

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V02200116

Udredning af penicillinallergi

Line Kring Tannert^{1, 2}, Holger Mosbech³, Janni Hjortlund⁴, Britta Hjerrild⁵, Lars Peter Nielsen^{6, 7} & Lene Heise Garvey^{3, 8}

1) Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, Odense Universitetshospital, 2) Odense Research Center for Anaphylaxis, Odense Universitetshospital 3) Allergisygdomme Klinik 1, Afdeling for Allergi, Hud- og Kønssygdomme, Herlev og Gentofte Hospital, 4) Lægerne Vesterbrogade, København, 5) Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital, 6) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 7) Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet 8) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

HOVEDBUDSKABER

Nye opdaterede retningslinjer for udredning af antibiotikaallergi, primært penicillinallergi, udkom i 2019 med nyt fokus på individuel risikovurdering af patienterne.

Alle patienter med cave-markering for penicillin vurderes ud fra de foreslåede visitationskriterier, og CAVE fjernes, hvis allergi med sikkerhed kan udelukkes.

Måling af specifikt immunglobulin E-niveau for penicilliner før henvisning af voksne anbefales nu kun ved straksreaktioner (< 2 timer efter tabletindtag) og ved urticaria uanset debuttidspunkt.

Man har mistanke om penicillinallergi hos omkring 10% af hospitalsindlagte patienter i Danmark, men det har vist sig, at allergi kan afkræftes hos 80-90% af dem efter relevant vurdering og udredning [1, 2]. Det er vigtigt at få identificeret de sande penicillinallergikere og frikendt resten, så flest muligt kan behandles med penicillin. Penicilliner er som oftest billigere, mere effektive og har færre bivirkninger end alternative antibiotika. Ved penicillinallergi benyttes bredspektrede antibiotika, som bidrager til øget resistensudvikling. I Norden er der et resistensmønster, der betyder, at vi fortsat kan bruge smalspektret penicillin, og denne status skulle gerne opretholdes.

Internationale rekommandationer for udredning af penicillinallergi er meget ressource- og tidskrævende [3-5], men der er i de seneste år publiceret en hel del om optimering af udredning af penicillinallergi, hvorfor det har været relevant at opdatere de danske udredningsprincipper. I sommeren 2019 udkom der nye retningslinjer for udredning af antibiotikaallergi, med særligt fokus på penicilliner, udarbejdet af en tværfaglig gruppe, der var nedsat af Dansk Selskab for Allergologi [6]. I denne artikel redegøres der for de nye udredningsprincipper, som er baseret på en individuel risikovurdering af patienterne, og som man kan påbegynde allerede ved første

kontakt med patienten.

REAKTIONER PÅ PENICILLINBEHANDLING

Reaktioner, som opstår under penicillinbehandling og tolkes som penicillinallergi, er mangeartede, og nogle er velkendte ikkeallergiske bivirkninger. Allergiske reaktioner omfatter primært type I-reaktion (den immunglobulin (Ig)E-medierede straksreaktion) eller type IV-reaktion (den T-cellemedierede senreaktion), der som oftest vil vise sig som henholdsvis urticaria eller makulopapuløst udslæt (Figur 1 og Figur 2).

FIGUR 1 / Urticaria



Gengivet med tilladelse fra patienten og Danderm.

Mange reaktioner kommer først flere dage inde i en penicillinkur og kan være milde og selvlimiterende. Kun få af de allergiske patienter reagerer med anafylaksi, hvor der hurtigt udvikles symptomer fra flere organsystemer som kan omfatte voldsom kløe, flushing, urticaria, angioødem, mavesmerter, diarré, opkastning, bronkospasmer og kredsløbspåvirkning [2]. Andre alvorlige evt. livstruende hudmanifestationer såsom toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnsons syndrom og akut generaliseret eksematøs pustulose er meget sjældent udløst af penicilliner.

