# Retningslinjer for udredning af antibiotika-allergi med særligt fokus på penicilliner

Arbejdsgruppe: Lene Heise Garvey[1] (formand), Line Kring Tannert[2] (sekretær), Janni Hjortlund[3], Britta Hjerrild[4], Holger Mosbech[5], Lars Peter Nielsen[6]

# 2018

UDKAST

[1]Overlæge, Phd, Klinisk forskningslektor, Klinik for allergi, Hud- og allergiafdelingen, Gentofte Hospital
[2]Læge, Phd, Odense Research for Anaphylaxis (ORCA), Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital
[3]Læge, Phd, Lægerne Hansen, Møller og Pelvig, Gl Køge Landevej 57, 2500 København
[4]Overlæge, Phd, Børn og Unge, Regionshospitalet Randers
[5] Speciallægekonsulent, dr.med., Klinik for allergi, Hud- og allergiafdelingen, Gentofte Hospital
[6]Overlæge, lektor, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital & Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet

# Indhold

1. Forord ..... 2
2. Baggrund ..... 3
3. Visitation af patienter med mistænkt penicillinallergi ..... 3
4. Kemi ..... 4
5. Mekanismer ..... 5
6. Symptomer og differentialdiagnoser ..... 6
7. Udredningsprincipper og risikovurdering ..... 7
8. Undersøgelser ..... 10
9. Behandling af reaktioner, som opstår under udredning ..... 13
10. Antibiotika og krydsreaktivitet ..... 14
11. Desensibilisering ..... 17
12. Uafklarede områder ..... 17
13. Konklusion ..... 17
Referencer ..... 18
Appendix 1. Visitationskriterier ved mistænkt antibiotikaallergi ..... 22
Appendix 2. Koncentrationer til hudtest ..... 23
Appendix 3. Kortfattede retningslinjer for lægemiddelprovokationer ..... 24

UDKAST

# 1. Forord

Disse retningslinjer er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Selskab for Allergologi og er en opdatering af den tidligere klaringsrapport for udredning af penicillin allergi, som udkom i 2006. Allergi overfor antibiotika og i særdeleshed penicillinallergi er et område med relevans for mange lægelige specialer, og det har afspejlet sig i arbejdsgruppens sammensætning. Gruppen omfatter specialister eller kommende specialister i medicinsk allergologi, almen medicin, dermatologi, pædiatri, lungemedicin, anæstesiologi og klinisk farmakologi.

Over hele verden er der aktuelt fokus på minimering af resistens overfor antibiotika og i Danmark har Sundheds- og Ældreministeriet i sommeren 2017 udsendt en national handlingsplan for antibiotika, som er rettet imod både primærsektoren og sygehuse. I Danmark og Norden har vi et resistensmønster som gør, at vi stadig i vid udstrækning kan bruge smalspektrede penicilliner, og denne status skulle gerne opretholdes. Det betyder, at fokus er rettet imod at undgå unødig brug af antibiotika og mod at minimere brugen af alternative bredspektrede antibiotika, hvor et penicillinpræparat kunne være benyttet.

Penicillinallergi mistænkes hos omkring 10% af befolkningen, men det har vist sig, at allergi kan afkræftes hos 80-90% af disse patienter (1, 2). Hvis denne gruppe sikres relevant udredning vil de kunne behandles med penicillinpræparater, som oftest er både billigere, mere målrettede og har færre bivirkninger. Andre antibiotika kan derved reserveres til mere specielle indikationer, hvorved forbruget af disse vil mindskes, hvilket reducerer risikoen for resistensudvikling. Dette er til umiddelbar gavn for patienterne, men tillige for sundhedssektoren og miljøet. Denne indsats kræver samarbejde imellem primærsektor og højt specialiserede allergiafdelinger, hvor lægemiddelallergiudredning aktuelt finder sted, og det er vores håb, at disse opdaterede retningslinjer vil bidrage til en optimeret indsats for at reducere antallet af patienter med mistænkt allergi overfor penicillin og andre antibiotika.

UDKAST

## 2. Baggrund

Allergi overfor lægemidler mistænkes relativt hyppigt af både patienter og sundhedspersonale. I Danmark har en nylig opgørelse af mistænkt allergi overfor lægemidler vist, at 93% af de mistænkte lægemidler var antibiotika, og heraf var 90% penicilliner (2).
Siden klaringsrapporten for udredning af penicillinallergi blev udgivet i 2006, er der publiceret en del studier fra Danmark med fokus på udredningen af penicillinallergi, og en opdatering af den gamle klaringsrapport er nu påkrævet (1-4). Den ideelle udredning skal være sikker for patienten med et minimeret tidsforbrug og optimal udnyttelse af sundhedssystemets ressourcer (5). Der foreligger retningslinjer fra den europæiske interessegruppe, European Network for Drug Allergy (ENDA), som senest er opdateret i 2009 (6, 7). Disse retningslinjer er efter arbejdsgruppens mening ikke længere tidssvarende og er også aktuelt under opdatering.
I udarbejdelsen af aktuelle danske retningslinjer er den seneste litteratur på området gennemgået og anbefalinger af udredningsprincipper, samt brug af de enkelte tests, er baseret på studier fra Danmark og udland, samt nyere retningslinjer fra udlandet. Retningslinjerne tager udgangspunkt i udredning af allergi overfor penicilliner, men udredningsprincipperne kan appliceres på andre typer antibiotika og lægemidler.
Retningslinjerne gælder både for voksne og børn. Hvor der er særlige forhold for børn, er dette udspecificeret.

## 3. Visitation af patienter med mistænkt penicillinallergi

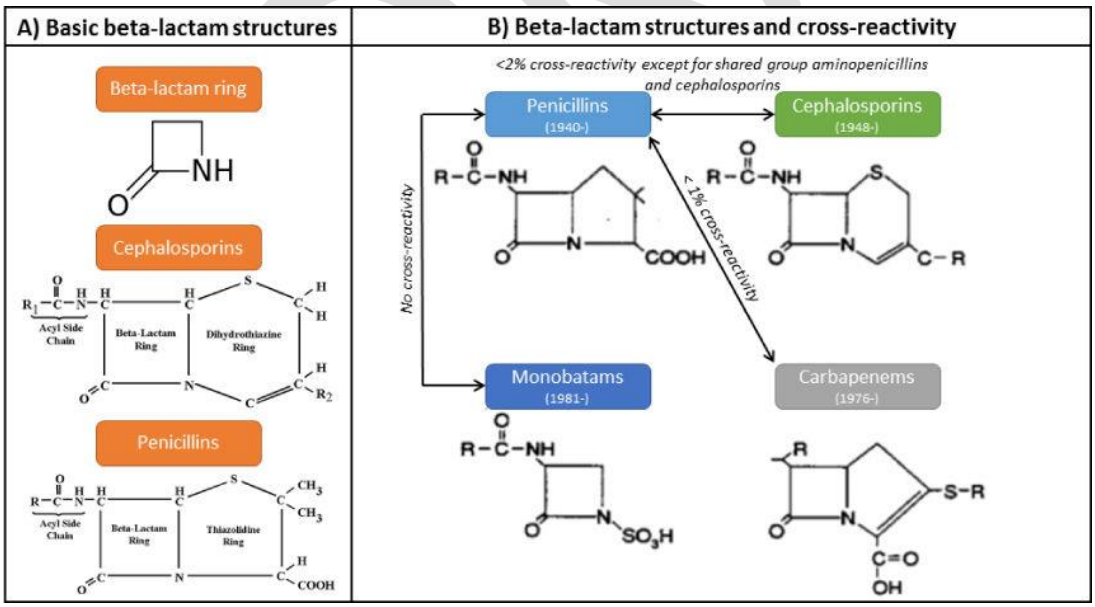
De fleste udredninger af mistænkt penicillinallergi begynder i almen praksis, hvor lægen skal vurdere om allergi kan udelukkes, og hvilken sværhedsgrad en evt. reaktion har haft (8). I appendix 1 (Visitationsguide) ses visitationskriterier, som kan benyttes af praktiserende læger eller andre læger, som bliver konfronteret med patienter med mistænkt penicillinallergi.
Patienter med reaktioner, der giver mistanke om alvorlige allergiske straksreaktioner (anafylaksi), skal henvises til udredning på specialafdeling. Hvis der er tale om svære livstruende reaktioner med knoglemarvs-, lever- eller nyrepåvirkning eller alvorlige hudreaktioner som Stevens-Johnson syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN), bør patienten betragtes som CAVE penicillin, og yderligere udredning er i de fleste tilfælde ikke indiceret.
Hvis livstruende symptomer er udelukket, bør det vurderes, om allergi er sandsynlig, eller om der har været tale om ikke-allergiske symptomer som hyperventilation eller velkendte ikke-allergiske bivirkninger såsom diarré og mavesmerter. Hvis allergi kan udelukkes på anamnesen, enten pga. ikke-allergiske symptomer, manglende eksponering for lægemidlet eller efterfølgende behandling med samme lægemiddel uden reaktion, er udredning ikke

