

Medical Myth

Ten percent of patients who are allergic to penicillin will have serious reactions if exposed to cephalosporins

Herbert et al 2010

Disclosure belangen spreker

(potentiële) Belangenverstrengeling

Geen / Zie hieronder

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven

Bedrijfsnamen

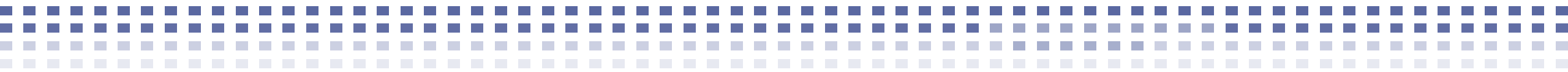
- Sponsoring of onderzoeksgeld
- Honorarium of andere (financiële) vergoeding
- Aandeelhouder
- Andere relatie, namelijk ...

-
-
-
-

Beta-lactam allergie

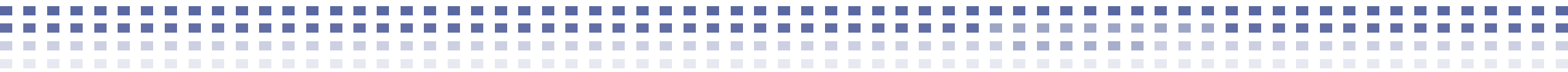
- Meest gerapporteerde geneesmiddelen allergie: 10-20% van de populatie
- Meest incorrecte gerapporteerde geneesmiddelen allergie
 - +/- 10% werkelijk allergisch
- Anafylaxie
 - Penicilline 0.01% tot 0.04%
 - Cefalosporine 0.0001% tot 0.1%
 - Carbapenem niet bekend, maar waarschijnlijk lager

Beta-lactam mijn favoriete antibiotica



- Krachtig bacteriocide!
- Smal- en breedspectrum
- 1^e keus antibioticum bij merendeel van de empirische behandeling

Gevolgen van niet beta-lactam behandeling

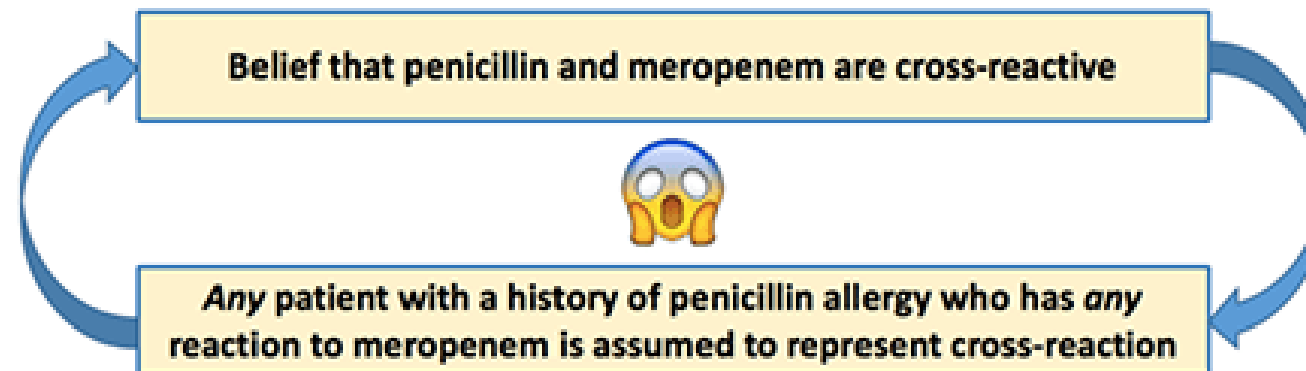


- Hogere in hospital mortaliteit
 - Langere opname duur
 - Meer heropnames
 - Mc Danel et al 2015; Blumenthal et al 2015; Blumenthal et al 2015
 - Bredere behandeling
 - Meer Clostridium infecties
 - Meer resistentie ontwikkeling (VRE en MRSA)
 - Macy et al 2014
 - Meer allergische medicijn reacties
 - MacFadden et al 2016
- 

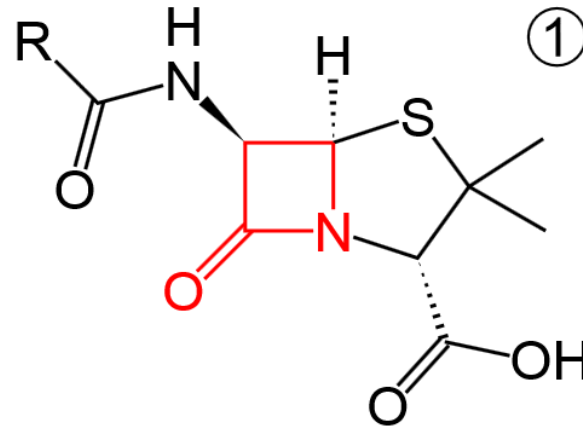
De mythe

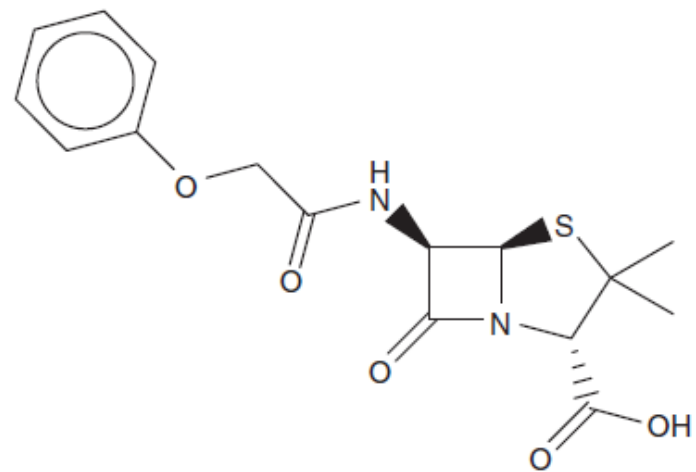
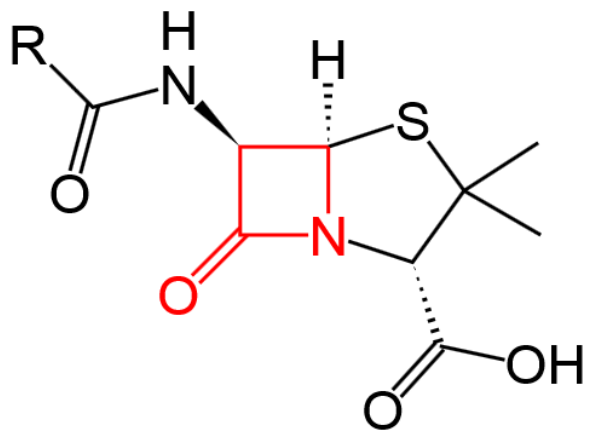
- Jaren 60/70 gerapporteerde kruisreactie 8 tot 18%
 - Tot midden jaren 80 waren cefalosporine verontreinigd met penicilline
- Eerste studies met carbapenems kruisreactie tot 50%

