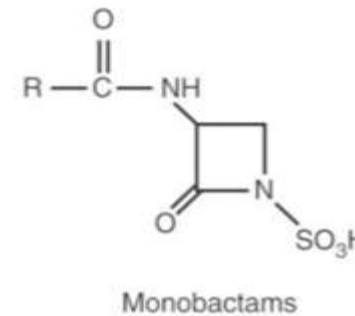
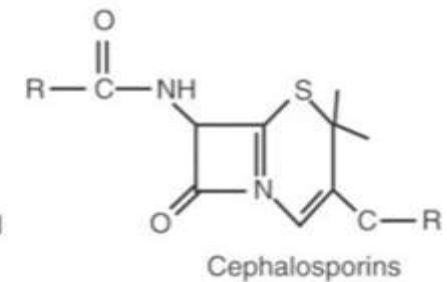
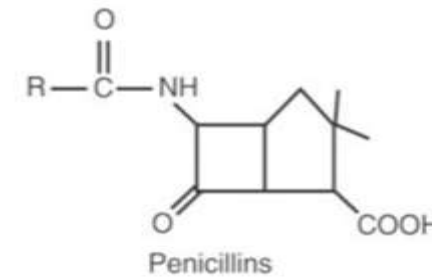
- Zijketen



BETALACTAMS : Kruisreactiviteit

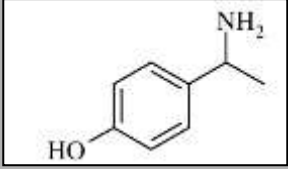
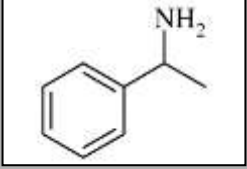
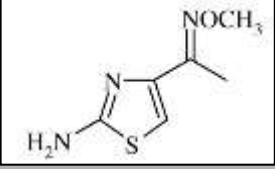
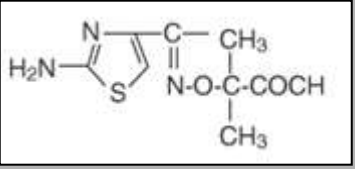
Op basis van structurele gelijkenissen

- Aanwezigheid van B-lactam ring
 - Benzylpenicilline (Penicilline G)
 - Amoxicilline
 - Ampicilline
 - Cefalosporines
 - Carbapenems
 - Monobactam (Aztreonam®)



- Zijketens

- R1

			
Amoxicilline (Clamoxyl®)	Ampicilline (Pentrexyl®)	Ceftriaxone (Rocephine®)	Ceftazidime (Glazidim®)
Cefadroxil (Duracef®)	Cefalexin (Keforal®)	Cefotaxime (Claforan®)	Aztreonam (Azactam®)
	Cefaclor (Ceclor®)	Cefepime (Maxipim®)	
		<i>Ceftazidime (Glazidim®)</i> <i>Cefuroxime (Zinacef®)</i>	

- R2

- Veel minder frequent

BETALACTAMS : Huidtesten

1. Priktesten

2. Intradermale testen

- Bij wie:

- Patiënten met onmiddellijke reactie in verleden

- Patiënten met onduidelijke verhaal in verleden

- Uitsluiten IgE gemedieerde reactie met kans op anafylaxie

- Niet bij:

- SJS/TEN

BETALACTAMS : Huidtesten

- Minstens 4 weken na episode van anafylaxie
- Geen H1-blokkers
- Cavé gebruik ACEi – B-blokkers
- Penicilline G
- PPL Penicilloyl polylysine (Major Determinant)
- MDM (Minor Determinants Mixture)
- Amoxicilline
- Evt. cefalosporines
 - Geen commercieel beschikbare producten



Adressogram

HUIDTESTEN MET B-LACTAM ANTIBIOTICA

Techniek	Benzylpenicilline Concentratie 10.000 E		MDM *	PPL *	Concentratie	Amoxicilline 20 mg/ml Clamoxyl®	Amoxiclav 20 mg/ml Augmentin®	Cefazoline 30 mg/ml Cefazoline®	Cefuroxim 10 mg/ml Zinacef®	Ceftazidim 10 mg/ml Glazidim®	Cefotaxim 10 mg/ml Claforan®	Ceftriaxon 10 mg/ml Rocefine®
Prik	1/100		X	X	1/100							
	1/10		X	X	1/10							
	1/1				1/1							
ID 0,05ml	1/1.000		X	X	1/1000							
	1/100		X	X	1/100							
	1/10		X	X	1/10							
	1/1				1/1							

Negatieve controle
(Fysiologisch serum)

* MDM = minor determinant mixture, PPL = penicilloyl-polylysine: beide enkel indien andere huidtesten negatief zijn!