Langt størstedelen af de allergiske reaktioner, der opstår i forbindelse med penicillinbehandling, er ikke livstruende, og de færreste involverer rent faktisk IgE, hvilket spiller en rolle for valg af diagnostik.

FIGUR 2 / Makulopapuløst udslæt



Gengivet med tilladelse fra patienten og Danderm.

HVEM SKAL HENVISES TIL UDREDNING?

De fleste udredninger ved mistanke om penicillinallergi begynder i almen praksis eller på et sygehus, hvor lægen skal vurdere reaktionens sværhedsgrad, og om allergi kan udelukkes. I

Figur 3 præsenteres visitationskriterier, som kan benyttes af læger i både almen praksis og sygehussektoren. Alle patienter, med cave-markering for penicillin bør vurderes ud fra disse kriterier, og patienterne rubriceres i tre grupper: 1) grøn - for patienter, hvor allergimistanke umiddelbart kan frafaldes, 2) gul - for patienter, hvor allergi ikke kan udelukkes, og 3) rød - for patienter, hvor allergimistanke er stor. Patienter i gul og rød gruppe bør henvises til allergiudredning på en specialafdeling.

FIGUR 3 / Visitationskriterier ved mistanke om penicillinallergi i henhold til Dansk Selskab for Allergologi (DSA). Måling af specifikt immunglobulin E-niveau foretages nu kun hos voksne, hvor man har mistanke om straksreaktion (rød gruppe) og hos alle børn (se tekst). Bringes med tilladelse fra DSA.

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>Henvisning 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 kvæder), kløe, angioødem (hævelser), hæshed, stridor, dyspnø, bronkospasme, blodtryksfald, besvimelse.</i> moderate makulopapuløse udslæt (senreaktion) Varighed af udslæt > 1 uge Steroidkrævende <p>Henvisning til vurdering på hudafdeling</p> <ul style="list-style-type: none"> Potentielt livstruende systemisk påvirkning/hudmanifestationer <i>Hudafskalling, blæredannelse, slimhindeinvolvering, 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 anamnestic sikkerhed Patienter som ikke ønsker udredning 	<p>Henvisning til udredning på allergiafdeling/børneafdeling: Symptomdebut efter > 2 timer/dage</p> <p>Potentielt livstruende symptomer udelukket</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamnese usikker/ufuldstændig Lokaliserede symptomer Har tålt andre penicilliner Milde makulopapuløse udslæt: Debut af udslæt > 2 timer efter dosis Varighed af udslæt < 1 uge Ikke steroidkrævende Ikke adrenalinkrævende <ul style="list-style-type: none"> ikke-allergisk bivirkning, men patient utryk 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>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> <p>Patienten kan behandles med det aktuelle antibiotikum ved behov og efter grundig information af patienten</p> <p style="text-align: right;">DSA arbejdsgruppe 280519</p>

Hvis allergi kan udelukkes ud fra anamnesen (grøn gruppe), kan og bør cave-markeringen slettes uden yderligere udredning. Det samme gælder for oprettelse af cave-markering, som *ikke* skal foretages, hvis patienten opfylder kriterierne i grøn gruppe. For at kunne kategoriseres som grøn, skal det med sikkerhed udelukkes, at patienten har haft hudsymptomer eller livstruende og/eller indlæggelseskrævende symptomer. Der vil typisk være tale om ikkeallergiske bivirkninger såsom diarré, mavesmerter, kvalme og opkastning eller mere diffuse symptomer. Symptomerne kan også være startet før behandling med penicillin, eller samme penicillin kan være benyttet efterfølgende uden reaktion. Her kan man slå op under udleverede recepter i Fælles Medicinkort

og undersøge, om penicillinet har været ordineret og afhentet efter den givne reaktion. Hvis patienten bekræfter at have taget og tålt behandlingen, kan allergi afkræftes. Det samme gælder, hvis allergimistanken alene bygger på en reaktion hos et familiemedlem, da penicillinallergi ikke er arvelig. Patienter, der opfylder grønne kriterier, kan behandles med penicilliner efter at være blevet grundigt informeret om baggrunden for, at allergimistanken frafaldes.