Circular logic perpetuates concept of penicillin-meropenem cross-reactivity

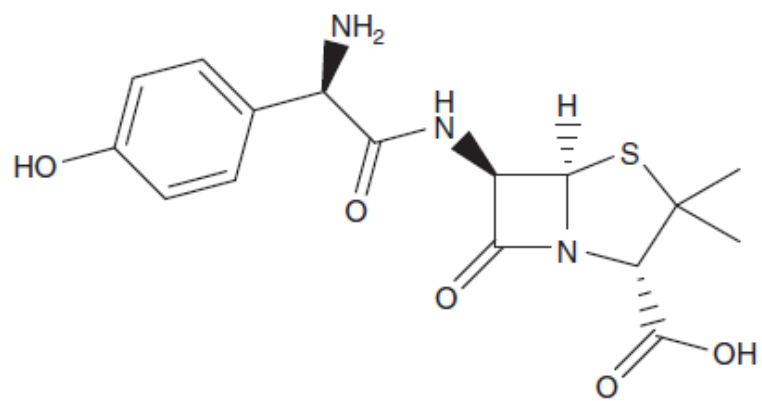


Penicilline

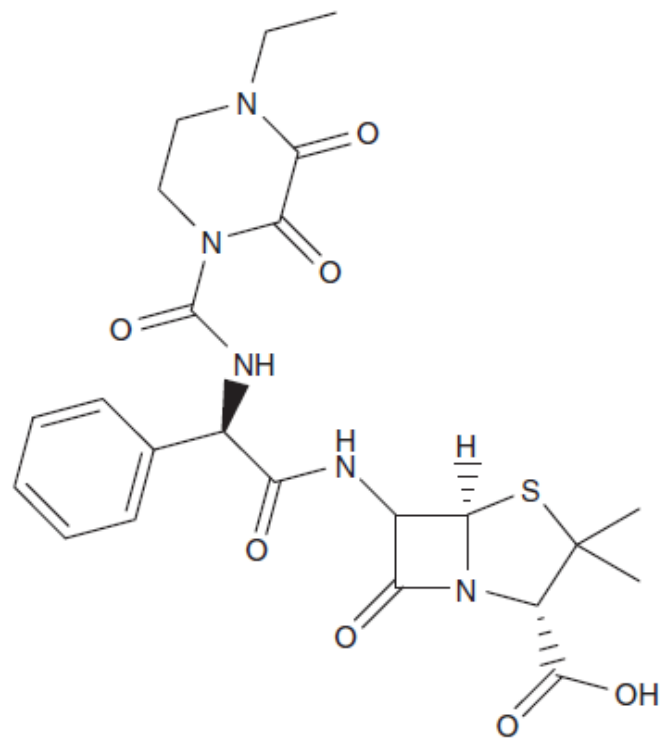




Penicillin V

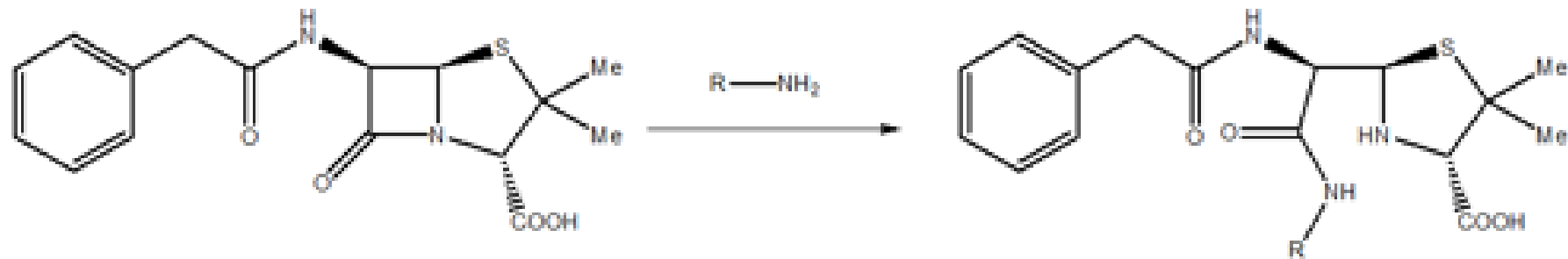


Amoxicillin



Piperacillin

Waar kun je allergisch voor zijn



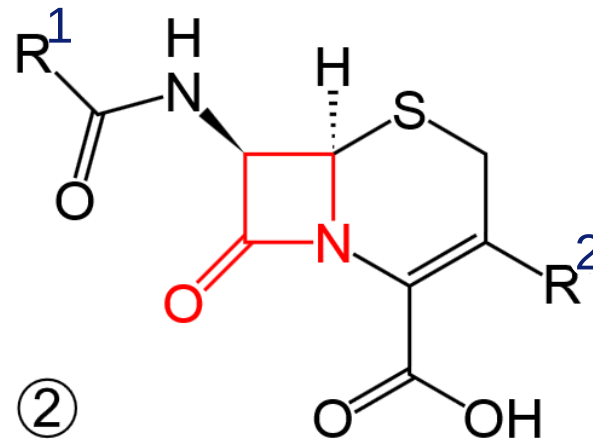
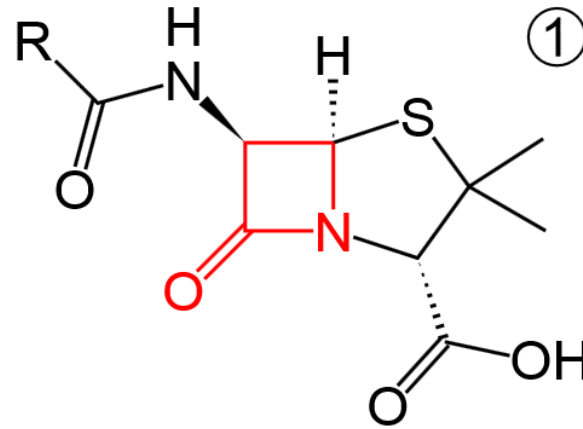
Penicillin G