UDKAST

indiceret, og CAVE kan seponeres. Patienten kan behandles med det aktuelle lægemiddel efter grundig information om baggrunden for, at CAVE seponeres.
Hvis allergi ikke kan udelukkes, bør patienten henvises til specialafdeling mhp. videre udredning. Henvisning skal omfatte oplysninger om mistænkte lægemiddel, symptomernes karakter og sværhedsgrad, tidsinterval mellem start af behandling og symptomdebut samt evt. symptombehandling. Aktuelt anbefales, at egen læge bestiller specifik IgE for penicillin G+V samt ampicillin og amoxicillin og medsender svar ved henvisning til specialafdeling (8).

## 4. Kemi

Penicilliner, cefalosporiner, monobactamer og carbapenemer har alle en betalaktamring i deres grundstruktur (Figur. 1). Den er yderligere udbygget og forsynet med sidekæder. Disse sidekæder er med til at bestemme præparatets egenskaber fx penicilllinasestabilitet eller modstandsdygtighed for mavesyre. Der sker en vis metabolisering i leveren.
Både penicilliner, andre betalaktamantibiotika og deres 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 mod dele af sidekæderne, mod metaboliseringsprodukter eller sjældnere mod den centrale betalaktamring. Det betyder, at ganske få patienter reagerer mod alle typer penicillin (og visse andre betalaktamantibiotika), mens flertallet kun har reaktioner mod et eller få præparater (se afsnit 10 *Krydsreaktivitet*).




Figur 1. Betalaktam-strukturer. Figur er fra *Trubiano JA et al* (9).

## 5. Mekanismer

De immunologiske reaktioner, der er involveret i allergi for antibiotika og andre lægemidler kan klassificeres som andre allergiske reaktioner (Tabel 1).
Type I og IV er hyppigst forekommende. Type I reaktioner (straksreaktioner) kan forekomme i alle organsystemer, især hud og luftveje, mens type IV reaktioner (senreaktioner) overvejende forekommer i hud og sjældnere i slimhinder. Hovedparten af type IV reaktioner er harmløse reaktioner i huden, men sjældent kan forekomme meget alvorlige reaktioner, som f. eks. Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse.
Immunkomplekser inducerer inflammation og aktiverer komplement i type II og III -reaktioner. Det kan ske i hud, muskler, led, kar, nyrer mm.
Drug fever, med feber som eneste symptom ved langvarig antibiotikabehandling, svinder sædvanligvis inden for 1 – 2 døgn efter seponering. Mekanismen bag dette fænomen er usikker, og feberen kan recidivere ved næste eksponering, men risikoen for mere alvorlige reaktioner er så lille, at et nyt behandlingsforsøg sædvanligvis ikke vil være kontraindiceret.

**Tabel 1.** Klassifikation og mekanismer ved lægemiddelallergi (10, 11).

| Reaktion | Immunologisk respons | Klinisk manifestation (eksempler) | Typisk tidsmæssig relation |
|---|---|---|---|
| I | IgE-medieret mastcelle/basofil degranulering | Urticaria, angioødem, bronkospasme, anafylaksi | Minutter - timer efter seneste indtagelse |
| II | IgG/IgM og komplement betinget cytotoxicitet | Cytopenier, anæmi | 5-15 dage efter behandlingsstart |
| III | IgG/IgM og komplement eller FcR betinget deponering af immunkomplekser | Serumsyge, vaskulit, lymfadenopati, artropati, urticaria | 1-21 dage efter behandlingsstart<br>(serumsyge 7-8 dage)<br>(vaskulitis 7-21 dage) |
| IV | T-celle medieret | Eksem, eksantem (bulløst, makulopapuløst, papuløst, pustuløst), fixed drug eruption, SJS/TEN, DRESS, AGEP | Dage til uger efter behandlingsstart<br>(eksem/eksantem 1-21 dage)<br>(SJS/TEN 4-28 dage)<br>(AGEP 1-2 dage eller mere)<br>(DRESS 2- 6 uger) |

DRESS: Drug Reaction, Eosinophilia and Systemic Symptoms. SJS/TEN: Stevens Johnsons Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis

UDKAST

## 6. Symptomer og differentialdiagnoser

Det er vigtigt at skelne mellem almindelige - oftest gastrointestinale - bivirkninger og allergiske reaktioner. Hvis allergi kan afkræftes på anamnesen alene, er der ikke indikation for udredning for penicillinallergi. Se appendix 1 (Visitationsguide).
Med baggrund i den høje forekomst af infektionssygdomme hos især yngre børn er antibiotika den hyppigst anvendte lægemiddelgruppe i denne patientkategori (12). Infektionssygdomme ledsages hyppigt af udslæt hos børn (13). Udvikles dette efter opstart af antibiotika, kan det være vanskeligt, især efterfølgende, at skelne mellem infektionsudløst udslæt og udslæt som en del af en allergisk reaktion. Hvis diagnosen penicillinallergi alene stilles ud fra anamnesen, er det gentagne gange beskrevet, at forekomsten overestimeres betydeligt (x10-20) (14, 15). For voksne, der bliver henvist med mistænkt penicillinallergi baseret på reaktion i barndommen, gælder det samme, og risikoen for reaktion ved provokation hos denne gruppe patienter har vist sig at være lav (16).

*Hud*

De fleste penicillinreaktioner involverer udelukkende huden og er generelt ufarlige. De kan debutere efter første dosis, hvor der oftest ses urticaria (svært kløende) eller hævelser (angioødem) som tegn på en straksreaktion med potentiale for sværere reaktioner ved fremtidig eksponering. Hyppigere ses senreaktioner, der kan debutere fra få timer efter behandlingsstart til dage efter endt behandling. Oftest ses makulopapuløse eksantemer, og størstedelen af disse er milde og kortvarige (få dage) med ingen eller kun beskeden hudkløe. I nogle tilfælde ses moderate, længerevarende (flere uger) eksantemer, som kan give kløe, svie eller brænden i huden og ofte kræver steroidbehandling. Fælles for de milde og moderate makulopapuløse eksantemer er, at de ikke er ledsaget af systemisk påvirkning.
De alvorlige reaktioner med bulløse og exfoliative hudmanifestationer samt evt. involvering af andre organer er langt sjældnere og kontraindicerer udredning med provokation. Det drejer sig om toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons Syndrom, Akut Generaliseret Eksantematøs Pustulose (AGEP) og Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) (se Tabel 1).

*Anafylaksi*

Anafylaksi er den mest akutte og livstruende manifestation af allergi. Symptomerne debuterer typisk minutter - sjældent op til få timer - efter eksponering for lægemidlet. Symptomdebut afhænger af administrationsform, og i et studie af fatale anafylaktiske reaktioner var mediantiden til død 5 minutter for intravenøs administration og 15 minutter ved peroralt indtag (17). Symptomerne omfatter i de fleste tilfælde hud og slimhinder ledsaget af livstruende symptomer fra øvre luftveje (stridor, hæshed, hurtigt udviklende angioødem), nedre luftveje (bronkospasme) og/eller kredsløb (takykardi, blodtryksfald). I nogle tilfælde kan der tillige opstå symptomer fra mavetarmkanalen med kvalme, opkastning og mavesmerter.