Hvis allergi ikke kan udelukkes (gul og rød gruppe), bør patienten henvises til en specialafdeling mhp. videreudredning. Henvisningen skal omfatte oplysninger om mistænkt lægemiddel, symptomernes karakter, sværhedsgrad og varighed, tidsinterval mellem behandlingsstart og symptomdebut samt evt. symptombehandling.

Hos voksne, hvor man har mistanke om anafylaksi eller anden straksreaktion, defineret ved symptomdebut < 2 timer efter indtagelse af en vilkårlig tablet i kuren, eller ved urticaria uanset debuttidspunkt, bør den henvisende læge bestille måling af specifikt IgE-niveau for penicillin G, penicillin V, ampicillin og amoxicillin og medsende svar ved henvisning til en specialafdeling. Prøver til specifik IgE-analyse skal helst tages 1-6 måneder efter reaktionen, da antistofniveauet falder over tid [7]. Hvis der kan påvises forhøjet specifikt IgE for ét penicillin, uanset om det er det samme som det mistænkte præparat, skal cave-markering for penicillin opretholdes, og yderligere udredning er ikke indiceret. I tvivlstilfælde, eller hvis der er specielle behov, kan sådanne patienter dog henvises til vurdering for mulige krydsreaktioner og alternative behandlingsmuligheder.

Ved senreaktioner, defineret ved debut > 2 timer efter indtagelse af en vilkårlig tablet, hvor der ikke har været tale om urticaria, er en IgE-medieret mekanisme mindre sandsynlig, og blodprøvetagning for bestemmelse af specifikt IgE-niveau udelades før henvisning hos voksne. Dansk Pædiatrisk Selskab anbefaler, at der måles IgE-niveau for penicilliner hos alle børn, uanset reaktionens karakter og sværhedsgrad.

Ved svære livstruende reaktioner med knoglemarvs-, lever- og/eller nyrepåvirkning eller alvorlige hudreaktioner såsom Stevens Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse, hvor man har mistanke om sammenhæng med penicillinbehandling, bør patienten betragtes som penicillinallergiker, og yderligere udredning er i de fleste tilfælde ikke indiceret eller mulig. Henvisning til rådgivning på en specialafdeling om mulige krydsreaktioner og alternative behandlingsmuligheder kan dog være relevant.

UDREDNING PÅ SPECIALAFDELING

For at optimere de diagnostiske procedurer og patientforløb foretages der først en vurdering af risikoen for allergi og sværhedsgraden af denne. Denne risikovurdering danner basis for udredningsalgoritmerne i den nye vejledning [6].

Ved udredning er der mulighed for at måle specifikt IgE-niveau for penicillin V (phenoxymethylpenicillin), penicillin G (benzylpenicillin), amoxicillin, ampicillin og penicillin

minor determinants. Desuden kan der udføres hudtest (priktest og intrakutantest) med de penicilliner, der er tilgængelige til parenteral administration. Endelig kan der provokeres med det mistænkte penicillinpræparat eller et andet, hvis krydsreaktion skal udelukkes for et behandlingsmæssigt alternativ.

Sensitiviteten og specificiteten af hudtest og måling af specifikt IgE-niveau er ikke tilstrækkeligt gode til, at man kan af- eller bekræfte penicillinallergidiagnosen på baggrund af disse undersøgelser alene [8]. Det vigtigste redskab i udredningen er derfor provokation, hvor patienten eksponeres for det mistænkte penicillin ad samme administrationsvej som ved den primære reaktion. I tidligere internationale retningslinjer blev provokation kun anbefalet, hvis der forelå en negativ hudtest og/eller specifikt IgE-niveau [3, 4]. I flere nyere undersøgelser fra udlandet er det dog rapporteret, at det er sikkert at foretage provokation hos patienter med lav risiko for udvikling af anafylaksi uden forudgående hudtest eller måling af specifikt IgE-niveau [9-13]. Det betyder, at udredningen kan foregå hurtigere og mere effektivt for den enkelte patient. Provokation skal dog altid foregå et sted, hvor man har det rette akutberedskab og er vant til at håndtere anafylaktiske reaktioner.