Penicilloyl G amide

Major allergenic determinant

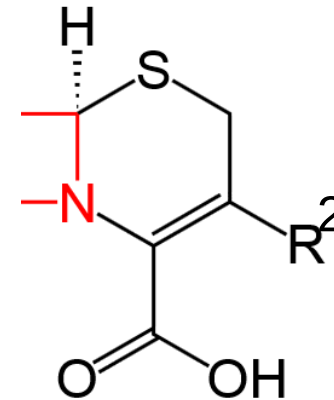
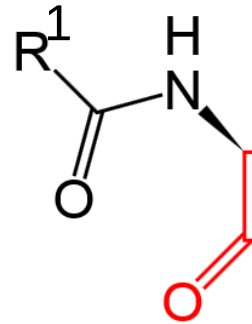
- Major determinant (Pre-Pen®) >90% van actieve metaboliet
- (Semi-) synthetische zijketen
- Minor determinant
 - Penilloate, penicilloate, native penicilline
- Bij huidtest 20-45% PPL positief
 - Torres et al. 2001 (Spanje)

Cefalosporine

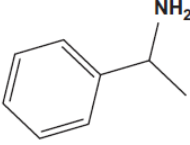
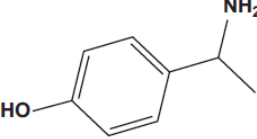
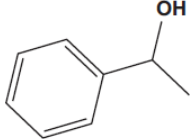
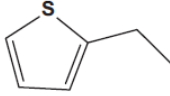
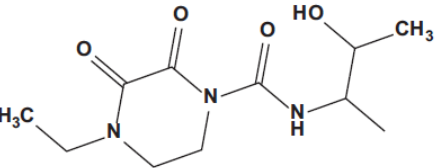
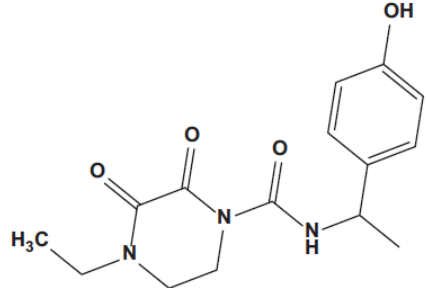


Waar ben je allergisch voor

- Cephalosporoyl is niet stabiel en breekt af tot dihydrothiazine ring



- Synthetische zijketen ($R1 > R2$)
- Beta-lactam ring overblijfselen

Cephalosporin	R ₁ Structure	Penicillin	
		Identical R ₁	Similar R ₁
Cephalexin Cephaloglycin Cefaclor Loracarbef		Ampicillin Pivampicillin*† Bacampicillin*‡ Talampicillin*†	Mezlocillin‡ Piperacillin Azlocillin‡
Cefadroxil Cefatrizine Cefprozil		Amoxicillin	Mezlocillin Piperacillin Azlocillin
Cefamandole Cefonicid			Ampicillin Amoxicillin Pivampicillin Bacampicillin Talampicillin
Cefoxitin Cephaloridine Cephalothin			Ticarcillin‡ Temocillin†
Cefbuperazone			Piperacillin
Cefoperazone§			Piperacillin

Side chain similarities Zagursky and Pichichero 2017

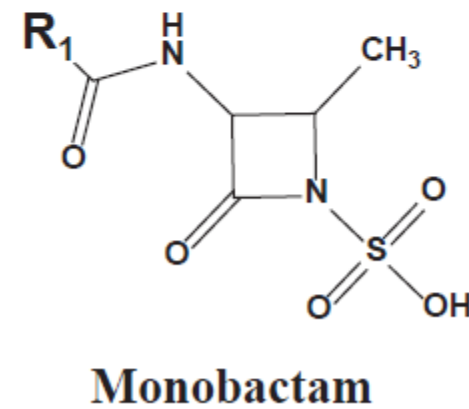
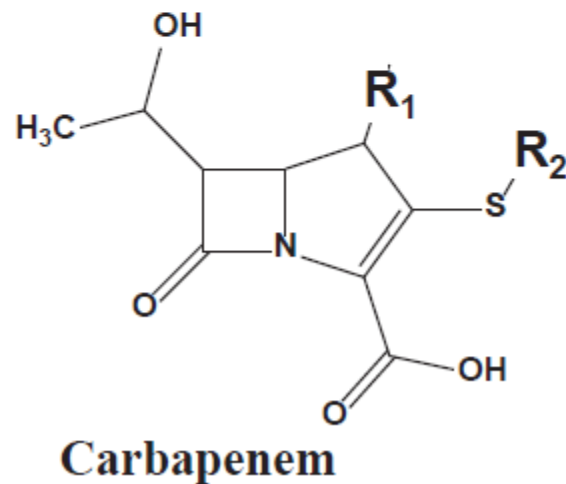
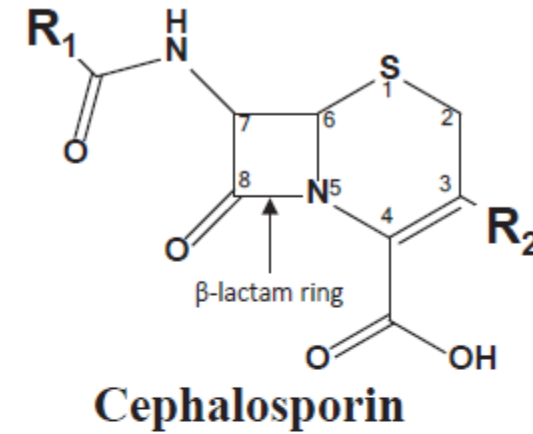
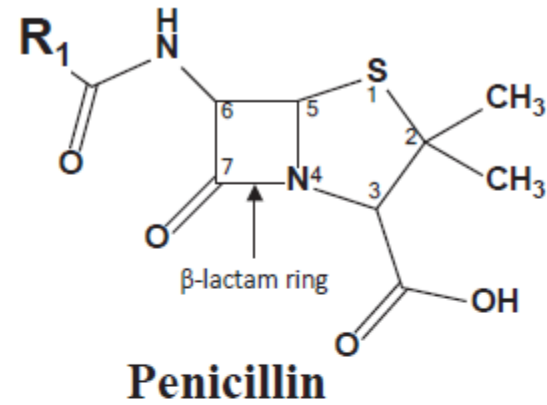
Erasmus MC

