

Retningslinier for udredning for penicillinallergi.

Rapport fra arbejdsgruppe* nedsat af Allerginetværket, et arbejdsforum med repræsentanter for videnskabelige selskaber med relation til allergologi.

*arbejdsgruppens medlemmer: Holger Mosbech (formand), Carsten Bindselev-Jensen, Per Grinsted, Susanne Halken, Lars Hansen, Lars Peter Nielsen, Peter Plaschke og Frederik Zeuthen

2006

Indhold:

1. Forord
2. Baggrund
3. Kemi
4. Symptomer
5. Mekanismer
6. Udredningsprincipper
7. Undersøgelser
8. Krydsreaktioner
9. Behandling
10. Desensibilisering
11. Uafklarede områder
12. Organisatoriske forhold
13. Oversigt
14. Referencer

Bilag 1 Udredningsprogram (forslag)

Skema A

Skema B

Skema C

Skema D

Bilag 2 Anamneseskema (eksempel)

Bilag 3 Koncentrationer til hudtest

Bilag 4 Retningslinier for provokation (eksempel)

Bilag 5 Test- og provokationsskema (eksempel)

1. Forord

Allerginetværket blev dannet i 2003 efter nedlægelsen af medicinsk allergologi som selvstændigt speciale. Det er et arbejdsforum med repræsentanter fra specialer, der tager sig af allergiske patienter. Blandt de vigtigste opgaver for Allerginetværket er sikring og koordinering af uddannelsesmæssige aktiviteter i og udenfor speciallægeuddannelserne samt tilvejebringelse af retningslinier for allergologiske procedurer og behandlinger.

Denne rapport er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Allerginetværket. Penicillinallergi er et område med relevans for mange lægelige specialer og det har afspejlet sig i arbejdsgruppens sammensætning. Gruppen rummer specialister i medicinsk allergologi, almen medicin, dermatologi, pædiatri, lungemedicin og klinisk farmakologi.

Arbejdsgruppen har forsøgt at udarbejde et praktisk arbejdsredskab. Der findes ingen veldokumenterede standardiserede opskrifter, der dækker hele området. Rapportens bilag må derfor opfattes som forslag, baseret på eksisterende litteratur og tidligere beskrevne/anvendte metoder, som har vist sig praktiske og sikre.

2. Baggrund

Lægemedeloverfølsomhed er hyppigt forekommende. Reaktionen på antibiotika og ikke mindst penicilliner dominerer i antal, formentlig primært pga deres udbredte og gentagne anvendelse. For penicilliner er rapporteret kumulerede prævalenser på op til 10 % alt efter population og undersøgelsesteknik (1,2), men i selekterede materialer i Danmark har mistanken om overfølsomhedsreaktioner kunnet afkræftes hos mere end 85 % (2,3).

De kliniske reaktioner, der ses efter behandling med penicilliner, adskiller sig ikke fra, hvad der kan udløses af andre medikamenter, men fordi der har været mere fokus på penicillinreaktioner, er vor viden på dette område større og de diagnostiske hjælpemidler bedre. Den aktuelle rapport beskæftiger sig med penicilliner og penicillinderivater, men en del af de retningslinier, som opstilles, vil imidlertid kunne benyttes, når der skal undersøges for allergi for andre medikamenter. En europæisk arbejdsgruppe udarbejder løbende retningslinier for udredning af medicinallergi og principperne heri er indarbejdet i rapporten (4,5,6). Retningslinierne har dog måttet modificeres efter at præparater til hudtest ikke længere er kommercielt tilgængelige i Danmark (7).

3. Kemi

Penicilliner består af en betalaktamring med sidekæder. Disse sidekæder bestemmer præparatets egenskaber fx penicillinasestabilitet eller modstandsdygtighed for mavesyre. Der sker en vis metabolisering i leveren. Både penicilliner og metaboliseringsprodukter er små molekyler, der i vekslende grad bindes til proteiner og derved får en størrelse, så de kan fungere som allergener. Ved penicillinallergi kan der dannes IgE rettet både mod dele af den centrale ringstruktur og mod (dele af) sidekæderne eller metaboliseringsprodukterne. Det betyder at nogle patienter reagerer mod alle typer penicillin (og andre betalaktamantibiotika), mens andre kun har reaktioner mod et eller få stoffer (se **7. Krydsreaktioner**).

4. Symptomer

Det er vigtigt at skelne mellem almindelige - oftest gastrointestinale – bivirkninger og allergiske reaktioner. Førstnævnte bør ikke medføre udredning for penicillinallergi.

4.1. Hud

Hudreaktionerne kan være generaliserede eller lokaliserede (for eksempel fixed drug eruption). De fleste penicillinreaktioner involverer udelukkende huden og er ufarlige. Dette gælder maculo-papuløse (morbilliforme) exanthermer, som er langt de hyppigste, samt de lokaliserede reaktioner og isoleret urticaria (og angioødem). De alvorlige reaktioner med involvering af andre organer er langt sjældnere. Det drejer sig om manifestationer som Toksisk Epidermal Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnsons Syndrom (SJS) og Erythema Multiforme Major (EMM), Akut Generaliseret Eksematøs Pustulose (AGEP), leukocytoklastisk vasculitis og Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS).

De maculo-papuløse reaktioner giver få symptomer – oftest ingen eller kun beskeden hudkløe. De kan debutere flere dage efter en afsluttet penicillinbehandling, typisk med bredspektrede præparater. Urticaria kan pga. kløen være voldsomt generende, men det største problem er en evt. samtidig anafylaktisk reaktion eller faren for en sådan alvorligere reaktion ved fremtidige behandlinger. De alvorlige reaktioner er ofte ledsaget af andre organinvolveringer, enten primært som følge af direkte organpåvirkning eller sekundært på grund af for eksempel elektrolytderangement eller sekundær infektion. Prognosen her er undertiden dårlig. I en del af de alvorlige reaktioner indgår vesiculære/bulløse og exfoliative hudmanifestationer.