I forbindelse med udredning risikovurderes patienterne og klassificeres som havende enten lav eller høj risiko for anafylaksi. Ved lav risiko vil patienten have haft en mild reaktion i huden, og der har ikke været systemisk påvirkning eller behov for indlæggelse eller behandling med adrenalin. Hvis patienten har haft en senreaktion i huden med langvarigt udslæt (> 1 uge) og/eller behov for behandling med steroid, topikalt eller peroralt, anbefales det at foretage en intrakutantest med sen aflæsning før provokation. Er der tale om voksne patienter, som har haft en reaktion i barndommen, kan oplysningerne være sparsomme, men disse patienter kan betragtes som værende i lav risiko, hvis det kan udelukkes, at der har været livstruende eller på anden måde alvorlige symptomer.

For voksne patienter, der har lav risiko for udvikling af anafylaksi under en penicillinprovokation, omfatter udredning en fuld terapeutisk dosis af det mistænkte lægemiddel og efterfølgende observation i klinikken i to timer for evt. udvikling af reaktion. Dansk Pædiatrisk Selskab anbefaler titreret provokation i 2-3 trin hos alle børn.

Hvis patienten vurderes at have høj risiko for udvikling af anafylaksi, skal der først foretages hudtest og/eller måles specifikt IgE-niveau. Kun hvis disse er negative, foretages der provokation, som i dette tilfælde anbefales udført titreret.

Patienter med svær komorbiditet i lunger/kredsløb bør også udredes forsigtigt, selvom den primære reaktion ikke skønnes at have været svær i henhold til kriterierne.

Når en fuld dosis penicillin tåles i forbindelse med provokationen, sendes patienten hjem til fortsat provokation med penicillin i terapeutisk dosering i 3-7 dage. Det har vist sig, at en del penicillinreaktioner først forekommer efter flere dages behandling og derfor overses, hvis der kun provokeres med en enkelt dosis [1, 2, 14].

KRYDSREAKTIVITET

Ved allergi over for et penicillin kan der være risiko for at udløse en allergisk reaktion over for et andet strukturelt beslægtet antibiotikum.

Inden for gruppen af penicilliner anses krydsreaktiviteten for at være fuldstændig, indtil det modsatte er bevist, og det samme gør sig gældende inden for gruppen af cefalosporiner [15].

Penicilliner, cefalosporiner, monobactamer og carbapenemer er strukturelt beslægtede og betegnes samlet som betalaktamantibiotika, idet de alle har en central betalaktamring.

Traditionelt har der derfor været mistanke om en relativt stor risiko for krydsreaktivitet inden for denne gruppe. Krydsreaktiviteten mellem de forskellige grupper beror imidlertid primært på sidekædesimilaritet og ikke på selve betalaktamringen [16, 17].

Det har vist sig, at sidekædekrydsreaktivitet kun gør sig gældende mellem

førstegenerationscefalosporinpræparater (i Danmark bruges kun cefalexin) og penicilliner, specielt amoxicillin/ampicillin, da de har ens, eller næsten ens, aminosidekædestruktur. Senere generationer af cefalosporiner, inkl. f.eks. cefuroxim og ceftriaxon, udviser yderst sjældent/aldrig krydsreaktivitet med penicilliner [18-21]. I **Figur 4** illustreres de strukturelle fællesskaber for betalaktamantibiotika, der er markedsført i Danmark. De nyere betalaktamantibiotika, carbapenemer og aztreonam, giver yderst sjældent/aldrig krydsreaktioner ved penicillinallergi [22, 23].