Zagursky

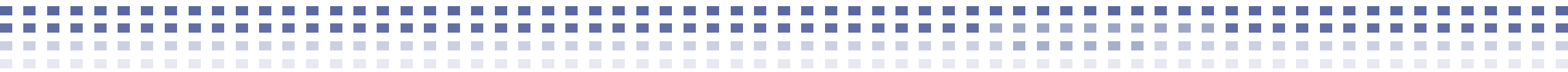
		Penicillins								1st					2nd					3rd								4th		5th		Mono						
		Nafcillin	Oxacillin	Dicloxacillin	Penicillin G / V	Piperacillin	Ampicillin	Amoxicillin	Cefadroxil	Cefatrizine	Cephalexin	Cefazolin	Ceftezole	Cephlothin	Cephapirin	Cefoxitin	Cefuroxime	Cefotetan	Cefprozil	Cefaclor	Cefonicid	Cefamandole	Cefoperazone	Ceftibuten	Cefdinir	Cefixime	Ceftriaxone	Cefditoren	Cefodizime	Cefotaxime	Cefpodoxime	Ceftazidime	Cefepime	Cefpirome	Ceftaroline fosami	Ceftolozane	Cefiderocol	Aztreonam
PCN	Nafcillin																																					
	Oxacillin			r1																																		
	Dicloxacillin		r1																																			
	Penicillin G / V					r1'	r1'	r1'	r1	r1	r1							r1	r1	r1	r1	r1'																
	Piperacillin				r1'		R1'	r1'	r1'	r1'	R1'							r1'	R1'	r1'	r1'	R1''																
	Ampicillin				r1'	R1'		r1'	r1	r1	R1							r1	R1	r1	r1	r1'																
	Amoxicillin				r1'	r1'	r1'		R1	R1	r1'							R1	r1	r1	r1	R1'																
1st	Cefadroxil				r1	r1	r1	R1		R1	r1							R1	r1	r1	r1	R1'																
	Cefatrizine				r1	r1'	r1	R1	R1		r1							R1	r1	r1	r1	R1'																
	Cephalexin				r1	R1'	R1	r1		r1								r1	R1	r1	r1	r1'																
	Cefazolin											R1r2																										
	Ceftezole											R1r2																										
	Cephlothin													R2	R1r2	r1'r2																						
	Cephapirin													R2		r2	r2																					
2nd	Cefoxitin												R1r2	r2		r1'R2																						
	Cefuroxime												r1'r2	r2		r1'R2																						
	Cefotetan																																					
	Cefprozil				r1	r1	r1	R1	R1	R1	r1								r1	r1	r1	R1'																
	Cefaclor				r1	R1'	R1	r1	r1	r1	R1								r1	r1	r1	r1'																
	Cefonicid				r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1								r2	r1	r1	R1r2	r1'r2															
	Cefamandole				r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1								R2	r1	r1	R1r2	r1'R2															
3rd	Cefoperazone				r1'	R1''	r1'	R1'	R1'	R1'	r1'							R2	R1'	r1'	r1'r2	r1'R2																
	Ceftibuten																																					
	Cefdinir																																					
	Cefixime																																					
	Ceftriaxone																																					
	Cefditoren																																					
	Cefodizime																																					
	Cefotaxime																																					
4th	Cefpodoxime																																					
	Ceftazidime																																					
	Cefepime																																					
	Cefpirome																																					
	Ceftaroline fosamil																																					
	Ceftolozane																																					
	Cefiderocol																																					
Mono	Aztreonam																																					

	Penicilline G/V	Amoxicilline	Piperacilline	Oxacilline	Cefazoline	Cefuroxim	Ceftriaxon	Cefotaxim	Ceftazidim	Aztreonam
Penicilline V/G		r1'	r1'							
Amoxicilline	r1'		r1'							
Piperacilline	r1'	r1'								
Oxacilline										
Cefazoline										
Cefuroxim							R1''	R1''r2		
Ceftriaxon						R1''		R1	R1'	R1'
Cefotaxim						R1''r2	R1		R1'	R1'
Ceftazidim							R1'	R1'		R1
Aztreonam							R1'	R1'	R1	

Carbapenem/Monobactam



Verwachting op basis van de theorie

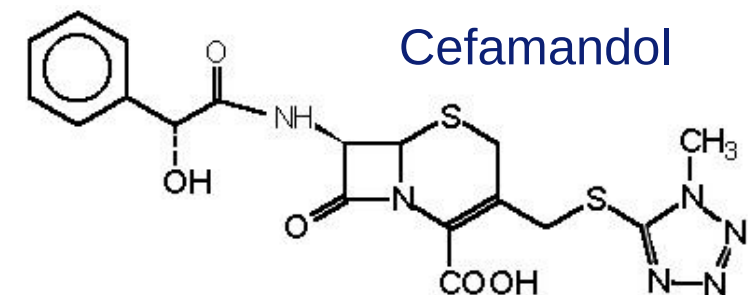
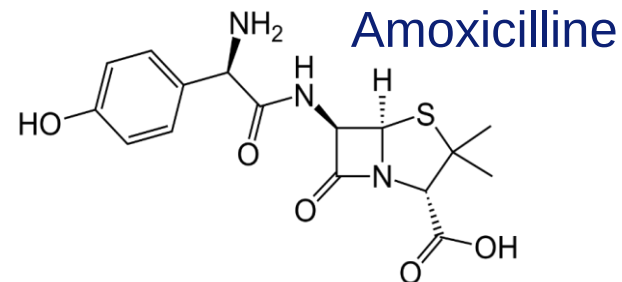
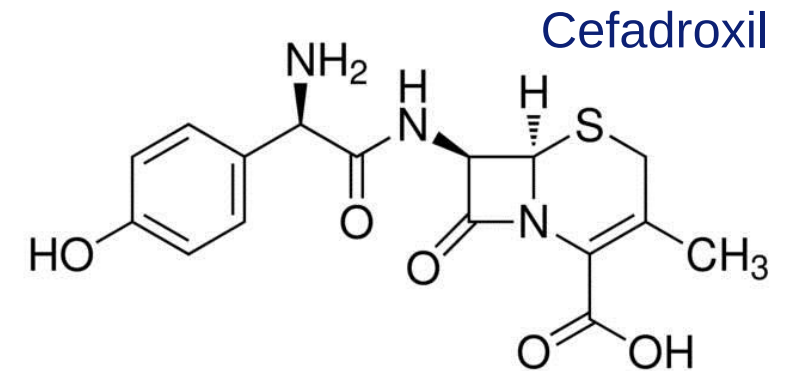


- Cefalosporine hebben geen stabiele 1^e metaboliet en de door ons gebruikte cefalosporine hebben een afwijkende zijketen.
 - Cefazoline, Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefotaxim en Ceftazidim
 - Carbapenems hebben wel een stabiele 1^e metaboliet, maar sterk afwijkende zijketens
 - Aztreonam heeft geen stabiele 1^e metaboliet, maar de zelfde zijketen als ceftazidim
- 

Penicilline allergisch → Cefalosporine gebruik?