4.2. Anafylaksi

Ved det anafylaktiske shock sker der en akut frigivelse af histamin og andre vasoaktive og proinflammatoriske substanser. Der kommer vasodilatation med blodtryksfald, hudrødme, urticaria og bronkospasme. Kløe er ofte det første symptom.

4.3. Andet

Drug feber som eneste symptom svinder sædvanligvis inden for 1 – 2 døgn efter seponering. Symptomet kan recidivere næste gang, der gives penicillin, men risikoen for mere alvorlige reaktioner er så lille, at et nyt behandlingsforsøg sædvanligvis ikke vil være kontraindiceret.

Immunkomplekser inducerer inflammation og aktiverer komplement. Det kan ske i hud, muskler, led, kar, nyrer etc.

5. Mekanismer

Symptomer	Immunologi
Anafylaksi	IgE
Urticaria (og angioødem)	IgE
Exanthermer Maculo-papuløse Bulløse / exfoliative	T-celler (?) T-celler (?)
Feber	Cytokiner?
Immunkompleks-reaktioner (udslet + feber + led- og muskelsmerter + lymfadenit + nefropati + vasculitis etc.)	IgG og IgM
Cytopeni	IgG og IgM
For mange af de alvorligste reaktioner er mekanismerne ukendte	

Forud bestående lidelser som hjerte-karsygdomme eller obstruktive lungesygdomme kan give svære allergiske reaktioner som anafylaksi et alvorligere forløb. Tilsvarende kan beta-blokerende midler besværliggøre behandling af anafylaktiske reaktioner.

6. Udredningsprincipper

Ved mistanke om penicillinoverfølsomhed bør der sædvanligvis udredes nærmere (Bilag 1). Det gælder i særlig grad hos personer med hyppige infektioner eller lidelser, der disponerer til infektioner, andre medikamentelle allergier eller rejser i områder, hvor der ikke kan forventes adgang til et større spektrum af antibiotika.

Hvis det mistænkte penicillinpræparat er kendt, undersøges for sensibilisering heroverfor ved måling af specifikt IgE (og evt. hudtest). Er præparatet ukendt, undersøges for et bredt spektrum af mulige præparater. Lykkes det ikke at påvise sensibilisering, kan årsagen være at patienten ikke er overfølsom, at mekanismen ikke involverer IgE eller, at sensibiliseringen er rette mod en metabolit. For at få afklaret dette, kan provokation komme på tale, hvis der ikke er kontraindikationer herfor.

Ved påvist overfølsomhed for et penicillin, må patienten anses for overfølsom for alle penicilliner (og måske også for andre betalaktamantibiotika), indtil det modsatte er vist. Supplerende diagnostik kan her komme på tale og de samme diagnostiske metoder benyttes.

7. Undersøgelser

7.1. Anamnese

Formålet med anamnesen er dels at få sandsynliggjort, at der har været tale om en overfølsomhedsreaktion, dennes sværhedsgrad og evt. mekanismen bag, dels at få identificeret det eller de mulige udløsende præparater. Differentialdiagnoser må afklares. For at sikre at relevante oplysninger indsamles, kan et fast spørgeskema med fordel anvendes. Bilag 2 er et eksempel herpå.

7.2. Hudtest (type 1 allergi)

Priktest og intracutantest med G-penicillin kan identificere personer med IgE overfor dette molekyle. Men da det hos nogle (>20%) kun er en eller flere penicillin-metabolitter og ikke det 'oprindelige' molekyle, der er allergent (7), er en sådan hudtest ikke tilstrækkelig til at udelukke allergi. Der har tidligere været et præparat på markedet, som indeholdt penicillin-metabolitter til hudtest. Er der mistanke til andre betalaktamantibiotika, kan der også hudtestes med disse, men samme forbehold gør sig gældende. I Bilag 3 er anført anbefalede testkoncentrationer (4). Toksiske reaktioner kan dog forekomme – specielt ved intracutantests (8).

Den prædiktive værdi af en negativ hudtest (med såvel penicillin som metabolitter) er angivet til 97-99%, mens den prædiktive værdi af en positiv hudtest er 40-100% (9)

7.3. Hudtest (type 4 allergi).

Ved eksematøse reaktioner kan lappetestning (epicutantests) med lægemidlet være indiceret. Ligesom tilfældet er ved ovenstående testmetoder, udelukker negative testresultater ikke en reaktion. Positive lappetests eller senreaktioner på intracutantests er set hos personer med sent optrædende maculo-papuløse udslæt (10). Sensibiliserede T-

celler spiller formentlig en rolle for patogenesen. Den prognostiske værdi af testene er dog uafklaret og de indgår ikke i rutinemæssige udredningsprogrammer.

7.3. *Specifikt IgE*

Der er kommercielt tilgængelige analyser for IgE mod G-penicillin (phenoxymethylpenicillin), V-penicillin (benzylpenicillin), ampicillin og amoxicillin. Som nævnt under 7.2. *Hudtest* vil personer, der udelukkende reagerer på en eller flere metabolitter, ikke blive identificeret ved disse IgE målinger. Et andet problem er, at koncentrationen af IgE mod allergener som penicillin falder, hvis der går lang tid (år) efter en reaktion (17). Det er usikkert, om det betyder tilsvarende svagere reaktioner. En prøve taget i forbindelse med reaktionen eller kort efter kan være falsk negativ. I praksis foreslås prøvetagning 1 måned til 1 år efter en reaktion.

7.4. *Histaminrelease og basofil aktiveringstest*

Analyser, hvor basofile granulocytter provokeres med medikamenter, er tilgængelige, men disse tests plads ved diagnosticering af penicillinallergi er endnu ikke afklaret.