UDKAST

Første tegn er ofte varmefornemmelse og universel intens kløe (særligt i håndflader, fodsåler og behårede hudområder).
Anafylaksi er sjældent. I et dansk studie af 452 patienter med mistænkt penicillinallergi beskrev kun 3,2% anafylaktiske symptomer ved reaktionen (1).

## 7. Udredningsprincipper og risikovurdering

Ved mistanke om penicillinallergi bør der sædvanligvis udredes nærmere, da studier har vist, at allergi kun kan påvises hos 10-20% (1, 2).
I internationale guidelines anbefales udredning med smalspektret penicillin hos alle patienter efterfulgt af udredning med det mistænkte penicillin. Desuden findes separate guidelines for udredning af straks- og senreaktioner (6, 7). Udredningen ud fra disse rekommandationer er meget omfattende og ressourcekrævende, og nyere studier tyder på, at udredningen kan effektiviseres ved at basere den på en individuel risikovurdering. Da udredning for størstedelen af patienterne vil omfatte en provokation, visiteres patienterne i aktuelle retningslinjer ud fra deres risiko for anafylaksi ved provokation baseret på faktorer relateret til reaktion og patient.

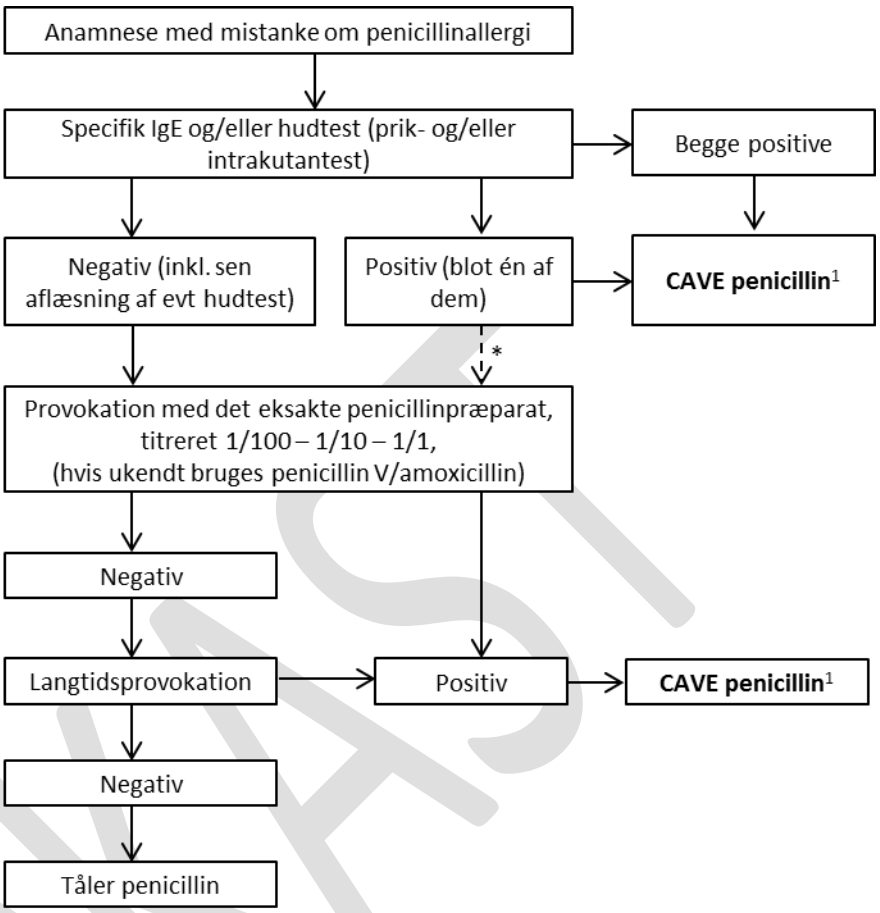
### Patienter med høj risiko for anafylaksi ved provokation - udredes efter skema 1:

Omfatter patienter, hvor allergimistanken er stor, og risiko for anafylaksi ved provokation skønnes høj. Dette gælder, hvis ét eller flere af følgende kriterier er opfyldt: Reaktioner med debut < 2 timer efter indtag, alvorlige straksreaktioner med eller uden tryptasestigning (fx anafylaksi, svær astma, angioødem, blodtryksfald), behov for behandling med adrenalin, reaktioner med verificeret urticaria, kendt/mistænkt mastcellesygdom eller forhøjet basal tryptase. Patienter med perioperative allergiske reaktioner bør altid betragtes som værende i høj risiko for anafylaksi ved provokation.
Patienter med svær co-morbiditet i luftveje eller kredsløb bør i visse tilfælde betragtes som at være i høj risiko for anafylaksi, selvom risikoen for reaktion ved provokation skønnes lav ud fra kriterierne.
Patienter med påvist specifik IgE for penicilliner kan udredes på særlig indikation, fx hyppige infektioner og immunsuppression, og bør betragtes som havende høj risiko for anafylaksi.

UDKAST

## Skema 1. Høj risiko for anafylaksi ved provokation

| **Reaktion, hvor risiko for anafylaksi er høj**<br>Ét eller flere kriterier skal være opfyldt. | |
|---|---|
| Interval fra indgift til reaktion | < 2 timer |
| Systemisk reaktion/anafylaksi/ Behov for adrenalin | Ja |
| Urticaria | Ja |
| Kendt/mistænkt mastcellesygdom | Ja |




[1]Stillingtagen til om patienten skal provokeres med et andet penicillin
*Ved positiv hudtest eller s-IgE kan der provokeres på særlig indikation (på højt specialiseret afdeling)

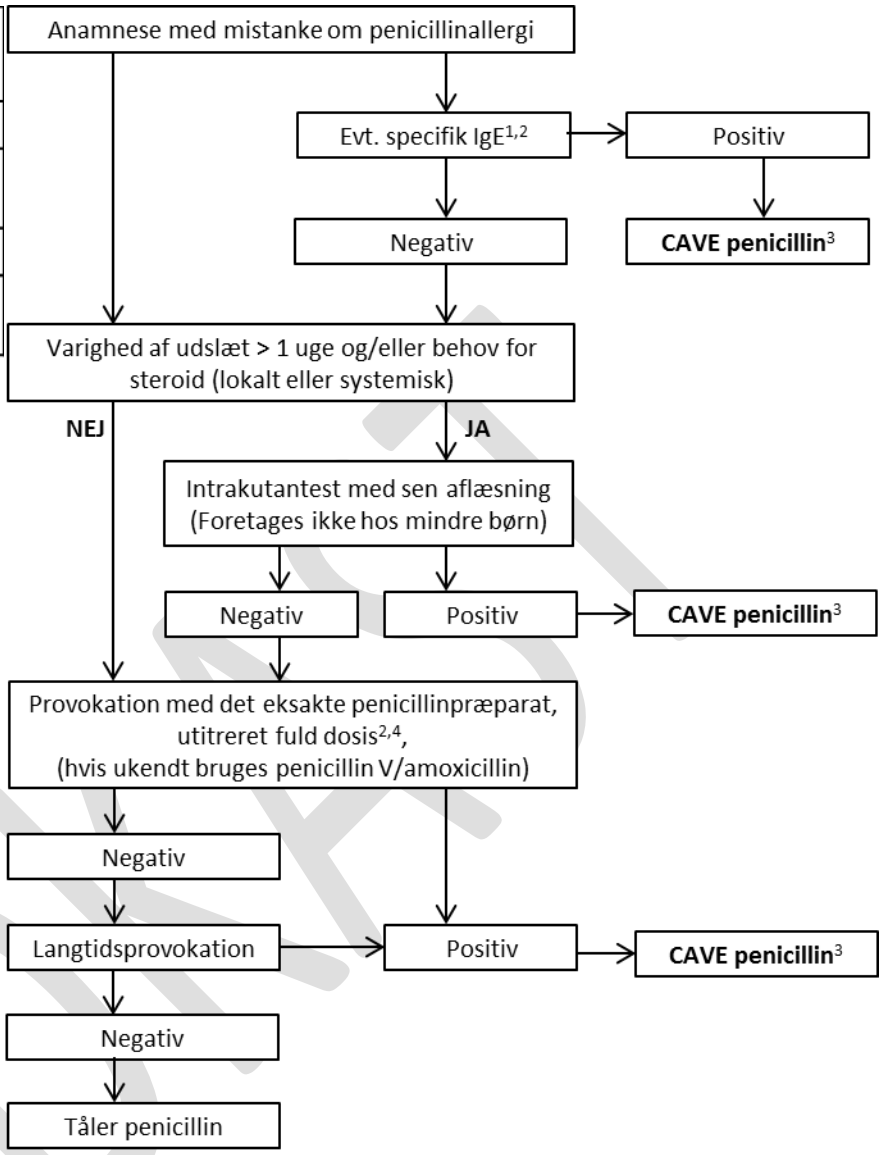
## Patienter med lav risiko for anafylaksi ved provokation - udredes efter skema 2:

Omfatter patienter, hvor allergi ikke kan udelukkes, men hvor der ikke har været tale om potentielt livstruende symptomer, og hvor risikoen for anafylaksi ved provokation derfor skønnes lav. Disse opfylder følgende kriterier: Reaktioner med debut > 2 timer efter indtag, milde/svage hudreaktioner af få dages varighed, længerevarende makulopapuløse eksantemer uden systemisk påvirkning, reaktioner for mange år siden (typisk i barndommen) og en eventuel behandling har ikke omfattet adrenalin. Patienter, som kun kan give sparsomme oplysninger om reaktionen, betragtes også som havende lav risiko, med mindre potentielt livstruende symptomer kan sandsynliggøres.

UDKAST

## Skema 2. Lav risiko for anafylaksi ved provokation

| **Reaktion, hvor risiko for anafylaksi er lav**<br>Alle kriterier skal være opfyldt eller uoplyst | |
|---|---|
| Interval fra indgift til reaktion | > 2 timer |
| Systemisk reaktion/anafylaksi/ Behov for adrenalin | Nej |
| Urticaria | Nej |
| Kendt/mistænkt mastcellesygdom | Nej |




[1]Kan overvejes hvis anamnesen er uklar.
[2]Dansk Pædiatrisk Selskab anbefaler fortsat, at specifik IgE tages på alle børn, samt at provokation altid foretages titreret i 2 trin (se tekst side 12).
[3]Stillingtagen til, om en patient skal provokeres med et andet penicillin.
[4]Overvej titreret provokation ved svær co-morbiditet.

Hvis det mistænkte penicillinpræparat er kendt, provokeres der med dette. Er der usikkerhed om præparatet, undersøges for det mest relevante præparat ud fra patientens anamnese eller ud fra aktuelt behov. Hvis præparatet er ukendt kan vælges penicillin V eller amoxicillin. Ved provokation med penicillin V, kan reaktion på sidekæder ikke udelukkes og der kan være risiko for reaktion ved efterfølgende behandling med andet penicillinpræparat. Ved negativ provokation for amoxicillin må det antages, at patienten tåler penicillin-ringstrukturen.

Ved påvist allergi for penicillin V eller G, må patienten anses allergisk overfor alle penicilliner. Ved påvist allergi overfor et aminopenicillin, flucloxacillin/dicloxacillin eller andre penicillinpræparater, kan provokation med penicillin V overvejes, da dette ofte tåles fordi de fleste reaktioner er sidekæde-specifikke.
Ovennævnte udredningsprincipper kan også appliceres ved mistænkt allergi overfor andre typer antibiotika.

## 8. Undersøgelser

Mulige undersøgelser for penicillinallergi omfatter måling af specifik IgE rettet mod penicilliner, hudtestning (priktest, intrakutantest og lappeprøver) samt provokation. Provokation anses som "Gold Standard", og udredningsprogrammet planlægges ud fra ovennævnte vurdering af risiko for reaktion ved provokation. For de fleste andre antibiotikagrupper er specifik IgE ikke tilgængelig, men de øvrige undersøgelser er de samme.
Hos patienter med alvorlige senreaktioner i huden og systemisk påvirkning, såsom TEN, SJS, DRESS og AGEP, er provokation kontraindiceret, men hudtestning kan i sjældne tilfælde overvejes.

*Anamnese*
En grundig anamnese med fokus på om der har været tale om allergiske symptomer, eller bivirkninger, er vigtig. Opslag i udleverede recepter skal foretages for at sikre, at patienten ikke allerede har tålt re-eksponering for samme lægemiddel. Anamnesen skal indeholde informationer om det mistænkte lægemiddel, tidspunkt for symptomdebut, symptomer og udvikling over tid samt behandling. Der skal også spørges om samtidig eksponering for andre lægemidler eller fødevarer og om tidligere eller efterfølgende reaktion på samme eller andre lægemidler. Tidligere studier har vist, at der er en dårlig korrelation mellem de oplysninger, patienterne giver om den primære reaktion, og resultat af udredningen. Dette kan bl.a. skyldes lang latenstid fra den primære reaktion til udredning (1, 2).
Ud fra anamnesen vurderes det, om der er behov for udredning. Dernæst foretages risikostratificering i forhold til, om pt. har høj eller lav risiko for anafylaksi ved provokation, og udredningsprogram planlægges ud fra dette. (Se punkt 7 udredningsprincipper samt appendix 1 Visitationskriterier).

*Specifik IgE*
Påvisning af specifik IgE for ét eller flere penicilliner tolkes som tegn på IgE-medieret straksallergi (type I reaktion). Kommercielle assays er tilgængelige for penicillin G (benzylpenicillin), penicillin V (phenoxymethylpenicillin), ampicillin og amoxicillin. Der findes desuden en test for IgE for penicillin minor determinants (nedbrydningsprodukter), som endnu ikke er kommercielt tilgængelig. Der har været tradition for at bruge specifik IgE hos alle patienter med mistænkt penicillinallergi i Danmark, mens den sjældent bruges i udlandet.

I sjældne tilfælde ses falsk positive resultater af specifik IgE (3, 18, 19). IgE kan påvises hos patienter med alvorlige straksreaktioner, men på trods af en klar type I reaktion i anamnesen, kan man ikke forvente, at IgE i alle tilfælde er positiv. Koncentrationen af specifik IgE falder over tid, evt. til under detektionsgrænsen (<0,35), så den bliver falsk negativ (20); derfor er resultatet meget afhængigt af, hvornår prøven tages i forhold til reaktionen. Det optimale tidspunkt for IgE måling er indenfor 3-6 måneder efter den primære reaktion. Ved senreaktioner i huden, som typisk er T-celle medierede type IV reaktioner, vil specifik IgE ikke være forhøjet. Hos patienter med anamnese med milde senreaktioner og andre som skønnes i lav risiko for anafylaksi ved provokation, anbefales det, at man kan undlade specifik IgE jvf. skema 2 side 9.

*Hudtest*

For mistænkte straksreaktioner kan hudtest foretages som priktest og intrakutantest. Ved sidstnævnte test eksponeres patienten for en større mængde allergen end ved priktest. Der kan intrakutantestes med alle penicilliner, som er tilgængelige i iv-formuleringer. European Network for Drug Allergy (ENDA) har angivet non-irritative hudtest-koncentrationer for de forskellige typer af penicillin (21). For koncentrationer tilpasset danske forhold se appendix 2.

Hos patienter med alvorlige straksreaktioner er det i sjældne tilfælde beskrevet, at intrakutantest kan udløse anafylaksi. Sådanne patienter anses for at have høj risiko for anafylaksi, og det anbefales at foretage priktest før intrakutantest, som i disse tilfælde titreres.

Traditionelt har priktest og intrakutantest med penicillin været et vigtigt trin i udredning af penicillinallergi. Studier viser dog, at der er færre, der har en positive hudtest end tidligere (22) og viser samtidig, at der er en væsentlig risiko for at tests kan være falsk positive (3, 15, 23-26). Desuden bliver flere positive hudtests negative over tid (3, 23, 27), så resultatet af hudtesten afhænger af, hvornår hudtesten foretages i forhold til den oprindelige reaktion. I internationale guidelines (7) anbefales, at hudtest altid foretages med penicillin-determinanterne, penicilloyl-poly-L-lysin (PPL) og minor determinant mixture (MDM), men i Danmark har de ikke vist gode resultater og anbefales ikke (1).

