

## «Cave penicillin»

Kurs: Pasient med anafylaksi – hva så? HUS 23.05.16



**Erik Florvaag**

Prof. em., Leder, Prosjekt regionalt allergisenter i Helse Vest,  
Fagkonsulent, Laboratorium for klinisk biokjemi,  
Haukeland Universitetssykehus  
Prof. em., Klinisk institutt 2, UiB

## Uønskede legemiddelreaksjoner

*Pradal & Varboet*

### Differensialdiagnostikk:

- Overdosering
- Bivirkning
- Legemiddelinteraksjon
- Legemiddeloverfølsomhet
  - Allergisk (immunologisk)
  - Ikke allergisk (ikke immunologisk)

## Klinisk betydning av LMO

- Vanlig
  - 7-10 % kronisk syke
- Variabelt klinisk bilde
  - Summeres på grunnsykehus
  - Morbiditet, mortalitet
- Sikker diagnose mangler ofte
  - Unngå bruk av viktige/riktige LM
  - Usikkerhet omkring beslektede LM

## Overfølsomhetsreaksjoner mot penicillin

### Bakgrunnsbilde:

- Økende resistensproblematikk
- Avtagende antall nye antibiotika

## Penicillinoverfølsomhet Kliniske bilder



**Straksreaksjon** 0 - 1 time  
*Anafylaksi, urtikaria, angioødem, astma*

**Forsinketreaksjon** 1 - 72 timer  
*Cytopeni, hemolytisk anemi, interstitiell nefritt*

**Senreaksjon** > 72 timer  
*LM induisert feber, serumsykdom, makulopapulære eksantemer, cytopenier, neffritt, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom.*

Levine 1966

## «Cave penicillin» ingen ubetydelig "feil" diagnose

### Selvrapportert «Cave penicillin»:

- ~10% av hospitaliserte pasienter < 30% dokumentert i journal
- < 1 % utredet
- 90% likevel tolerante (!)

Macy E, Contreras R. J Allergy Clin Immunol 2013; 133:790-6.

## «Cave penicillin»

### Signifikant assosiert med:

- Økte behandlingskostnader
- Flere/lengre sykehusopphold
- Eksponering for andre antibiotika
  - Fluoroquinoloner
  - Clindamycin
  - Vancomycin mv.
- Høyere prevalens av *C. difficile*, MRSA, VRE

Macy E, Contreras R. J Allergy Clin Immunol 2013; 133:790-6

## Penicillinallergi Risikofaktorer

- Administrasjonsform ~ Parenteralt !
- Alder ~ 20 - 49 år
- Atopi ~ ?
- Kvinne ~ ?
- Tidl. Penicillinreaksjon ~ Risiko x 4 - 6 !

(Sogn, 1987)

## «Cave penicillin» Håndtering

Sikker diagnostikk (!)

### ○ Alvorlige reaksjoner:

#### Kontraindisert:

- Bredspektrede penicilliner, cefalosporiner?

#### Alternativer:

- Erytromycin, Aztreonam

## «Cave penicillin» Håndteringsalternativer

Ved neste behandlingsbehov:

- Skifte til annet antibiotikum?
- Benytte samme penicillin?
  - Styrket overvåking
  - Symptomdependente tilleggsbehandling
- Allergologisk utredning?
- Akutt desensibilisering?

## Indikasjoner for utredning

- Tvil om overfølsomhet mot penicillin
  - Urticaria ved infeksjoner under penicillinbehandling
- Reaksjoner av andre årsaker
  - Latets
  - Klorhexidin mv.
- Flere involverte legemidler
  - Polyfarmasi vanlig
- Påvise trygt alternativ ved dokumentert «Cave penicillin»