Miranda et al 1996

- 21 patiënten met een amoxicilline allergie (BLAST of RAST positief)
- Cefadroxil provocatie
 - 8 positief (38%)
- Cefamandole provocatie
 - 0 positief

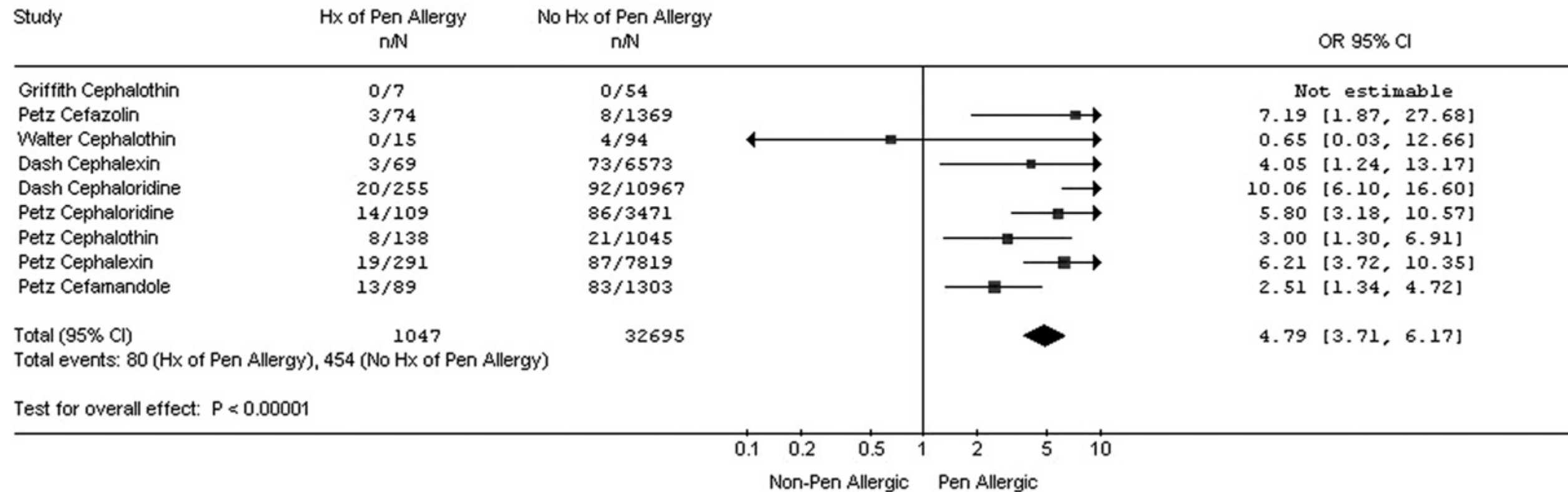


Novalbos 2001

- 41 patiënten met een penicilline allergie (huid of provocatie bewezen)
- 0 allergische reacties op huid en provocatie testen
 - cefazolin, cefuroxim en ceftriaxon

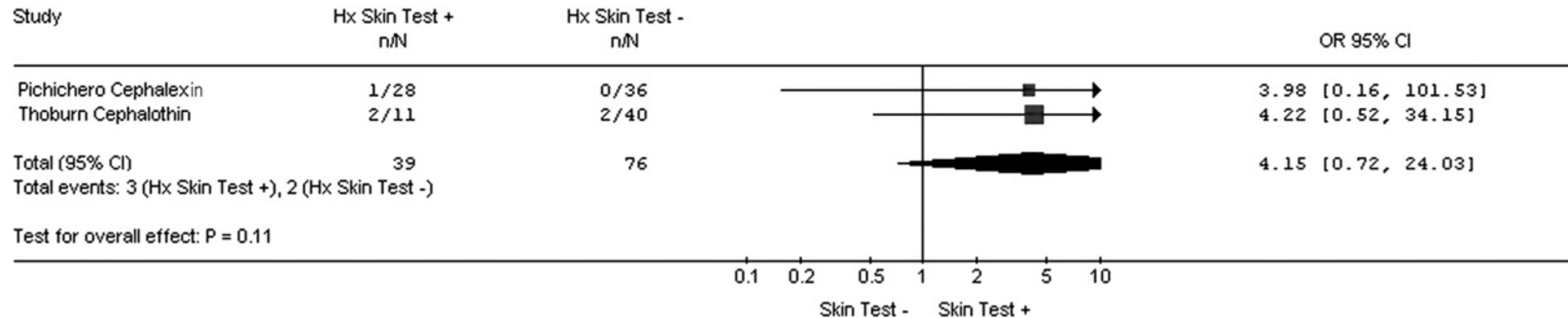
Pichichero en Casey 2007

Penicillin/Amoxicillin Allergy by History
All First Generation Cephalosporins and Cefamandole