FIGUR 4 / Strukturelt fællesskab mellem penicilliner, cefalosporiner og monobactam, der er tilgængelige i Danmark. Modifieret fra [16, 17, 21]. Risikoen for krydsreaktivitet imellem penicilliner og cefalosporiner beror primært på strukturelt fællesskab på sidekædeniveau, hvilket her er illustreret ved hhv. orange og gule felter, hvor der er øget risiko for krydsreaktion. Hvide felter betyder, at der ikke er sidekædefællesskab, og risikoen for krydsreaktion derfor er meget lille. Der ses stor krydsreaktivitet inden for gruppen af penicilliner og gruppen af cefalosporiner. Til gengæld ses der sparsom krydsreaktivitet imellem penicilliner og cefalosporiner, som er begrænset til førstegenerationscefalosporinet cefalexin.

	Penicillin G	Penicillin V	Ampicillin	Pivampicillin	Amoxicillin	Didoxacillin/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								
Didoxacillin																			

tolerate penicillin after evaluation. New Danish guidelines suggest criteria for evaluation of patients based on risk stratification according to the severity of the index reaction. The allergy label can be removed immediately, if allergy can be ruled out using the criteria presented in this review, but all other patients should be referred for evaluation in a specialist allergy department. Specific IgE measurement should only be done in adult patients with an immediate reaction (onset <2 h after intake of a tablet) or urticaria.

LITTERATUR

1. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS et al. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy* 2013;68:1057-64.
2. Fransson S, Mosbech H, Kappel M et al. The importance of prolonged provocation in drug allergy - results from a Danish allergy clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1394-401.
3. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
4. Blanca M, Romano A, Torres MJ et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-93.
5. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper. *Allergy* 21. nov 2019 (e-pub ahead of print).
6. Garvey LH, Tannert LK, Hjortlund J et al. Retningslinjer for udredning af antibiotikaallergi med særligt fokus på penicilliner. 2019. <http://danskallergi.dk/wp-content/uploads/DSA-Retningslinjer-for-udredning-antibiotika-allergi-final-23.06.2019.pdf> (24. maj 2020).
7. Hjortlund J, Mortz CG, Stage TB et al. Positive serum specific IgE has a short half-life in patients with penicillin allergy and reversal does not always indicate tolerance. *Clin Transl Allergy* 2014;4:34.
8. Tannert LK, Mortz CG, Skov PS et al. Positive skin test or specific IgE to penicillin does not reliably predict penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:676-83.
9. Aberer W, Macy E. Moving toward optimizing testing for penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:684-5.
10. Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafir K et al. Oral challenge without skin testing safely excludes clinically significant delayed-onset penicillin hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:669-75.
11. Tucker MH, Lomas CM, Ramchandrar N et al. Amoxicillin challenge without penicillin skin testing in evaluation of penicillin allergy in a cohort of marine recruits. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:813-5.
12. Vezir E, Dibek Misirlioglu E, Civelek E et al. Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:50-4.
13. Moral L, Caubet JC. Oral challenge without skin tests in children with non-severe beta-lactam hypersensitivity: time to change the paradigm? *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:724-7.
14. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS et al. One-week oral challenge with penicillin in diagnosis of penicillin allergy. *Acta Derm Venereol* 2012;92:307-12.
15. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF et al. Cross-reactivity among beta-lactams. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:24.
16. Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML et al. The 3 Cs of antibiotic allergy-classification, cross-reactivity, and collaboration. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1532-42.

17. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:72-81.
18. Caimmi S, Galera C, Bousquet-Rouanet L et al. Safety of cefuroxime as an alternative in patients with a proven hypersensitivity to penicillins: a DAHD cohort survey. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:53-60.
19. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E et al. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;42:612-20.
20. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:340-7.
21. Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:131-42.
22. Terico AT, Gallagher JC. Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity. *J Pharm Pract* 2014;27:530-44.
23. Patriarca G, Schiavino D, Lombardo C et al. Tolerability of aztreonam in patients with IgE-mediated hypersensitivity to beta-lactams. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:375-9.