Histamine

Bij vermoeden van ernstige onmiddellijke reacties, verhoogd basaal tryptase of comorbiditeit: prik (1/100), 1/10, 1/1 gevolgd door ID (1/1000), 1/100, 1/10, 1/1.

Bij duidelijk verhaal van laattijdige reacties, milde of dubieuze presentatie kan meteen prik 1/1, gevolgd door ID 1/1 geplaatst worden.

N.B.: Kruisallergieën tussen subgroepen: amoxicilline/ampicilline ↔ cefadroxil (Duracef®), cefatrizine (Keforal®).
Ook ceftazidim (Glazidim®) ↔ aztreonam (Azactam®).
Kruisallergie binnen subgroep ook mogelijk.



BETALACTAMS : Provocatietesten

- Gouden standaard
 - 30 min. tussen dosissen, minimaal 1u observatie nadien
 - Minimaal BD-registratie, evt. ook piekflow / spirometrie
- Low risk
 - 1% – 10% – 20% – 70%
- Medium risk:
 - 0.1% – 1% – 10% – 20% – 70%
- High risk
 - 0.01% – 0.1% – 1% – 10% – 20% – 70%

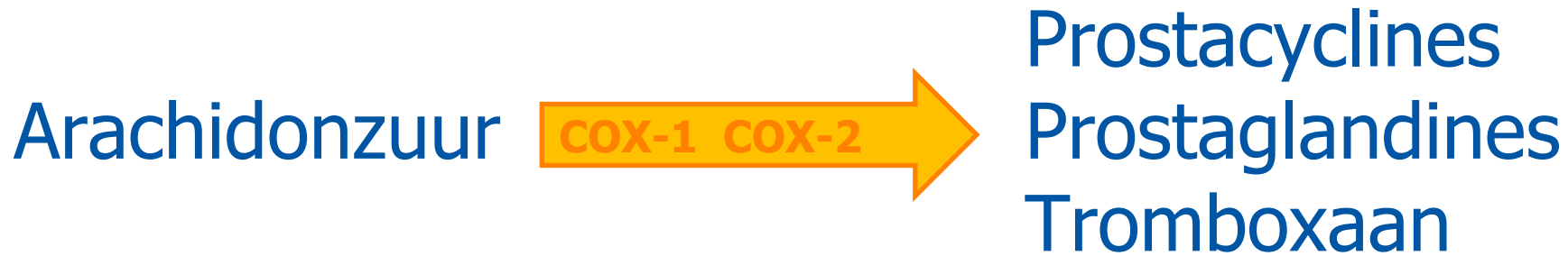
2/ Uitgestelde reacties

- Vooral aminopenicillines: maculopapuleus exantheem, zeker in geval van virale infectie (EBV, CMV, HIV)
- Laattijdig aflezen van ICT
- Evt. Epicutane testen?

NIET STEROIDALE ANTI- INFLAMMATOIRE MIDDELEN

- 25% v/d gevallen van medicatie-overgevoeligheid komt door een NSAID
- Arylazijnzuurderivaten (diclofenac) en arylpropionzuurderivaten (ibuprofen, naproxene)
- COX-2 inhibitoren veel lagere incidentie (celecoxib, etoricoxib, nabumeton)

Werking NSAIDs



Niet-COX-2 selectieve NSAID en Aspirine:
Inhiberen COX-1 >> COX-2

COX-2 selectieve inhiberen vooral COX-2

- Indomethacine, naproxene, diclofenac, ibuprofen
COX-1 >>>> COX-2
- Meloxicam en Nimesulide : COX-2 >> COX-1
- COX2 selectieve

Casus 3



- 56-jarige patiënte, poly-arthritis
- Neemt al geruime tijd diclofenac zonder problemen
- Een dag in juni: Naproxene (1^{ste} keer)
 - Na 15 min. diffuse branderigheid, jeuk
 - Urticaria
 - Bij huisarts, na 64 mg medrol po: syncope
- 2 jaar geleden na inname Gambaran:
 - Diffuse jeuk, rash en overgeven

Multipele overgevoeligheid:

Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD)

- Meest voorkomende overgevoeligheid op NSAIDs
- Depletie PGE2 → activatie van inflammatoire pathways
- Klachten binnen 1 tot 2 uur na inname
 - Rhinorree / Neuscongestie
 - Bronchospasme

- Diagnose
 - Anamnese
 - Provocatie-test
- Behandeling
 - Vermijden COX-1 inhibitoren
 - Paracetamol niet altijd veilig
 - COX-2 selectieve wel veilig
 - Desensibilisatie!