7.5. *Tryptase*

Tryptase frigives ligesom histamin fra mastceller under en (type 1) allergisk reaktion. Halveringstiden er længere end for histamin, men blodprøven skal tages indenfor 12-18 timer efter reaktionen. En måling er stort set kun indiceret, hvis mistanke om anafylaksi ønskes bestyrket. En forhøjet værdi kan støtte mistanken om allergisk reaktion, men bør følges op af en ny analyse på et tidspunkt, hvor der ikke forud har været en allergisk reaktion. Det sikrer, at patienten ikke vedvarende har forhøjet tryptase.

7.6. *Eosinofile granulocytter*

Blodeosinofili kan støtte mistanken om drug feber og kan desuden optræde i forbindelse med alvorlig reaktion (se 4.1.).

7.7. *Hudbiopsi*

Biopsier fra involveret hud til undersøgelse i lysmikroskop eller med henblik på immunofluorescens er obligatorisk ved alvorlig reaktion og giver ofte værdifulde oplysninger i tilfælde, hvor klinikken er uklar.

7.8. *Provokation (type 1 allergi)*

Ved mistænkt/mulig type-1 allergi (IgE-medieret allergi) er en provokation den eneste undersøgelse, som med sikkerhed kan af- eller bekræfte diagnosen.

Ved provokation får patienten penicillinpræparatet i terapeutisk dosis. Patienten skal altid observeres i en periode efter indgift og der skal altid være akutberedskab til behandling af evt. anafylaktiske eller andre overfølsomhedsreaktioner.

Provokationen kan gennemføres med en optitrering, hvor der indgives stigende mængder, hvis der ikke optræder reaktioner, fx 1%, 10% og 100%. Herved kan undersøgelsen afbrydes før en fuld terapeutisk dosis hos den meget allergiske patient, så risikoen for særligt svære reaktioner nedsættes. Intervallerne og den efterfølgende observationsperiode skal afstemmes efter administrationsmåde idet p.o. indgift vil give en langsommere optagelse end i.m. eller i.v.

Der har været rejst mistanke om, at provokation hos personer, hvis reaktion ligge mange år forud, skulle kunne 'reaktivere' en overfølsomhed (5). Mistanken er dog så beskedent, at der ikke generelt er baggrund for at gentage allergitest efter en negativ provokation (11).

7.9. Provokation (andre reaktioner)

Hvis der kun mistænkes senreaktioner, vil en optitrering, der gennemføres inden for få timer, ikke undervejs udløse symptomer. Det betyder, at den terapeutiske dosis nås, selvom en mindre dosis måske ville have været tilstrækkelig til at stille diagnosen. En sådan mindre dosis ville have givet mildere og for patienten mindre ubehagelige symptomer. Hvis der ikke tidligere har været alvorligere reaktion, vil man dog oftest gennemføre en opdosering som ved 7.8. Opdosering med dages interval kunne også benyttes, selv om metoden ikke er valideret.

Alvorlig reaktion som TEN, SJS og DRESS udgør en absolut kontraindikation for provokation. Det skyldes både den risiko, der er ved at reproducere symptomerne, og de praktiske problemer, der vil være med at få passende intervaller ved en gradvis opdosering.

8. Krydsreaktioner

Ved krydsreaktivitet mellem lægemidler vil et ikke tidligere anvendt lægemiddel udløse en allergisk reaktion pga. et eksisterende immunrespons forårsaget af en tidligere eksposition for et strukturelt beslægtet lægemiddel (13).

Betalaktamringen er fælles for penicilliner, cefalosporiner, carbapenemer (ex. imipenem) og monobactamer (ex. aztreonam). De tre førstnævnte er bicykliske med en sekundær ring, mens monobactamer er monocykliske. Indenfor disse grupper bestemmes de enkelte stoffers egenskaber af sidekæderne, som er tilkøbet den mono- eller bicykliske "kerne". Betalaktamer er i sig selv formentligt for små molekyler til selvstændigt at forårsage en immunologisk reaktion. Imidlertid er betalaktamringen særdeles ustabil, så den let bindes til større proteiner. Herved dannes molekyler, hvor betalaktamringen med evt. sidekæder fungerer som haptent, der kan påvirke immunsystemet (14).

En allergisk reaktion skyldes langt oftest antistoffer mod den mono- eller bicykliske "kerne", men reaktioner alene mod sidekæder kan forekomme, eksempelvis indenfor klorsubstituerede penicillinastabile penicilliner (dikloxacillin, fluorkloxacillin) (13).

T-celle medierede krydsreaktioner synes dog ikke at kunne forekomme alene baseret på fælles sidekæder (14).

Der er en meget høj grad af krydsreaktivitet indenfor hver af de fire grupper af betalaktamantibiotika, og for den enkelte patient vil man stå sig ved at antage, at den er fuldstændig, indtil det modsatte er vist. Således må en person med specifikt IgE for penicillin (penicilloyl) anses for allergisk også for penicillinderivater, selv om der ikke kan påvises IgE for fx ampicillin. Omvendt tyder IgE mod amoxicillin eller ampicillin på sensibilisering for sidekæder, hvis der ikke er IgE mod penicillin. Her vil provokation med penicillin dog være nødvendig for med sikkerhed at afkræfte mistanken om en generel allergi for penicilliner.

Der er en vis grad af krydsreaktivitet mellem penicilliner og cefalosporiner. Ved anamnestisk penicillinallergi og positiv hudtest for penicillin er set allergisymptomer hos ca 4 % efter cefalosporin, mens kun 0,6 % af de hudtest-negative reagerede på denne behandling (12). Data tyder dog på, at krydsreaktivitet var særlig hyppig ved anvendelse af de første generationer af cefalosporiner, og at nyere cefalosporiner udviser mindre

tendens til krydsreaktivitet (9,16). Krydsreaktivitet mellem penicillin og karbapenem er sjældent forekommende, og er ekstremt sjældent, om overhovedet eksisterende, mellem penicillin og monobaktamet aztreonam (15).