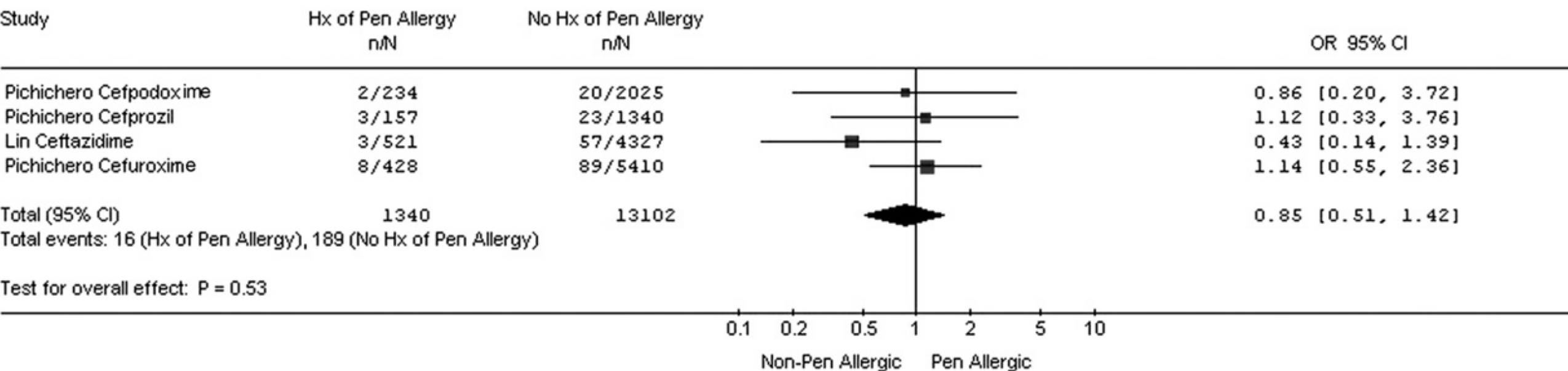


Pichichero en Casey 2007

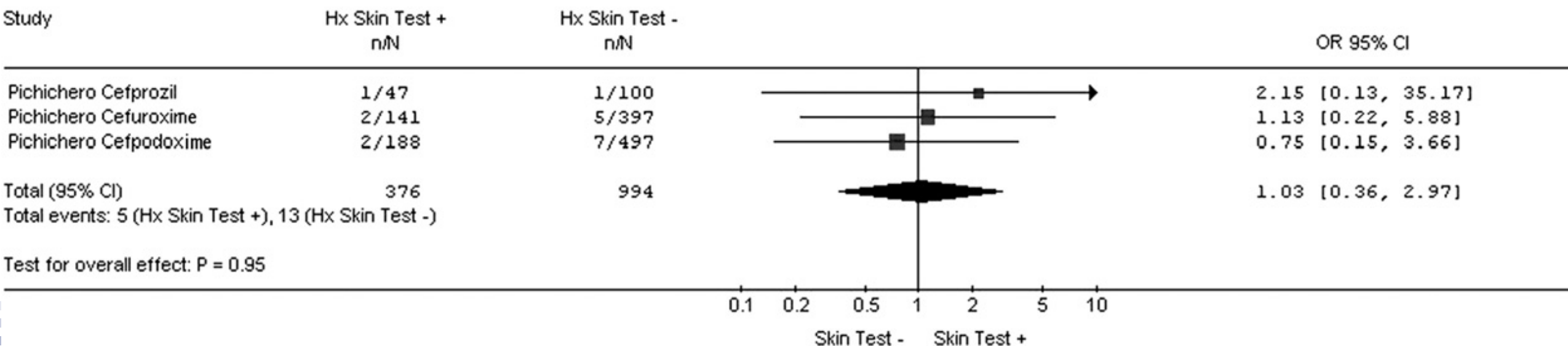
History of Penicillin/Amox Allergy & Skin Tested -First Generation
All First Generation Cephalosporin



Penicillin/Amoxicillin Allergy by History
All Second and Third Generation Cephalosporins

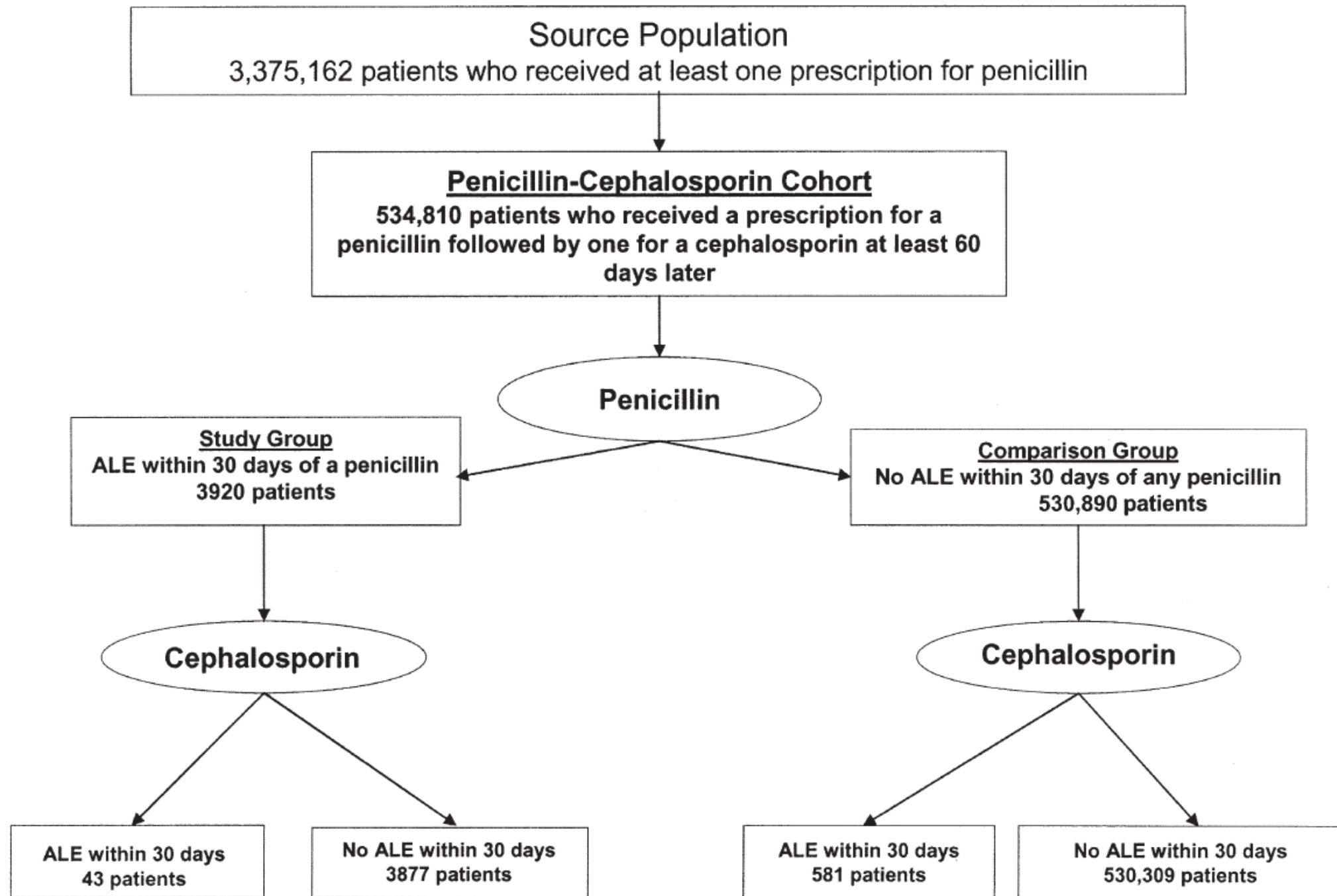


History of Penicillin/Amox Allergy & Skin Tested -Second and Third Generation
All Second and Third Generation Cephalosporins



Apter et al 2006

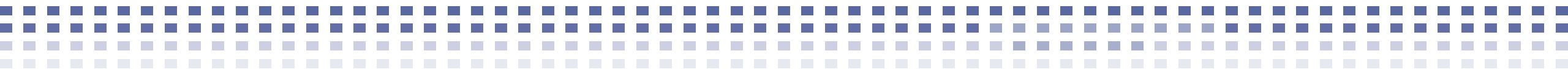
- Big data
 - United Kingdom General Practice Research Database
 - Alle patiënten die een recept voor penicilline kregen, gevolgd door een recept voor cefalosporine of sulfonamiden
 - Allergische events binnen 30 dagen na een recept



Apter et al 2006

- Unadjusted relative risk ratio voor allergie op een cefalosporine na penicilline allergie
 - 10.1 (confidence interval 7.4-13.8)
- Unadjusted relative risk ratio voor allergie op een sulfonamiden na penicilline allergie
 - 7.2 (confidence interval 3.8-13.5)
- Het absolute risico op anafylaxie tgv cefalosporine na eerdere allergie op penicilline was <0.001%.