Multipele overgevoeligheid:

NSAIDs-exacerbated urticaria/angioedema

- Patiënten met onderliggend chronische urticaria
- Kruisreactiviteit tussen COX-1 inhibitoren
- Depletie protectieve prostaglandines → activatie en release van mediators

- Diagnose
 - Anamnese
 - Provocatietest
- Behandeling
 - Vermijden COX-1 inhibitoren
 - Paracetamol vaak wel getolereerd
 - COX-2 selectieve niet altijd getolereerd
 - Desensibilisatie controversieel

Multipele overgevoeligheid:

Multiple NSAIDs-induced urticaria/angioedema

- Geen onderliggende aandoeningen
- Tot 1/3 van deze patiënten → chronische urticaria
- Klachten < enkele minuten tot 24u na inname
- Vermoedelijk niet Ig-E gemedieerd

- Diagnose
 - Huidtesten niet zinvol
 - Tenzij twijfel over kruisreactiviteit
 - Weinig nut van provocatietesten
- Behandeling
 - Paracetamol
 - Provocatietesten!

Single NSAID-induced reactions

- Ongeveer 30% v/d patiënten reageren maar op 1 enkel product (of structureel sterk gelijkaardige)
- Urticaria/angio-oedeem of anafylaxie
- Vaak IgE-gemedieerd
- Pyrazolones (Novalgine ®), ibuprofen, diclofenac en naproxene

Welke diagnose vermoedt u bij deze patiënte?



1. Multipele overgevoeligheid
2. NSAID-induced urticaria
3. NSAID-exacerbated urticaria
4. Single (Ig-E gemedieerde) overgevoeligheid

Casus 3



- Multipele overgevoeligheid??
 - Hypersensitivity to nabumetone: cross reactivity with naproxene.
Ann Allergy Asthma Immunol 11 (2013)
- Gezien noodzaak tot behandeling ikv poly-arthritis: huidtesten en provocatie om alternatief te vinden

Casus 3 : Huidtesten



- Diclofenac 25 mg/ml

- Priktest 1/1 : negatief
- IDT 1/10000 : negatief
- 1/1000 : negatief
- 1/100 : negatief
- 1/10 : negatief

- Meloxicam 10 mg/ml

- Priktest 1/1 : negatief
- IDT 1/10000 : negatief
- 1/1000 : negatief
- 1/100 : negatief
- 1/10 : negatief

Casus 3 : Provocatietest



ORALE PROVOCATIE MET ASPIRINE (COX-1 werking)

- 1 mg – 10 mg – 100 mg – 200 mg – 700 mg (= 1011 mg)
- 30 min. tussen dosissen
- Min. 2 uur observatie nadien

BESLUIT: COX-1 INHIBITOREN ZIJN VEILIG

PERI-OPERATIEVE ANAFYLAXIE

Symptomen

- Hypotensie
- Ademhalingsmoelijkheden (Larynxoedeem/Bronchospasme)
→ Cardiovasculaire collaps
- *Cutane manifestaties*

Oorzakelijke agentia?

- *Neuromusculaire blokkers*
- Antibiotica
- IV anesthetica
- Latex
- Ontsmettingsmiddelen (chloorhexidine)
- Opioiden
- NSAID

Diagnose?

- Anesthesie rapport
- Tryptase sequentieel
- Huidtesten
 - Oorzaak identificeren
 - Veilige alternatieve aanbieden

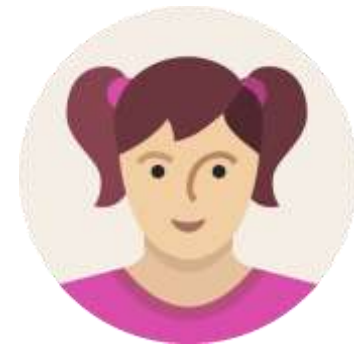
Skin Prick Test

- Onverdund en 1/10 verdunning
- Directe histamine release: vals positief!