Ved mistanke om senreaktioner på et penicillin kan intrakutantest foretages med højeste koncentration og aflæsning gennemføres i dagene efter, hvor en evt. senreaktion typisk opstår ved indstiksstederne. Der er studier, der tyder på, at den primært bliver positiv hos patienter med længerevarende (> 1 uge) eller steroidkrævende sent opståede hudreaktioner (28, 29).

Hudtest udføres ikke/kun undtagelsesvist på børn og da kun på højt specialiserede afdelinger. Intrakutantest med straks- og senaflæsning kan foretages hos større børn. På speciel indikation kan priktest foretages hos mindre børn.

*Provokation*

Lægemiddelprovokation er den undersøgelse, som sikrest kan be- eller afkræfte allergi overfor penicilliner eller andre antibiotika og anses for at være ”Gold Standard” på internationalt niveau (30, 31). Traditionelt har en provokation kun været indiceret, når der forelå negativ hudtest og/eller negative specifik IgE målinger, men nyere data tyder på, at penicillinallergi bedst kan

forudsiges, hvis begge tests er positive, mens kun én positiv test kan være falsk positiv og derfor er dårlig til at forudsige udfaldet af provokation (3). I to danske studier har man provokeret patienter, som ikke havde IgE for penicilliner, uden forudgående hudtest og vist, at der er meget lav risiko for at udløse anafylaksi hos denne patientgruppe (2, 16).
Nyere studier fra flere steder i verden anbefaler, at man efter risikostratificering sikkert kan provokere voksne patienter med lav risiko for anafylaksi med en fuld terapeutisk dosis uden forudgående hudtest og IgE måling (5, 26, 32).
Ud fra disse betragtninger anbefaler vi, at undersøgelser forud for provokation vælges ud fra en vurdering af, om patienten vurderes at have en lav eller høj risiko for anafylaksi ved provokationen (se skema 1 og 2). Provokation bør foretages med samme administrationsform som ved den primære reaktion. Se appendix 3 for nærmere beskrivelse af procedurer omkring provokation.
Hos patienter med lav risiko for anafylaksi anbefales utitreret provokation med en enkelt fuld dosis efterfulgt af to timers observationstid. Hos patienter med høj risiko for anafylaksi foretages titreret provokation med stigende doser af det mistænkte penicillin indtil terapeutisk dosis nås (fx 1/100, 1/10 og 1/1), eller indtil en klinisk reaktion opstår.

*Børn*

Straksreaktioner ses meget sjældent hos børn og reaktioner i forbindelse med antibiotika er typisk infektionsudløste eller type IV senreaktioner i huden. Der foreligger studier fra forskellige steder i verden med provokation af børn uden forudgående IgE-måling (15, 26, 28, 33, 34). Provokation uden forudgående hudtest og IgE-måling anbefales i nyere guidelines for børn med lav risiko for anafylaksi (35, 36), hvilket er på linje med anbefalingerne for voksne.
Dansk Pædiatrisk Selskab anbefaler indtil videre IgE-måling hos alle børn, efterfulgt af en titreret provokation, oftest med 2 doser (1/10, 1/1) med 30 min. interval og observation i 2 timer efter sidste dosis, efterfulgt af langtidsprovokation i 3-7 dage. Ud fra anamnesen kan der ved svær reaktion initialt gives en mindre dosis (1/100).
http://www.paediatri.dk/images/dokumenter/vejledninger_2018/Allergiudredning_boern.pdf

*Langtidsprovokation*

Da der ofte er usikkerhed om tidspunkt for symptomdebut, og sene hudreaktioner er relativt hyppige, anbefales at forlænge provokationen med en penicillinkur i terapeutisk dosis. Der er usikkerhed om, hvor mange dages behandling, der er nødvendig for at udløse senreaktioner, men de fleste grupper tester i 3-10 dage tilpasset anamnesen. Langtidsprovokation har vist at øge andelen af patienter med positiv provokation væsentligt (1, 2, 4).

*Basofil histamin release test og basofil aktiveringstest*

Kan i visse tilfælde supplere diagnostik for forskellige antibiotikatyper og bruges i udvalgte tilfælde hvor provokation skønnes at udgøre en høj risiko for patienten. For penicillin G/V og aminopenicilliner, har disse tests dog ikke vist at kunne bidrage væsentligt til eksisterende diagnostik med måling af specifik IgE og hudtest.

UDKAST

*Tryptase*
Tryptase frigives fra mastcellerne under alvorlige IgE medierede straksreaktioner, og er ikke specifik for det enkelte lægemiddel, men kan bruges til at bestyrke mistanken om anafylaksi. Serum tryptase skal optimalt måles i en blodprøve taget 60-120 min efter debut af reaktion. Der bør følges op med en tryptase-måling på et senere tidspunkt, hvor værdien sammenlignes med patientens egen baseline-værdi for at vurdere, om der har været relevant stigning i forbindelse med reaktionen. Desuden kan et forhøjet basalt niveau indikere mastcellesygdom.

*Eosinofile granulocytter*
Forhøjet antal eosinofile i blodet i forbindelse med svære hudsymptomer og andre symptomer under antibiotikabehandling kan bidrage til mistanken om medikamentelt udløste reaktioner.

*Hudbiopsi*
Kan i sjældne tilfælde foretages i differentialdiagnostisk øjemed.

*Lappetest*
Man kan lappeteste med penicilliner eller andre antibiotika for at undersøge for kontaktallergi/senreaktion. Undersøgelsen er omstændelig og kræver flere besøg i klinikken. Desuden viser flere studier af penicilliner (1, 37), at intrakutantest med sen aflæsning er mere følsom end lappetest, der derfor ikke anbefales rutinemæssigt i udredningen.

## 9. Behandling af reaktioner, som opstår under udredning

Behandling af allergiske reaktioner udløst af penicilliner og andre antibiotika adskiller sig ikke fra behandlingen af tilsvarende reaktioner med andre udløsende årsager.

Straksreaktioner: Ved anafylaksi behandles efter gældende retningslinjer, hvor førstevalgsbehandling består af 0,3 mg adrenalin intramuskulært og væskebehandling. Der kan suppleres med antihistamin og steroid. Ved mildere reaktioner med hud- eller slimhindesymptomer behandles med antihistamin og evt. steroid og observeres for yderligere symptomudvikling.

Senreaktioner: Makulopapuløse udslæt behandles afhængigt af sværhedsgrad med steroid (systemisk og/eller topikalt) og evt. antihistamin. De mildeste tilfælde kræver ofte ingen behandling.

UDKAST

## 10. Antibiotika og krydsreaktivitet

Ved krydsreaktivitet mellem lægemidler forstås, at et lægemiddel udløser en allergisk reaktion pga. et eksisterende immunrespons forårsaget af en tidligere eksponering for et strukturelt beslægtet lægemiddel (38).

*Betalaktamer*

Betalaktamantibiotika udgøres af en række strukturelt beslægtede grupper opbygget omkring en betalaktamring. De væsentligste er penicilliner og cefalosporiner, mens andre grupper er carbapenemer (ex. imipenem), monobactamer (ex. aztreonam) og betalaktamase-hæmmere (ex. clavulansyre og tazobactam). Indenfor disse grupper karakteriseres de enkelte stoffer af deres sidekæder tilkoblet den mono- eller bicykliske ”kerne”.

Krydsreaktivitet indenfor og især mellem de forskellige grupper af betalaktamantibiotika synes overvejende at bero på reaktioner mod sidekæderne (7, 9). Tabel 2 illustrerer det kemiske fællesskab.

Der er en vis krydsreaktivitet indenfor gruppen af penicilliner og indenfor gruppen af cefalosporiner (39). I klinisk praksis bør man regne med, at den er fuldstændig, indtil det modsatte er vist. Således må en person med specifik IgE for penicillin (penicilloyl) anses for allergisk også for andre penicilliner, selv om der ikke kan påvises IgE for fx ampicillin. Der er ikke tilstrækkelige data omkring specificiteten af specifik IgE for de enkelte penicilliner og derfor anbefales, at patienten betragtes som CAVE alle penicilliner ved positiv specifik IgE for ét eller flere penicilliner.