Campagna et al 2012



- De kans op kruisreactie
 - Bij gerapporteerde penicilline allergie +/- 1%
 - Bij een bevestigde penicilline allergie +/- 2.5%
 - Bij een afwijkende zij-keten of ≥ 3 e generatie is de kans nihil
- 

Penicilline allergisch → Carbapenem gebruik?

Carbapenem

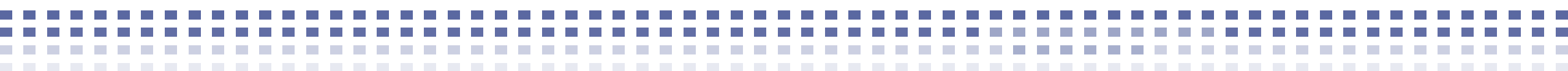
- Prospectieve studies in bewezen penicilline allergische patiënten
 - Atanaskovic-Markovic et al 2008
 - 108 patiënten waarvan 1 positieve huidreactie op Meropenem
 - 107 verdroegen provocatie
 - Romano et al 2007
 - 104 patiënten waarvan 1 positieve huidreactie op Meropenem
 - 103 verdroegen provocatie
 - Romano et al 2006
 - 112 patiënten waarvan 1 positieve huidreactie op Imipenem/Cilastatin
 - 110 verdroegen provocatie (1 geen deelname)

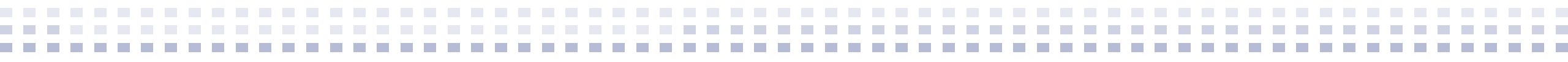
Kula et al. 2014

- Systematic review
- 838 patiënten met bewijs voor een IgE-gemedieerde reactie op penicilline
 - 36 (4.3%) hadden een vermoeden op een allergische reactie
 - 20 (2.4%) reacties beoordeeld als mogelijk IgE gemedieerde reactie
 - 1 (0.1%) beoordeeld als bewezen IgE gemedieerde reactie

Penicilline allergisch → Monobactam gebruik?

Aztreonam



- Reeds oudere studies laten geen aanwijzing zien voor kruisreactie
 - Vega et al 1991
 - 29 patiënten met bewezen penicilline allergie
 - 0 reacties op Aztreonam
 - Saxon et al 1984
 - 41 patiënten met bewezen penicilline allergie
 - 0 reacties op Aztreonam
- 

Cefalosporine allergie

Antunez et al 2006

- 21 patiënten met een cefalosporine allergie huid test bewezen
 - 2 (9.5%) huid test positief voor een penicilline
 - Cefuroxim -> Ampicilline
 - Ceftriaxon -> Amoxi/Benzylpeni
 - 12 (63.2%) alleen positief voor de culprit cefalosporine
 - 7 (36.8%) positief voor ≥ 1 andere cefalosporine
 - 1 positief voor cefalosporine met verschillende zijketens (Cefaclor/Cefuroxim)

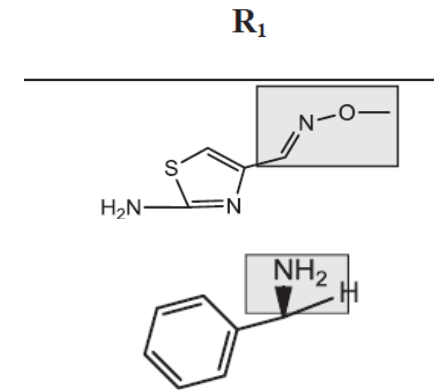
Romano et al 2000

- 30 patiënten met een cefalosporine allergie huidtest of RAST positief
 - 26 (86,6%) penicilline huidtest en RAST negatief
 - 15 (57,7%) alleen positief voor de culprit cefalosporine
 - 11 (42,3%) positief voor ≥ 1 andere cefalosporine

Romano et al 2015

- 102 patiënten
 - Groep A (methoxyimino); Ceftriaxon, Cefotaxim, Cefuroxim, Ceftazidim
 - Groep B (amino); Cefaclor, Cefalexine, Cefadroxil
 - Groep C; Cefazoline

- Alle 73 patiënten in groep A verdroegen cefaclor
- Alle 13 patiënten in groep B verdroegen cefuroxim en ceftriaxon
- Zowel groep A als B verdroegen cefazoline



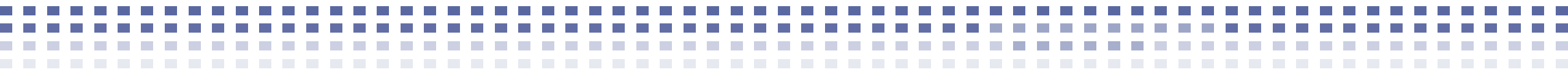
Romano et al 2010

- 98 Patiënten met bewezen cefalosporine allergie
- 1 patiënt met een positieve huidtest op Imipenem/Cilastatin en meropenem
- 1 patiënt met een positieve provocatie test op Imipenem/Cilastatin (milde eruptie)
- 3 patiënten met een positieve huidtest voor aztreonam
 - (Allergie Ceftazidime, Cefodizime en Cefamandole)

Concluderend

- Bij penicilline allergie
 - Kans op kruisreactie op cefalosporine met afwijkende zijketen is nihil
 - Kans op kruisreactie met carbapenems en aztreonam is nihil
- Bij cefalosporine allergie (beperkte data)
 - Kans op (kruis-)reactie met penicilline lijkt aanzienlijk
 - Kans op kruisreactie met andere cefalosporine lijkt aanzienlijk (in groep A)
 - Kans op kruisreactie met carbapenems lijkt beperkt
 - Kans op kruisreactie met aztreonam lijkt alleen aanwezig met ceftazidim
- Bij carbapenem en aztreonam allergie is een gebrek aan data