Intradermale Test

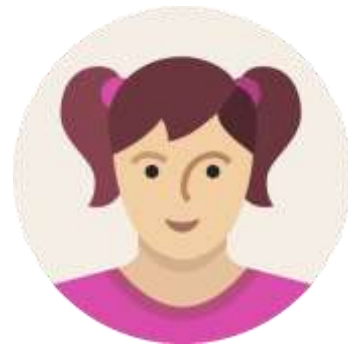
- Kans op directe histamine release nog groter
- Sterke verdunningen
- Kruisreactiviteit tussen NMBA
 - Onvoorspelbaar

Casus 4: Vrouw, 25jaar



- VG:
 - Ingreep bilaterale liesbreuk op 6-jarige leeftijd
- Aanmelding:
 - Tijdens extractie wijsheidstanden onder narcose, allergische reactie
 - Bij inductie: branderig gevoel in benen
 - Bij ontwaken: urticaria romp en angio-oedeem lippen en oogleden.

Casus 4: Vrouw, 25jaar



- ‘Volgens de anesthesist zouden klachten onmiddellijk na inductie opgetreden zijn’
- Verder geen informatie...
- ‘Waaraan ben ik allergisch?’
- Na wat rondbellen: Sufenta, Diprivan en Nimbex gekregen

Een gokje?

1. Sufenta (Opioid)
2. Nimbex (Neuromusculaire blokker)
3. Diprivan (Anestheticum)

Casus 4: Huidtesten



PRIKTESTEN

- Sufenta
 - Verdunning 1/10 en 1/1 : negatief
- Diprivan 1%
 - Verdunning 1/10 en 1/1 : negatief
- Nimbex
 - Verdunning 1/100, 1/10 en 1/1 : negatief

INTRADERMALE TESTEN

- Sufenta
 - 1/10 : negatief
- Diprivan 1%
 - 1/10 : negatief
- Nimbex
 - 1/10000, 1/1000 : negatief
 - 1/100 : positief

BESLUIT: Vermoedelijke IgE gemedieerde allergie aan Nimbex, kruisreactiviteit met andere neuromusculaire blokkers moeilijk te voorspellen



TAKE HOME MESSAGE

- Niet elke bijwerking is een allergie
 - Niet alles is te vermijden
 - Dure alternatieve therapieën zijn soms wél te vermijden
- Aanvullende diagnostiek bij twijfel of therapeutische noodzaak
- Informeer!
 - Patiënt
 - Dossier

<p>Allergie kaart Allergy Alert</p> <p>NAAM:</p> <p>GEBOORTEDATUM:</p> <p>VERWITTIGEN IN GEVAL VAN NOOD: <small>In case of emergency, please contact:</small></p>	 <p><i>OLV Ziekenhuis Longziekten Dr. Hardeman</i></p>	<p>Allergieën Allergies:</p> <ul style="list-style-type: none">◆◆◆◆ <p>VOOR DRINGENDE MEDISCHE HULP: BEL 112</p>
--	--	---



Extras!



CONTRAST ALLERGIE

- Joodhoudende contraststoffen
 - > 75 miljoen toedieningen per jaar wereldwijd
 - Onmiddellijke reacties < 1h na toediening
 - Laattijdige reacties > 1h na toediening
 - Nonionische laagsmolaire contraststoffen

– Onmiddellijke reacties:

- 0.5 – 3% → **MILDE REACTIE** (nausea, urticaria)
- 0.01% - 0.04% → **ERNSTIGE REACTIE** (cardioresp.)

– Risicofactoren:

- Vroegere overgevoelighedsreactie op CM
- Mastocytose
- Astma
- Allergische constitutie

– Mechanisme:

- Massieve histamine release door basofielen/mastcellen
- Bradykinine gemedieerd effect
- Direct membraan-effect
- IgE-gemedieerd?
 - Pricktesten met onverdunde CM
 - IDT 1:10 verdunning
 - » 20% sensitiviteit
 - » > 90% specificiteit

- Preventie van recidief
 - Ander RCM!
 - Nut huidtesten?
 - Premedicatie?
 - Steroïden, H1- & H2-blokkers
 - Steroïden: risico-reductie 72%
 - Break-through reacties!
 - **Ernst index-reactie**

- Gadoliniumhoudende contraststoffen
 - Minder frequent
 - Steeds toenemend!

ANDERE MEDICATIES

- Chemotherapeutica
 - Platinum derivaten
- Biologicals
 - TNF α antagonisten
 - Omalizumab
- ...

kunnen aanleiding geven tot onmiddellijke (IgE-gemedieerde) overgevoeligheidsreacties

- Optimale concentraties voor priktesten en IDT niet altijd gekend
- Voor sommige medicaties is het nut van huidtesten *niet* duidelijk aangetoond
 - Antihypertensiva
 - Biologicals anders dan anti-TNF en omalizumab
 - Hormonen, Insuline, Corticoïden
 - Niet-betalactam AB
 - Niet-platinumhoudende chemotherapie