Benzylpenicillin (penicillin G) og phenoxymethylpenicillin (penicillin V) har næsten ens sidekæder, så næsten 100% krydsreaktion kan forventes. Tilsvarende gælder for ampicillin (plus pivampicillin) og amoxicillin samt for dicloxacillin og flucloxacillin.

Indenfor gruppen af cefalosporiner synes krydsreaktivitet også særligt relateret til sidekædestrukturer, således at krydsreaktivitet primært er beskrevet for stoffer, hvor sidekæderne er identiske eller ligner hinanden meget. Disse observationer er dog overvejende baseret på relativt beskedne patientserier eller kasuistiske data [40]. Cefalosporiner er rubriceret i generationer, som med visse undtagelser har næsten identiske sidekæder. Det betyder, at meget stor grad af krydsreaktion må forventes inden for generationerne. Første generations cefalosporinerne cefazolin og cefalexin har dog ikke sidekædefællesskab, men sidstnævnte har (som det eneste cefalosporin) en sidekæde, som er næsten eller helt identisk med amino-sidekæden hos amoxicillin og ampicillin. Her må høj grad af krydsreaktion forventes.

Tidligere blev det antaget at der var en vis grad af krydsreaktivitet mellem penicilliner og cefalosporiner [41]. Data tyder dog på, at krydsreaktivitet var særlig hyppig ved anvendelse af de første generationer af cefalosporiner og formentlig skyldes ovennævnte sidekædefællesskab. Nyere cefalosporiner udviser en yderst beskeden eller ingen krydsreaktivitet med penicilliner (42-44).

Krydsreaktivitet mellem penicilliner og carbapenemer og mellem cefalosporiner og carbapenemer er også sjældent forekommende (hos $\leq$1 % med penicillin- eller cefalosporinallergi), og

krydsreaktioner er ekstremt sjældne, om overhovedet eksisterende mellem penicilliner og monobaktamet aztreonam (45, 46). Sidstnævnte har imidlertid sidekædefællesskab med 3. generations cefalosporinet ceftazidim. Hyppigheden af krydsreaktioner mellem betalaktamet clavulansyre og andre betalaktamer er dårligt belyst, men skønnes lav.

*Sulfonamider*
Krydsreaktioner er beskrevet i variabelt omfang omkring 50%, med reaktion mellem sulfametoxasol og sulfadiazin som den hyppigste (47). Der synes ikke at være krydsreaktioner mellem, på den ene side, sulfonamider med antibiotisk virkning inkl sulfasalazine og dapson, og på den anden side, sulfonamider med andre effekter, f.eks. sulfonylurinstof antidiabetika, COX-2 specifikke NSAID og tiaziddiuretika (48, 49).

*Fluoroquinoloner*
Krydsreaktivitet er i sporadiske kasuistiske meddelelser beskrevet hos op mod 50%. Moxifloxacin og levofloxacin synes at ligne hinanden lidt mere end ciprofloxacin (50-53).

*Aminoglykosider*
Krydsreaktioner er beskrevet med vekslende forekomst fra få til 50% væsentligst baseret på kasuistikker eller ganske små patientserier.

*Makrolider*
Krydsreaktioner er beskrevet om end relativt sjældent og på baggrund af få data (54, 55).

*Vancomycin og teicoplanin*
Krydsreaktioner er beskrevet – overvejende ved sværere hudreaktioner og hæmatologiske reaktioner (56, 57).

UDKAST

**Tabel 2.** Oversigt over kemisk fællesskab mellem penicilliner, cefalosporiner og monobactam

| | Penicillin G | Penicillin V | Ampicillin | Amoxicillin | Dicloxacillin/Flucloxacillin | Piperazillin-Tazobactam | Ceftazolin | Cefalexin | Cefuroxim | Ceftriaxon | Cefotaxim | Ceftazidim | Cefepim | Ceftarolin | Ceftobiprol | Aztreonam |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Penicilliner** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Penicillin G | | R1' | r1' | r1' | | r1' | | r1 | | | | | | | | |
| Penicillin V | R1' | | r1' | r1' | | r1' | | r1 | | | | | | | | |
| Ampicillin | r1' | r1' | | R1' | | R1' | | R1 | | | | | | | | |
| Amoxicillin | r1' | r1' | R1' | | | r1' | | r1 | | | | | | | | |
| Dicloxacillin Flucloxacillin | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Piperazillin-Tazobactam | r1' | r1' | R1' | r1' | | | | R1' | | | | | | | | |
| **Cefalosporin 1. generation** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ceftazolin | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cefalexin | r1 | r1 | R1 | r1 | | R1' | | | | | | | | | | |
| **Cefalosporin 2. generation** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cefuroxim | | | | | | | | | | R1'' | R1'' r2 | | R1'' | r1'' | r1'' | |
| **Cefalosporin 3., 4. og 5. generation** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ceftriaxon | | | | | | | | | R1'' | | R1 | R1' | R1 | r1 | r1 | R1' |
| Cefotaxim | | | | | | | | | R1'' r2 | R1 | | R1' | R1 | r1 | r1 | R1' |
| Ceftazidim | | | | | | | | | | R1' | R1' | | R1' | r1 | r1' | R1 |
| Cefepim | | | | | | | | | R1'' | R1 | R1 | R1' | | r1 | r1 | R1' |
| Ceftarolin | | | | | | | | | r1'' | r1 | r1 | r1 | r1 | | r1 | r1' |
| Ceftobiprol | | | | | | | | | r1'' | r1 | r1 | r1' | r1 | r1 | | r1' |
| **Monobactam** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aztreonam | | | | | | | | | | R1' | R1' | R1 | R1' | r1' | r1' | |

| **Fælles klassespecifik ringstruktur** | | | |
|---|---|---|---|
| Identisk R1 sidekæde | R1 | Lignende R1 sidekæde | r1 |
| R1 sidekæde har kun identisk ringstruktur | R1' | Lignende R2 sidekæde | r2 |
| R1 sidekæde har kun identisk kædestruktur | R1'' | R1 sidekæde har kun lignende ringstruktur | r1' |
| | | R1 sidekæde har kun lignende kædestruktur | r1' |

Kemisk fællesskab mellem penicilliner, cefalosporiner og monobactam tilgængelige i Danmark i maj 2018. Modificeret fra Trubiano JA et al. (9), Dickson et al. (40) et al. og Zagursky RJ et al (58).

UDKAST

## 11. Desensibilisering

Ved overfølsomhed (straksreaktioner) for acetylsalicylsyre/NSAID og kemoterapeutika, kan man have glæde af 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. Ved overfølsomhed for antibiotika vil en tilsvarende behandling kunne gennemføres, hvis der er akut og tvingende indikation for anvendelse af præparatet og der ikke findes brugbare alternativer (59). Pga. risiko for bivirkninger og behov for meget kontrolleret dosering er der tale om specialistopgaver, som yderst sjældent er indiceret (60).

## 12. Uafklarede områder

Den prædiktive værdi af påvist IgE for penicilliner er ukendt, men ligesom ved andre allergier må det forventes, at en immunologisk sensibilisering ikke altid er udtryk for klinisk allergi.
Der mangler desuden gode klinisk validerede in-vitro tests til belysning af non-IgE udløste lægemiddelreaktioner. De ville kunne overflødiggøre en del af de provokationer, som ellers er nødvendige for at be- eller afkræfte allergidiagnoserne.
Der er ret gode undersøgelser af krydsreaktivitet mellem penicilliner, men der mangler tilsvarende systematiske kliniske undersøgelser af krydsreaktiviteten mellem andre betalaktamer som cefalosporiner og carbapenemer. Her må man oftest nøjes med skøn baseret på fælles træk i de kemiske strukturer. Større viden ville gøre det nemmere at anbefale alternativer ved allergi og nemmere at vurdere om en provokation med et alternativt præparat er nødvendig.