Type II, III en IV reacties

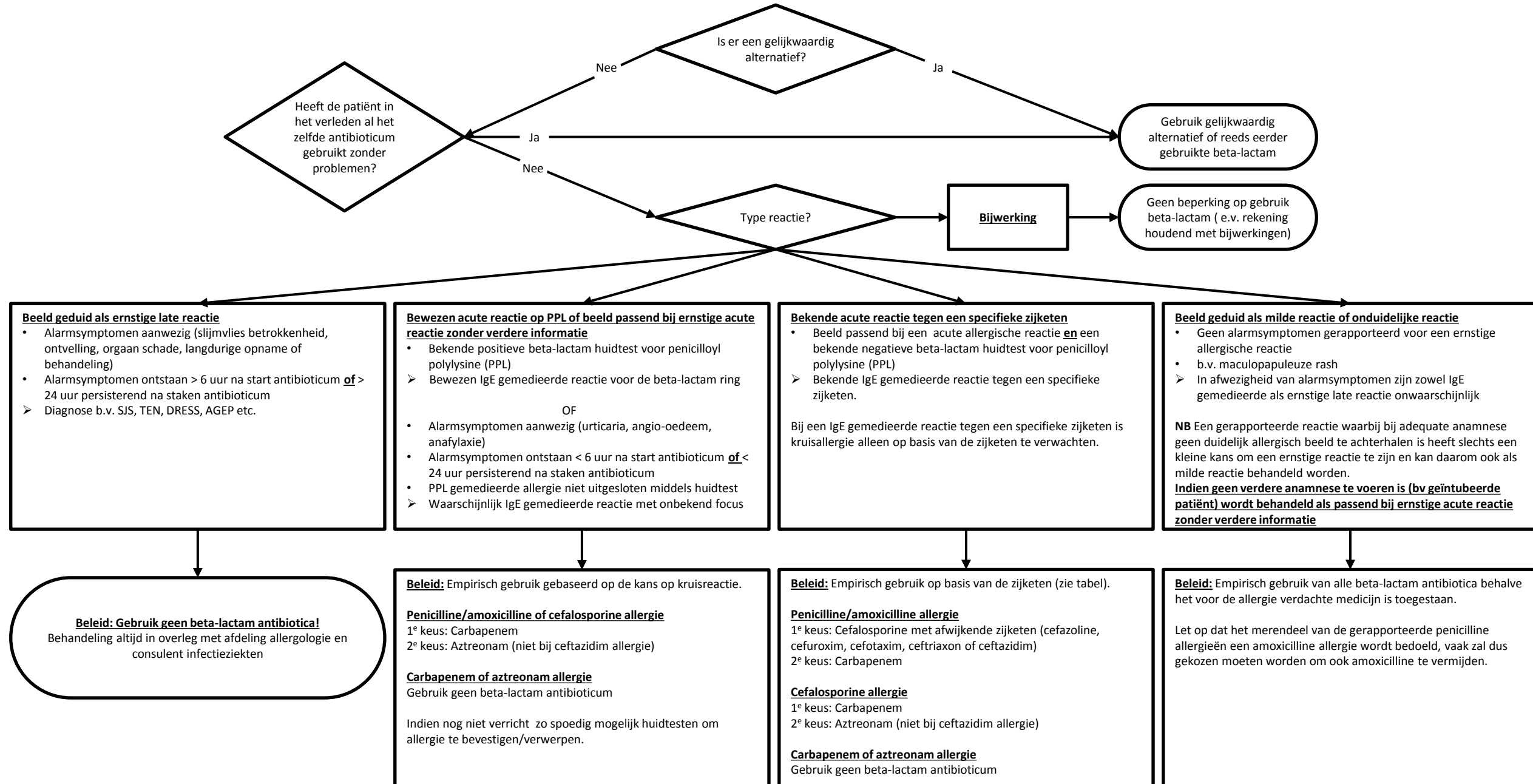


- Weinig data en wat er is betreft patiënten met een milde late reactie
 - Met name patiënten met maculopapuleuze rash
 - Reacties zijn vermoedelijk medicijn specifiek en dus zijn er waarschijnlijk geen kruisreacties
- 

Lin et al 2014

		Alternative Antibiotics Prescribed After SCAR, No.				
Type of Antibiotic, No.	Subgroup of SCARs (No.)	Quinolones, 12	Penicillins, 6	Cephalosporins, 8	Glycopeptides, 9	Carbapenems, 8
Penicillins, 14	SJS/TEN (10)	4 1 (H) ^b		2 ^a	2	1
	AGEP (2)	1			1	
	DRESS (2)	1				1
Cephalosporins, 12	SJS/TEN (5)	1	1 ^c		3	
	DRESS (5)	2	2 ^c 1(H) ^d			
	AGEP (2)	1	1 ^c			
Glycopeptides, 14	SJS/TEN (3)	1		1	1 ^e	
	DRESS (10)		1	4	1 ^e	4
	AGEP (1)			1		
Quinolones, 3	SJS/TEN (2)				1	1
	AGEP (1)					1

Patiënt met een indicatie voor beta-lactam antibiotica en een gerapporteerde beta-lactam allergie



Clinical Infectious Diseases

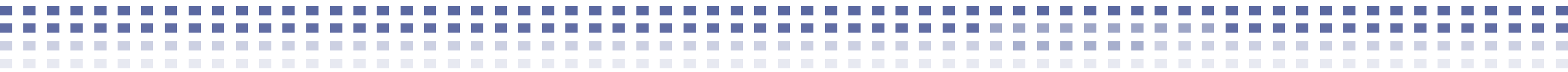
EDITORIAL COMMENTARY



Fortune Favors the Bold: Give a Beta-Lactam!

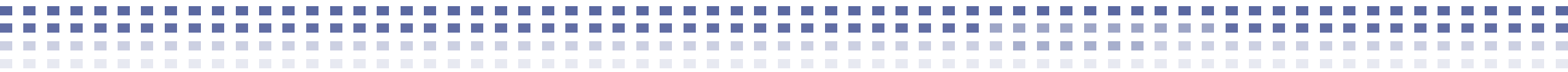
Kimberly G. Blumenthal^{1,2,3,6} and Erica S. Shenoy^{2,4,5,6}

Stellingen



- Een patiënt met een acute allergie op amoxicilline mag ongeacht de ernst van de reactie alle cefalosporine gebruiken (met een afwijkende zijketen)
 - Een patiënt met een acute allergie op cefalosporine mag ongeacht de ernst alle penicillines gebruiken (met een afwijkende zijketen)
- 

Stellingen 2



- Een patiënt met een milde / matig ernstige allergie op amoxicilline mag alle beta-lactam antibiotica gebruik behalve amoxicilline
 - Een patiënt met een late ernstige allergie op amoxicilline moet alle beta-lactam antibiotica vermijden
- 