Det er uvist om disse forhold gælder for andre reaktionstyper end den IgE-medierede.

9. Behandling

Behandling af overfølsomhedsreaktioner udløst af penicilliner adskiller sig ikke fra tilsvarende reaktioner med andre udløsende faktorer.

Ved lettere makulopapuløse udslæt uden symptomer fra andre organsystemer kan man sædvanligvis fortsætte behandlingen. Ved forværring må behandlingen dog afbrydes. Ved andre udslæt og/eller andre symptomer, må behandlingen seponeres.

Hudreaktioner kan behandles med antihistamin og kortikosteroid afhængig af deres karakter.

10. Desensibilisering

Hvis overfølsomhed (straksreaktion) for penicillin er påvist og der er akut og tvingende indikation for anvendelse af præparatet, kan der gennemføres en desensibilisering, hvor patienten inden for kort tid (timer) får præparatet i gradvist stigende doser. Når topdosis er nået, kan behandlingen fortsættes, men den udviklede tolerance er ikke varig og desensibiliseringen skal gentages, hvis patienten senere skal have samme præparat. Der er tale om en specialisopgave, som yderst sjældent – European Network for Drug Allergy mener: aldrig (7) – er indiceret.

11. Uafklarede områder

Prognose/spontanforløb ved penicillinallergi er ikke velundersøgt. Sandsynligvis er der som ved insektstikallergi en vis tendens til remission.

Den prædiktive værdi af påvist IgE for penicilliner er ligeledes ukendt, men ligesom ved andre allergier må det forventes, at en ikke uvæsentlig del af de, der viser tegn på immunologisk sensibilisering, faktisk tåler en eksponering.

12. Organisatoriske forhold

Størrelsen af positive hudtests og koncentrationen af specifikt IgE vil aftage med tiden hos ikke eksponerede. Omvendt har man efter insektstik set falsk negative reaktioner ved test straks efter en overfølsomhedsreaktion. Derfor anbefales for praktiske formål måling af specifikt IgE (og hudtest) tidligst 1 måned efter en reaktion – og optimalt inden for det første år. Foretages undersøgelserne væsentligt senere, vil der være en vis risiko for falsk negative resultater.

Hvis mistanken om penicillinoverfølsomhed opstår i primærsektoren, bør der i de fleste tilfælde (se Bilag 3) måles specifikt IgE mod det relevante penicillinpræparat. Kan specifikt IgE påvises, opfattes patienten som penicillinallergiker og der er sædvanligvis ikke grund til yderligere undersøgelser. Kan specifikt IgE ikke påvises, må patienten henvises til specialistundersøgelse i et regi, hvor der er mulighed for lægemiddelprovokation.

Ved påvist specifikt IgE for et penicillin kan det hos nogle være relevant at få undersøgt, om en allergi er begrænset til et præparat eller gælder hele gruppen af penicilliner. En sådan supplerende undersøgelse er ligeledes en specialistopgave.

13. Oversigt

Mistanke om penicillinoverfølsomhed forekommer hyppigt, men i de fleste tilfælde kan mistanken afkræftes.

Det er vigtigt at få beskrevet den mistænkte reaktion så godt som muligt. Et fast spørgeskema (se Bilag 2) kan være en fordel.

Ved aktuel reaktion bør man, hvis der er mistanke om type-1 allergi (urticaria, angioødem, astma, anafylaktisk shock), seponere penicillinbehandlingen og der er indikation for udredning.

Ved reaktion med knoglemarvs-, lever- eller nyrepåvirkning eller alvorlige hudreaktioner som Stevens-Johnson syndrom / toxisk epidermal nekrolyse opfattes patienten som penicillinallergiker og udredning er unødvendig og provokationsforsøg kontraindicerede. Sådanne alvorlige reaktioner skal altid straks henvises til hospital og behandles og udredes på specialisniveau.

Hvis ikke der er speciel mistanke om type-1 allergi - eller ovennævnte alvorlige reaktioner - fortsættes penicillinbehandlingen og den mistænkte bivirkning observeres. Ved progression afsluttes behandlingen. Hvis bivirkningen / udslettet bedres trods fortsat behandling, er der ikke tale om overfølsomhed.

Ofte ligger reaktionerne lang tilbage og anamnesen er sparsom. Her vil man af sikkerhedsmæssige grunde sædvanligvis gennemføre et undersøgelsesprogram svarende til mistænkt type-1 allergi.

Hudreaktioner under / efter en penicillinbehandling kan skyldes både overfølsomhed og infektion. Virale udslet og makulo-papuløse udslet i forbindelse med eller efter afsluttet ampicillinbehandling af Epstein-Barr virusinfektioner skyldes ikke penicillinallergi og kræver ikke udredning.

En udredning startes typisk af den alment praktiserende læge, der bestiller specifikt IgE for det givne penicillin (ideelt mellem 1 måned og 1 år efter reaktionen) og medsender svar herpå til den lokale allergiklinik/børneafdeling/praktiserende speciallæge sammen med så udførlige oplysninger om sygdom og mistænkt reaktion som muligt.

Afhængigt af reaktionens karakter vil specialafdelingen supplere med provokation evt. forudgået af hudtests.

Da der er betydelig krydsreaktivitet inden for gruppen af penicilliner, må en patient med overfølsomhed for en type penicillin opfattes som overfølsom for alle penicilliner, indtil det modsatte er vist.

Krydsreaktiviteten overfor andre betalaktamantibiotika er i praksis beskeden, dog vil enkelte penicillinallergikere også reagere på cefalosporiner.