## Standardiserte utredningsprotokoller

### ▪ Anestesimidler

*NARA- nettverk for anafylakiske reaksjoner under narkose*

### ▪ Penicillin

### ▪ Lokalanestetika

*Avarigereaksjoner ved bruk av LA*

### ▪ ASA/NSAID



SKS: Seksjon for klinisk spesialallergologi

## Penicillinoverfølsomhet utredning

1. Sykehistorie
2. Serum IgE
  - Penicilloyl G
  - Penicilloyl V
3. Prikktest
  - aktuelle PC
  - PPL Major determinant
  - MDM Minor determinanter
  - lateks
  - klorheksidin
4. Intrakutantest
  - aktuelle PC
  - PPL Major determinant
  - MDM Minor determinanter
5. Histaminfrigjøring/BAT
  - aktuelle PC
6. Peroral provokasjon
  - Fenoxymetylpenicillin

## Provokasjonstester Legemidler

European Network for Drug Allergy (ENDA),  
EAACI Interest Group on Drug Allergy:

- LP "Gullstandarden" i utredningen av LMO
  - Anbefaler LP utført i større grad
  - Eneste metode for å
    - » Påvise eller utelukke LMO
- Mange forskjellige protokoller
- Negativ prediktive verdier (NPV) er gode
  - Betalaktamer 94-98%

## Akutt desensibilisering

### Prinsipper:

- Startdose
  - ~1/10-20 000 av terapeutisk dose
- Dobling av dose
  - hvert ~15 min
  - til terapeutisk enkelt dose
- Effekt, klinisk toleranse
  - oppnås hurtig: timer (dag)
  - vedlikeholdes med daglig dose

## Akutt desensibilisering

- Toleranse vanligvis god
  - Varighet opp til 4 x  $T_{1/2}$  etter avsluttet kur
- Må gjentas ved hver senere kur

## Akutt desensibilisering Penicillin, per oralt

Doseskjema:

Nr.

1 - 0.05 mg

2 - 0.1

3 - 0.2

4 - 0.4

5 - 0.8

6 - 1.6

7 - 3.2

8 - 6

9 - 12

10- 25

11- 50

12- 100

13- 200

14- 400

Doseintervall:

15 min

Kumulativ

dose: 800 mg

Oppdosering: 3 ½ t

Etter 30 min observasjon: Gjennomfør ordinerer tablettkur

Step	Penicillin (mg/ml)	Amount (ml)	Dose (mg)	Cumulative dose (mg)
Step 1	0.05	0.1	0.05	0.05
Step 2	0.1	0.2	0.1	0.15
Step 3	0.2	0.4	0.2	0.25
Step 4	0.4	0.8	0.4	0.35
Step 5	0.8	1.6	0.8	0.45
Step 6	1.6	3.2	1.6	0.55
Step 7	3.2	6.4	3.2	0.65
Step 8	6.4	12.8	6.4	0.75
Step 9	12.8	25.6	12.8	0.85
Step 10	25.6	51.2	25.6	0.95
Step 11	51.2	102.4	51.2	1.00
Step 12	102.4	204.8	102.4	1.00
Step 13	204.8	409.6	204.8	1.00
Step 14	409.6	819.2	409.6	1.00

Timothy Sullivan, 1993

## «Cave penicillin»

- Betydelig utfordring
  - Pasienter, pårørende
  - Leger
- Vi må sammen bli bedre i å håndtere problemstillingen
- Seksjon for klinisk spesialallergologi (SKS), Yrkesmedisinsk avdeling.
- Regionalt senter for astma, allergi og overfølsomhet (RAAO), Helse Vest

## Henvisninger for utredning av «Cave penicillin»

- Hva ønskes vurdert ?
  - påvise overfølsomhet mot definert penicillin ?
  - påvise toleranse for alternativt penicillin ?
  - prioritere dersom andre legemidler involvert
- Relasjon mellom administrasjon og reaksjon
  - tidsrelasjoner
  - reproducerbarhet
- Reaksjonsbilde
  - symptomer
  - tidsrelasjon til dosering
  - effekt av tiltak
- Generell legemiddel-anamnese
  - LM bruk
  - tidligere LMR
- Sykdomsanamnese
- Konsekvenser av at mistenkte penicillin ikke kan brukes