## 13. Konklusion

Disse retningslinjer for udredning af patienter med antibiotikaallergi er baseret på seneste nationale og internationale viden samt input fra en multidisciplinær arbejdsgruppe med særlig ekspertise på området. Udredningsprincipperne er blevet opdateret og er nu baseret på en risikovurdering af hver enkelt patient, som sikrer en mere effektiv udredning af patienter samtidig med, at patientsikkerheden opretholdes.
Det er vigtigt, at man som læge i primærsektoren eller hospitalssektoren, tager stilling til, om en patients CAVE-registrering overfor et antibiotikum er relevant (her kan visitationsguiden bruges som redskab). Er den det, er der indikation for henvisning til udredning uanset karakteren af en tidligere reaktion. I modsat fald skal CAVE seponeres.

Øget fokus på udredning af patienter med mistænkt penicillinallergi vil ikke alene komme patienterne til gode i form af mere optimal og målrettet behandling, men vil desuden bidrage med mere langsigtede gavnlige effekter i form af mindsket resistensudvikling.

# Referencer


1. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. Allergy. 2013;68(8):1057-64.
2. Fransson S, Mosbech H, Kappel M, Hjortlund J, Poulsen LK, Kvisselgaard AD, et al. The Importance of Prolonged Provocation in Drug Allergy - Results From a Danish Allergy Clinic. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2017;5(5):1394-401.
3. Tannert LK, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Positive Skin Test or Specific IgE to Penicillin Does Not Reliably Predict Penicillin Allergy. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2017;5(3):676-83.
4. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Eller E, Poulsen JM, Borch JE, et al. One-week oral challenge with penicillin in diagnosis of penicillin allergy. Acta dermato-venereologica. 2012;92(3):307-12.
5. Aberer W, Macy E. Moving Toward Optimizing Testing for Penicillin Allergy. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2017;5(3):684-5.
6. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy. 2003;58(10):961-72.
7. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy. 2009;64(2):183-93.
8. Andersen SE, Garvey LH. Praktisk håndtering af patienter med mulig lægemiddeloverfølsomhed. Månedsskrift for Almen Praksis. 2016;01 Januar
9. Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML, Urbancic K, Slavin MA, Thursky KA, et al. The 3 Cs of Antibiotic Allergy-Classification, Cross-Reactivity, and Collaboration. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2017;5(6):1532-42. Epub 2017/08/28. doi: 10.1016/j.jaip.2017.06.017.
10. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy. 2016;71(8):1103-34.
11. Macy E, Romano A, Khan D. Practical Management of Antibiotic Hypersensitivity in 2017. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2017;5(3):577-86.
12. Sturkenboom MC, Verhamme KM, Nicolosi A, Murray ML, Neubert A, Caudri D, et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. BMJ (Clinical research ed). 2008;337:2245.
13. AlKhater SA , Dibo R, Al-Awam B. Prevalence and patterns of dermatological disorders in the pediatric emergency service. Journal of Dermatology and Dermatologic Surgery. 2017;21(1):7-13. Available from: http://www.sciencedirect.com.uchile.idm.oclc.org/science/article/pii/S2352241016300068
14. Zambonino MA, Corzo JL, Munoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2014;25(1):80-7.
15. Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011;127(1):218-22.
16. Holm A, Mosbech H. Challenge Test Results in Patients With Suspected Penicillin Allergy, but No Specific IgE. Allergy, asthma & immunology research. 2011;3(2):118-22.
17. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2000;30(8):1144-50.
18. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. Allergy. 2001;56(9):862-70.


UDKAST

19. Silva R, Cruz L, Botelho C, Castro E, Cadinha S, Castel-Branco MG, et al. Immediate hypersensitivity to penicillins with negative skin tests--the value of specific IgE. European annals of allergy and clinical immunology. 2009;41(4):117-9.
20. Hjortlund J, Mortz CG, Stage TB, Skov PS, Dahl R, Bindslev-Jensen C. Positive serum specific IgE has a short half-life in patients with penicillin allergy and reversal does not always indicate tolerance. Clinical and translational allergy. 2014;4:34.
21. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy. 2013;68(6):702-12.
22. Macy E, Schatz M, Lin C, Poon KY. The falling rate of positive penicillin skin tests from 1995 to 2007. The Permanente journal. 2009;13(2):12-8.
23. Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2015;3(3):365-34.e1.
24. Goldberg A, Confino-Cohen R. Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2008;100(1):37-43.
25. Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG. Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin-test reagents. The Journal of allergy and clinical immunology. 1982;69(2):238-44.
26. Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafrir K, Stauber T, Lachover-Roth I, Hershko A, et al. Oral Challenge without Skin Testing Safely Excludes Clinically Significant Delayed-Onset Penicillin Hypersensitivity. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2017;5(3):669-75.
27. Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. The Journal of allergy and clinical immunology. 1999;103(5 Pt 1):918-24.
28. Mill C, Primeau MN, Medoff E, Lejtenyi C, O'Keefe A, Netchiporouk E, et al. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. JAMA pediatrics. 2016;170(6):e160033.
29. Fransson S, H. M, Kappel M, J. E, Garvey LH. Evaluation of the diagnostic value of intradermal test with delayed reading in patients with provocation verified nonimmediate allergic reactions to penicillins.
30. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014;69(4):420-37.
31. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy. 2003;58(9):854-63.
32. Tucker MH, Lomas CM, Ramchandar N, Waldram JD. Amoxicillin challenge without penicillin skin testing in evaluation of penicillin allergy in a cohort of Marine recruits. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2017;5(3):813-5.
33. Vezir E, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, Capanoglu M, Guvenir H, Ginis T, et al. Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2016;27(1):50-4.
34. Moral L, Caubet JC. Oral challenge without skin tests in children with non-severe beta-lactam hypersensitivity: Time to change the paradigm? Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2017;28(8):724-7.
35. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PA, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2015;45(2):300-27.
36. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2016;71(2):149-61.

UDKAST

37. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Contact dermatitis. 2001;45(6):321-8.
38. Depta JP, Pichler WJ. Cross-reactivity with drugs at the T cell level. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2003;3(4):261-7.
39. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, Valluzzi RL. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. Current allergy and asthma reports. 2016;16(3):24.
40. Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. Clinical reviews in allergy & immunology. 2013;45(1):131-42.
41. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. The New England journal of medicine. 2001;345(11):804-9.
42. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. The Journal of emergency medicine. 2012;42(5):612-20.
43. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2007;136(3):340-7.
44. Caimmi S, Galera C, Bousquet-Rouanet L, Arnoux B, Demoly P, Bousquet PJ. Safety of cefuroxime as an alternative in patients with a proven hypersensitivity to penicillins: a DAHD cohort survey. International archives of allergy and immunology. 2010;153(1):53-60.
45. Terico AT, Gallagher JC. Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity. Journal of pharmacy practice. 2014;27(6):530-44.
46. Patriarca G, Schiavino D, Lombardo C, Altomonte G, De Cinti M, Buonomo A, et al. Tolerability of aztreonam in patients with IgE-mediated hypersensitivity to beta-lactams. International journal of immunopathology and pharmacology. 2008;21(2):375-9.
47. Hemstreet BA, Page RL, 2nd. Sulfonamide allergies and outcomes related to use of potentially cross-reactive drugs in hospitalized patients. Pharmacotherapy. 2006;26(4):551-7.
48. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S, et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. The New England journal of medicine. 2003;349(17):1628-35.
49. Hagen NT, Spigset O. Sulfonamide allergy - which drugs must patients avoid?. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke. 2016;136(10):915-8.
50. Venturini Diaz M, Lobera Labairu T, del Pozo Gil MD, Blasco Sarramian A, Gonzalez Mahave I. In vivo diagnostic tests in adverse reactions to quinolones. Journal of investigational allergology & clinical immunology. 2007;17(6):393-8.
51. Lobera T, Audicana MT, Alarcon E, Longo N, Navarro B, Munoz D. Allergy to quinolones: low cross-reactivity to levofloxacin. Journal of investigational allergology & clinical immunology. 2010;20(7):607-11.
52. Blanca-Lopez N, Andreu I, Torres Jaen MJ. Hypersensitivity reactions to quinolones. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2011;11(4):285-91.
53. Neuman MG, Cohen LB, Nanau RM. Quinolones-induced hypersensitivity reactions. Clinical biochemistry. 2015;48(10-11):716-39.
54. Mori F, Pecorari L, Pantano S, Rossi ME, Pucci N, De Martino M, et al. Azithromycin anaphylaxis in children. International journal of immunopathology and pharmacology. 2014;27(1):121-6.
55. Unal D, Demir S, Gelincik A, Olgac M, Coskun R, Colakoglu B, et al. Diagnostic Value of Oral Challenge Testing in the Diagnosis of Macrolide Hypersensitivity. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2018;6(2):521-7.
56. Hsiao SH, Chou CH, Lin WL, Lee EJ, Liao LH, Chang HJ, et al. High risk of cross-reactivity between vancomycin and sequential teicoplanin therapy. Journal of clinical pharmacy and therapeutics. 2012;37(3):296-300.
57. Hung YP, Lee NY, Chang CM, Lee HC, Wu CJ, Chen PL, et al. Tolerability of teicoplanin in 117 hospitalized adults with previous vancomycin-induced fever, rash, or neutropenia: a retrospective chart review. Clinical therapeutics. 2009;31(9):1977-86. Epub 2009/10/22. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.09.010.