14. Referencer

1. Kerr JR. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract* 1994;48:5-7.
2. Borch J, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Pharm Tox* 2006;98:357-62.
3. Borch J, Bindslev-Jensen C. Udredning af penicillinallergi. *Ugeskr Læg* 2003;165:3157-61.
4. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002;57(Suppl. 72):37-40.
5. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Roman A, de Weck A, et al. Position paper. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
6. Aberer W, Bircher A, Roman A, Blanca M, Campi P, et al. Position paper. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
7. Torres MJ, Blanca M. Importance of skin testing with major and minor determinants of penicillin in the diagnosis of allergy to betalactams. Statement from the European Network for Drug Allergy concerning AllergyPen withdrawal. *Allergy* 2006; 61: 910-1.
8. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:629-30.
9. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:201-19.
10. Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, et al. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186-90.
11. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med* 2002;162:822-6.
12. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9.
13. Baldo BA. Penicillins and cephalosporins as allergens--structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp All* 1999;29:744-9.
14. Depta JPH, Pichler WJ. Cross-reactivity with drugs at the T cell level. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:261-7.
15. Adkinson NF Jr. Beta-lactam crossreactivity. *Clin Exp All* 1998;28:37-40

16. Novalbos A et al. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp All* 2001;31:438-43.

17. Antúnez C, Fernández T, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, et al. IgE antibodies to betalactams: relationship between the triggering hapten and the specificity of the immune response. *Allergy* 2006;61:940–6.

Bilag 1.

Udredningsprogram ved mistænkt penicillinallergi

Symptomer	Specifikt IgE*	Håndtering:	Skema
A. Alvorlige hudreaktioner eller organpåvirkning, hvor nældefeber, angioødem, astma eller kredsløbspåvirkning (anafylaksi), er usandsynlig	Ikke relevant	Specialistkontakt/indlæggelse i den akutte fase. CAVE Evt. senere specialistrådgivning omkring krydsreaktioner.	A
B. Nældefeber evt angioødem, astma eller kredsløbspåvirkning (anafylaksi), hvor A kan udelukkes	Måles for relevant penicillin – eller hvis dette ikke kendes for de mulige	Evt. specialistkontakt/indlæggelse i den akutte fase Hvis IgE ikke påvises: henvises (mhp provokation). Hvis IgE påvises: CAVE (og evt. henvisning til udredning af krydsreaktioner).	B
C. Udslæt, der optræder dage efter afsluttet behandling, hvor A og B kan udelukkes	Måles kun, hvis henvisning påtænkes	Henvises kun ved recidiv eller kraftig reaktion. Ellers ikke kontraindikation for nyt behandlingsforsøg senere.	C
D. Udslæt, hvor A, B og C kan udelukkes	Måles for relevant penicillin – eller hvis dette ikke kendes for de mulige	Hvis IgE ikke påvises: henvises (mhp provokation). Hvis IgE påvises: CAVE (og kun henvisning i specielle tilfælde til udredning af krydsreaktioner).	D
E. Ukendt	Måles for mulige penicilliner, hvis A er usandsynlig	Hvis IgE ikke påvises: henvises (mhp provokation). Hvis IgE påvises: CAVE (og kun henvisning i specielle tilfælde til udredning af krydsreaktioner).	Evt. D

* Specifikt IgE måles også ved reaktioner, der ligge flere år tilbage, men et negativt resultat fortolkes med forbehold.

Skema A

Symptom	Alvorlige hudreaktioner eller organpåvirkning, hvor nældefeber, angioødem, vejrtrækningsbesvær eller kredsløbspåvirkning (anafylaksi), er usandsynlig		
Mistanke til	Kendt penicillin	Sandsynligvis V-penicillin eller andet penicillin	Uidentificeret, men V-penicillin kan være givet
IgE	Udføres ikke, fordi mekanismen ikke involverer IgE		
Provokation	Udføres ikke p.g.a. risiko for seqvelae		
Konklusion	Risiko for overfølsomhed for penicilliner så stor, at de bør undgås	Risiko for overfølsomhed for penicilliner så stor, at de bør undgås	Afhænger af omstændighederne

Skema B

Symptom	Nældefeber evt. angioødem, vejrtrækningsbesvær eller kredsløbspåvirkning (anafylaksi), hvor anden alvorlig hudreaktion eller organpåvirkning er usandsynlig			
Mistanke til	Kendt penicillin	Sandsynligvis V-penicillin eller andet penicillin	Uidentificeret, men V-penicillin kan være givet	
IgE	IgE for det kendte penicillin (p.t. V-penicillin, G-penicillin, ampicillin, amoxicillin)*	IgE for penicilliner (p.t. V-penicillin, G-penicillin, ampicillin, amoxicillin)	IgE for penicilliner (p.t. V-penicillin, G-penicillin, ampicillin, amoxicillin)	Hvis positiv: #
	Hvis negativ:	Hvis negativ:	Hvis negativ:	
Provokation**	Provokation med det kendte penicillin	Provokation med V-penicillin	Provokation med V-penicillin	Hvis positiv: ##
	Hvis negativ:	Hvis negativ:	Hvis negativ:	
Konklusion	Overfølsomhed for penicillin udelukket	Overfølsomhed for V-penicillin udelukket. Overfølsomhed for andre penicilliner kan ikke udelukkes.	Overfølsomhed for V-penicillin udelukket. Overfølsomhed for andre præparater kan ikke udelukkes.	

* Kan suppleres med priktest og intracutantest med kendt penicillin, hvis dette findes til injektion.

** Gives som 1/100, 1/10 og fuld dosis med ½ times interval. I.v.adgang anlægges før provokation (kan dog undlades hos børn, som kun har haft nældefeber).

Overfølsomhed sandsynlig. Provokation evt. med andet betalaktamantibiotika kan komme på tale i specielle tilfælde.

Overfølsomhed påvist. Provokation med andet betalaktamantibiotika kan komme på tale i specielle tilfælde.

Skema C

Symptom	Udslæt, der optræder dage efter afsluttet behandling, hvor nældefeber, angioødem, alvorlig hudreaktion eller anden organpåvirkning er usandsynlig			
Mistanke til	Kendt penicillin	Sandsynligvis V-penicillin eller andet penicillin	Uidentificeret, men V-penicillin kan være givet	
Undersøgelser	Sædvanligvis ikke nødvendige, recidiv kan forekomme, men risiko for sværere overfølsomhed er beskeden			
IgE	IgE for det kendte penicillin (p.t. V-penicillin, G-penicillin, ampicillin, amoxicillin)*	IgE for penicilliner (p.t. V-penicillin, G-penicillin, ampicillin, amoxicillin)	IgE for penicilliner (p.t. V-penicillin, G-penicillin, ampicillin, amoxicillin)	Hvis positiv: #
	Hvis negativ:	Hvis negativ:	Hvis negativ:	
Provokation**	Provokation med det kendte penicillin	Provokation med V-penicillin	Provokation med V-penicillin	Hvis positiv: ##
	Hvis negativ:	Hvis negativ:	Hvis negativ:	
Konklusion	Overfølsomhed for penicillin udelukket	Overfølsomhed for V-penicillin udelukket. Overfølsomhed for andre penicilliner kan ikke helt udelukkes.	Overfølsomhed for V-penicillin udelukket. Overfølsomhed for andre præparater kan ikke udelukkes.	

* Bør suppleres med priktest og intracutantest med det kendte penicillin, hvis dette findes til injektion. Husk aflæsning af senreaktion.

** Hvis denne skønnes nødvendig: Gives fuld dosis uden titrering.

Overfølsomhed sandsynlig. Provokation evt. med andet betalaktamantibiotika kan komme på tale i særlige tilfælde.

Overfølsomhed påvist. Provokation med andet betalaktamantibiotika kan komme på tale i særlige tilfælde.

Skema D

Symptom	Udslæt - hvor nældefeber, angioødem, alvorlig hudreaktion eller anden organpåvirkning er usandsynlig			
Mistanke til	Kendt penicillin	Sandsynligvis V-penicillin eller andet penicillin	Uidentificeret, men V-penicillin kan være givet	
IgE	IgE for det kendte penicillin, hvis muligt (p.t. V-penicillin, G-penicillin, ampicillin, amoxicillin)*	IgE for penicilliner (p.t. V-penicillin, G-penicillin, ampicillin, amoxicillin)	IgE for penicilliner (p.t. V-penicillin, G-penicillin, ampicillin, amoxicillin)	Hvis positiv: #
	Hvis negativ:	Hvis negativ:	Hvis negativ:	
Provokation**	Provokation med det kendte penicillin	Provokation med V-penicillin	Provokation med V-penicillin	Hvis positiv: ##
	Hvis negativ:	Hvis negativ:	Hvis negativ:	
Konklusion	Overfølsomhed for penicillin udelukket	Overfølsomhed for V-penicillin udelukket. Overfølsomhed for andre penicilliner kan ikke helt udelukkes.	Overfølsomhed for V-penicillin udelukket. Overfølsomhed for andre præparater kan ikke udelukkes.	

* Kan suppleres med priktest og intracutantest med kendt penicillin, hvis dette findes til injektion.

** Gives som 1/10 og fuld dosis med ½ times interval.

Overfølsomhed sandsynlig. Provokation evt. med andet betalaktamantibiotika kan komme på tale i specielle tilfælde.

Overfølsomhed påvist. Provokation med andet betalaktamantibiotika kan komme på tale i specielle tilfælde.

Bilag 2 Anamneseskema ved mistænkt overfølsomhed for penicilliner

Navn og cpr.nr.:

Udfyldt af (init):

Dato:

Præparat:				
Reaktion:	Dato for sidste:		Gentagne reaktioner:	ja: nej:

	Afkryds			Afkryds	
Hudsymptomer:	Ja	Nej	Cardiovaskulære symptomer:	Ja	Nej
Nældefeber	<input checked="" type="checkbox"/>		Hjertebanken		
Angioødem	<input checked="" type="checkbox"/>		Nærbesvimelse/BTfald	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kløende udslæt	<input checked="" type="checkbox"/>		Besvimelse	<input checked="" type="checkbox"/>	
Småpletter					
Storpletter			Luftvejsymptomer:	Ja	Nej
Sammenflydende			Astma	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hævet over hudens niveau			Piben/hvæsen	<input checked="" type="checkbox"/>	
Blærer	<input checked="" type="checkbox"/>		Klumpfornemmelse	<input checked="" type="checkbox"/>	
Afskalning	<input checked="" type="checkbox"/>		Akut åndenød	<input checked="" type="checkbox"/>	
Andet			Hoste	<input checked="" type="checkbox"/>	
< 50% af huden					
≥ 50% af huden			Symptomer fra andre organer:	Ja	Nej
Slimhindereaktion (-angioødem)	<input checked="" type="checkbox"/>		Blod, lever, nyrer	<input checked="" type="checkbox"/>	
Uoplyst					
			Andet:		
CNS symptomer:	Ja	Nej	Specificer:		
Svimmelhed					
Perifere/periorale paræstesier					

Debut – interval fra sidste dosis:	Ja	Nej	Varighed:	Ja	Nej
< 1 døgn			< 1 døgn		
1-2 døgn			> 1 døgn		
> 2 døgn	<input checked="" type="checkbox"/>		Uoplyst		
Uoplyst					

Behandling:	Ja	Nej	Indikation for penicillinbehandlingen:	Ja	Nej
Antihistamin			Luftvejsinfektion		
Binyrebarkhormon			Halsbetændelse		
Adrenalin	<input checked="" type="checkbox"/>		Sinuitis/otitis		
Bronkodilatator	<input checked="" type="checkbox"/>		Andet:		
Andet:			Uoplyst		
Uoplyst					



Følg skema A



Følg skema B, hvis ikke A:



Følg skema C, hvis ikke A eller B



Følg skema D, hvis ikke A, B eller C

	Ja	Nej	
Andre medikamentelle reaktioner			Specificer:

	Ja	Nej	
Anden medikamentel behandling (samtidigt med penicillin)			Specificer:

		Ja	Nej
Aktuel status	Lidelser, der komplicerer / kontraindicerer provokation		
	Specificer:		
	Behandling, der komplicerer / kontraindicerer provokation		
	Specificer:		

Bilag 3. Koncentrationer til hudtest

Reagents	Route	Serial tests (dilution)
Penicilloyl polylysin	Prick and intradermal	Undiluted (0.035 mg/ml)
Penicillin minor determinant mix	Prick and intradermal	1/10, undiluted (1.1 mg/ml)
Benzylpenicillin sodium (Pen G)	Prick and intradermal	1/10, undiluted (20–25000 U/ml)
Amoxicillin	Prick and intradermal	1/10, undiluted (20–25 mg/ml)
Other penicillins	Prick and intradermal	1/10, undiluted (20–25 mg/ml)
Cephalosporins	Prick and intradermal	1/10, undiluted (10 mg/ml)

(Ref. 4). Penicillinmetabolitterne penicilloyl polylysin og penicillin minor determinant mix er ikke p.t. kommercielt tilgængelige i Danmark. Det samme gælder for amoxicillin til injektion, hvor intradermal test derfor ikke er mulig.

Bilag 4.

Retningslinier for provokation med penicilliner

Formål:

Provokationen udføres for at afkræfte mistanke om overfølsomhed.

Principielt:

Der provokeres sædvanligvis med det eller de produkter, som blev givet forud for patientens reaktion. Også administrationsformen (fx p.o.) bør være den samme. Hvis den oprindelige reaktion har været objektiv (fx udslæt) provokeres åbent. Har der været en væsentlig komponent af subjektive symptomer, provokeres enkeltblindt med placebo som første dosis og evt. også senere.

Forundersøgelser:

Der skal foreligge anamnese, aktuel medicinliste og objektiv undersøgelse (minimum: blodtryk, puls, lunge- og hjertestetoskopi samt spirometri). Specifikt IgE for relevant penicillin skal ikke kunne påvises. Er der usikkerhed om, hvilken type penicillin, der er givet i sin tid, skal undersøges med alle tilgængelige analyser (p.t. for G-penicillin, V-penicillin, ampicillin og amoxicillin).

Kontraindikationer:

Provokation er kontraindiceret ved mistanke om penicillinudløst erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), akut generaliseret eksanthematøs pustulose (AGEP), leukocytoklastisk vaskulitis og Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS).

Hvis patienten er i behandling med antihistaminer, præparater med antihistamin effekt eller corticosteroid svarende til >10 mg prednisolon per dag og der ikke er mulighed for passende medicinpause, kan provokationen gennemføres, men risikoen for falsk negative resultater bør have in mente.

Hvis patienten har aktuelle overfølsomhedssymptomer eller andet, der kan maskere resultaterne, udskydes undersøgelsen.

Forsigtighedsregler:

Provokationer foretages under anafylaksiberedskab evt. med i.v.adgang og under permanent observation.

Optræder overfølsomhedsreaktioner, behandles disse efter almindelige retningslinier.

Dosering:

Startdosis vil sædvanligvis være 1/10 eller 1/100 af terapeutisk dosis (se Test- og provokationsskema). Dosis øges med en faktor 10 med 30 minutters interval til terapeutisk dosis, hvis der ikke optræder overfølsomhedssymptomer. Ved tvivl forlænges observationsperioden og næste dosis (evt. samme dosis) gives, når patienten er symptomfri.

Efter provokation:

Efter sidste dosis observeres patienten i 2 timer, og kan så hjemsendes ved velbefindende, normal lungefunktion og upåfaldende hud.

Inden hjemsendelse skal patienten udstyres med skriftlig information om, at der er gennemført en provokation (med præparatnavn), informeres om (den lille) risiko, der er for senreaktioner, samt instrueres i at søge læge og kontakte afdelingen ved først mulige lejlighed, hvis der skulle komme symptomer.

Konklusion af undersøgelsen:

Hvis provokation med terapeutisk dosis tåles uden straks- eller senreaktioner, kan mistanken om overfølsomhed for det undersøgte penicillin afkræftes. Det kan evt. være relevant at gentage provokationen med et andet penicillinpræparat, hvis der hersker tvivl om, hvad patienten fik forud for reaktionen.

Hvis der optræder straksreaktion under provokationen, er der påvist overfølsomhed for det pågældende penicillin og patienten, henvisende og egen læge skal informeres. Patienten bør udstyres med CAVE-kort eller lignende. Indtil andet er vist, må patienten også anses for overfølsom for andre penicilliner. I specielle tilfælde kan det være relevant at gentage provokationen med et andet penicillin for at få afklaret, om dette tåles (krydsreaktion kan udelukkes). Der bør foreligge negativ IgE for også dette før provokationen.

Ved senreaktion uden forudgående straksreaktion er IgE ikke involveret og risikoen for anafylaksi beskeden. Det kan også her være relevant at gentage provokationen med et andet penicillin for at få afklaret, om dette tåles. Der bør foreligge negativ IgE for også dette før provokationen. En sådan provokation kan sædvanligvis gennemføres uden optitrering.

Note:

Der findes ingen veldokumenterede standardiserede opskrifter på penicillinprovokation; men ovenstående er et forslag, som er baseret på eksisterende litteratur og tidligere beskrevne/anvendte metoder, som har vist sig praktiske og sikre.

Bilag 5. Test- og provokationskema – penicillinallergi

Navn og cpr.nr.:

Anamneseskema udfyldt? Ja:

Specifikt IgE for

V-penicillin:	kIU/l	Målt år:
G-penicillin :	kIU/l	Målt år:
Ampicillin:	kIU/l	Målt år:
Amoxicillin:	kIU/l	Målt år:

Hudtest udført

Nej: Ja Præparat: Resultat: År:

Provokation
(ordination)

Præparat:		
Intravenøs:	Peroral:	
Startdosis:		
Venflon?	Ja: <input type="checkbox"/>	Nej: <input type="checkbox"/>
Ordinerende læge (sign.)	Dato:	

Specielle forhold:

Provokationsdoser:

V-penicillin (per os)

Vægt

fortynding	< 15 kg	15-30 kg	30-50 kg	> 50 kg
1:100	1,5 mg (0,6 ml af **)	3,0 mg (1,2 ml af **)	5 mg (2 ml af **)	7,5 mg (3 ml af **)
1:10	15 mg (0,6 ml af *)	30 mg (1,2 ml af *)	50 mg (2 ml af *)	75 mg (3 ml af *)
1:1	150 mg (6 ml af *)	300 mg (12 ml af *)	500 mg (20 ml af *)	1 tabl af 800 mg

* Primcillin® granulat 250 mg opløst i 8 ml vand (25 mg/ml)

** 1 ml af ovenstående fortyndet med 9 ml vand (2,5 mg/ml)

G-penicillin (i.v.)

Vægt

fortynding	< 15 kg	15-30 kg	> 30 kg
1:100	3.000 ie (0,3 ml af **)	7.000 ie (0,7 ml af **)	9.000 ie (0,9 ml af **)
1:10	30.000 ie (3 ml af **)	70.000 ie (7 ml af **)	90.000 ie (9 ml af **)
1:1	300.000 ie (3 ml af *)	700.000 ie (7 ml af *)	900.000 ie (9 ml af *)

* 1 mill ie tilsættes 10 ml sterilt vand til injektionsvæske (100.000 ie/ml)

** 1 ml af ovenstående fortyndet med 9 ml isotonisk NaCl (10.000 ie/ml)

For forslag til provokationsdoser for andre penicillinpræparater, se skema.

Observationsskema, se bagside

Forslag til provokationsdoser (penicillinpræparater)

Præparat	fortynding	Vægt			
		< 15 kg	15-30 kg	30-50 kg	> 50 kg
V-penicillin (p.o.)	1:100	1,5 mg (0,6 ml af **)	3,0 mg (1,2 ml af **)	5 mg (2 ml af **)	7,5 mg (3 ml af **)
	1:10	15 mg (0,6 ml af *)	30 mg (1,2 ml af *)	50 mg (2 ml af *)	75 mg (3 ml af *)
	1:1	150 mg (6 ml af *)	300 mg (12 ml af *)	500 mg (20 ml af *)	1 tabl af 800 mg
* Primcillin® granulat 250 mg opløst i 8 ml vand (25 mg/ml)					
** 1 ml af ovenstående fortyndet med 9 ml vand (2,5 mg/ml)					

Præparat	fortynding	Vægt			
		< 15 kg	15-30 kg	30-50 kg	> 50 kg
Pivampicillin (p.o.)	1:10		3 mg (3 ml af **)	5 mg (5 ml af **)	7 mg (7 ml af **)
	1:1		30 mg (3 ml af *)	50 mg (5 ml af *)	70 mg (7 ml af *)
			300 mg (30 ml af *)	1 tabl af 500 mg eller 500 mg (50 ml af *)	1 tablet af 700 mg
* 1 tabl Pondocillin® 500 mg knuses og opløses i 50 ml vand (10 mg/ml) (evt. 1 tabl. af 700 mg i 70 ml vand)					
** 1 ml af ovenstående fortyndet med 9 ml vand (1 mg/ml)					

Præparat	fortynding	Vægt		
		< 15 kg	15-30 kg	> 30 kg
Amoxicillin (p.o.)	1:100	1,5 mg (0,3 ml af **)	3 mg (0,6 ml af **)	5 mg (1 ml af **)
	1:10	15 mg (3 ml af **)	30 mg (6 ml af **)	50 mg (1 ml af *)
	1:1	150 mg (3 ml af *)	300 mg (6 ml af *)	500 mg (10 ml af *) eller 1 tabl. af 500 mg
* Imacillin® opl. tablet 750 mg tilsat 13 ml vand eller Flemoxin Solutabs® 500 mg tilsat 9 ml vand (50 mg/ml)				
** 1 ml af ovenstående fortyndet med 9 ml vand (5 mg/ml)				

Vægt

Præparat	fortynding	< 15 kg	15-30 kg	> 30 kg
G-penicillin (i.v.)	1:100	3.000 ie (0,3 ml af **)	7.000 ie (0,7 ml af **)	9.000 ie (0,9 ml af **)
	1:10	30.000 ie (3 ml af **)	70.000 ie (7 ml af **)	90.000 ie (9 ml af **)
	1:1	300.000 ie (3 ml af *)	700.000 ie (7 ml af *)	900.000 ie (9 ml af *)
* 1 mill ie tilsættes 10 ml sterilt vand til injektionsvæske (100.000 ie/ml)				
** 1 ml af ovenstående fortyndet med 9 ml isotonisk NaCl (10.000 ie/ml)				

Præparat	fortynding	< 15 kg	15-30 kg	30-50 kg	> 50 kg
Ampicillin (i.v.)	1:100	1 mg (0,2 ml af **)	3 mg (0,6 ml af **)	5 mg (1 ml af **)	10 mg (2 ml af **)
	1:10	10 mg (2 ml af **)	30 mg (6 ml af **)	45 mg (9 ml af **)	90 mg (18 ml af **)
	1:1	100 mg (2 ml af *)	300 mg (6 ml af *)	450 mg (9 ml af *)	900 mg (18 ml af *)
* 500 mg tilsættes 10 ml sterilt vand til injektionsvæske (50 mg/ml) (evt. 1 g tilsat 20 ml sterilt vand)					
** 2 ml af ovenstående fortyndet med 18 ml isotonisk NaCl (5 mg/ml)					