UDKAST

58. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in beta-Lactam Allergy. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2018;6(1):72-81.e1.
59. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. Allergy. 2010;65(11):1357-66.
60. Cernadas JR. Desensitization to antibiotics in children. Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2013;24(1):3-9.

UDKAST

# Appendix 1. Visitationskriterier ved mistænkt antibiotikaallergi

| **Allergimistanke stor**<br><br>**CAVE opretholdes/oprettes**<br>**Høj risiko** | **Allergi kan ikke udelukkes**<br><br>**CAVE opretholdes/oprettes**<br>**Lav risiko for straksreaktion** | **Allergimistanke frafaldes**<br><br>**CAVE kan seponeres uden udredning** |
|---|---|---|
| **Henvisning til vurdering på allergiafdeling:**<br>Symptomdebut efter minutter/ < 2 timer<br>• Anafylaksi/IgE-medieret reaktion:<br>*Urticaria (kløende flygtige kvadler), kløe, angioødem (hævelser), hæshed, stridor, dyspnø, bronkospasme, blodtryksfald, besvimelse.*<br>• Moderate makulopapuløse udslæt (senreaktion)<br>*Varighed af udslæt > 1 uge*<br>*Steroidkrævende*<br><br>**Henvisning til vurdering på hudafdeling**<br>• Potientielt livstruende systemisk påvirkning/svære hudmanifestationer<br>*Hudafskalning, blæredannelse, slimhindeinvolvering, almen påvirkning med feber, ledsmerter, eosinofili, SJS/TEN/DRESS/AGEP/serumsyge/vaskulit*<br><br>**Ingen henvisning - CAVE opretholdes**<br>• Potentielt livstruende organpåvirkning: Knoglemarv, lever, nyrer, lunger hjerte<br>• Påvist specifik IgE (penicilliner)<br>• Patienter som ikke ønsker udredning | **Henvisning til udredning på allergiafdeling:**<br>Symptomdebut efter > 2 timer/dage<br>Potentielt livstruende symptomer udelukket<br>• Anamnese usikker/ufuldstændig<br>• Lokaliserede symptomer<br>• Har tålt andre penicilliner<br>• Milde makulopapuløse udslæt:<br>*Debut af udslæt > 2 timer efter dosis*<br>*Varighed af udslæt < 1 uge*<br>*Ikke steroidkrævende*<br>*Ikke adrenalinkrævende*<br><br>• Ikke-allergisk bivirkning, men patient utryg ved seponering af CAVE | **Mistanken frafaldes hvis:**<br>Potentielt livstruende symptomer er udelukket<br>Èt eller flere kriterier er opfyldt:<br>• Symptomdebut før opstart af antibiotikum<br>• Kun reaktion hos familiemedlem<br>• Har tålt samme præparat efterfølgende<br>• Udelukkende ikke-allergiske bivirkninger eller symptomer:<br>*F.eks kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter, oppustethed, sure opstød, halsbrand, svimmelhed, hovedpine, svampeinfektion, søvnløshed, øget svedtendens, ændret lugte- eller smagssans, træthed, hyperventilation, vasovagal reaktion*<br><br>**Patienten kan behandles med det aktuelle antibiotikum ved behov og efter grundig information af patienten**<br><br>DSA arbejdsgruppe 120818 |

## Appendix 2. Koncentrationer til hudtest

| Præparat | Koncentration | |
|---|---|---|
| | Priktest | Intrakutantest* |
| Penicillin V | 50 mg/ml | |
| Penicillin G | 10.000 IE | 10.000 IE |
| Amoxicillin | 20 mg/ml | 20 mg/ml |
| Ampicillin | 20 mg/ml | 20 mg/ml |
| Dicloxacillin | 1 mg/ml | 1 mg/ml |
| Mecillinam | 4 mg/ml | 4 mg/ml |
| Cefuroxim | 50mg/ml | 5 mg/ml |
| Piperacillin/tazobactam | 200+25 mg/ml | 20+2,5 mg/ml |

*Maksimale non-irritative koncentrationer. Ved udredning af straksreaktion titreres og startes med 1/100 og 1/10 af disse koncentrationer

UDKAST

## Appendix 3. Kortfattede retningslinjer for lægemiddelprovokationer

*Formål:*
Provokationen udføres for at af- eller bekræfte mistanke om allergi.

*Principielt:*
Der provokeres sædvanligvis med det mistænkte præparat i samme administrationsform som ved reaktionen.

*Forundersøgelser:*
Risikoevaluering skal være foretaget mhp. risiko for anafylaksi ved provokation, og provokationen planlægges ud fra dette. Der skal foreligge anamnese, aktuel medicinliste og objektiv undersøgelse (minimum hos voksne: blodtryk, puls, lunge- og hjertestetoskopi samt spirometri).
Hos patienter med høj risiko for anafylaksi ved provokation skal analyse for specifik IgE for penicilliner være negativ ved mistanke om penicillinallergi. Der undersøges med alle tilgængelige analyser (for G-penicillin, V-penicillin, ampicillin og amoxicillin og evt. penicillin minor determinants).

*Kontraindikationer:*
Provokation er kontraindiceret ved mistanke om antibiotikaudløst erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Akut Generaliseret Eksantematøs Pustulose (AGEP) og Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS).
Hvis patienten er i behandling med antihistaminer, præparater med antihistaminerg effekt eller kortikosteroid 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 haves in mente.
Hvis patienten har aktuelle allergisymptomer eller andet, der kan maskere resultaterne, udskydes undersøgelsen.

*Forsigtighedsregler:*
Provokationer foretages altid under anafylaksiberedskab og under observation. Der skal være anlagt iv-adgang ved patienter med høj risiko for anafylaksi. Optræder allergisymptomer, afbrydes provokation, og der behandles efter gældende retningslinjer.

*Dosering:*
Ved lav risiko for anafylaksi ved provokation provokeres med fuld dosis efterfulgt af to timers observation. Dansk Pædiatrisk Selskab anbefaler at børn provokeres med 2 (/3) doser (se side 12)
Ved høj risiko for anafylaksi ved provokation vil startdosis sædvanligvis være 1/100 af terapeutisk

UDKAST

dosis, som øges med en faktor 10 med 30-45 minutters interval, afhængigt af administrationsform, til terapeutisk dosis, hvis der ikke optræder allergisymptomer. 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 herefter hjemsendes ved velbefindende, normal lungefunktion og upåfaldende hud. I de fleste tilfælde fortsættes provokationen enten samme dag eller ved mistanke om senreaktioner evt den følgende morgen, og der udleveres medicin til patienten. Inden hjemsendelse skal patienten udstyres med skriftlig information om, at der er gennemført en provokation (med præparatnavn), informeres om (den lille) risiko for udvikling af senreaktion (oftest udslæt på huden), 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 allergiske straks- eller senreaktioner, kan mistanken om allergi 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 provokation med et andet penicillin for at få afklaret, om dette tåles og krydsreaktion kan udelukkes. Der bør foreligge fornyet negativ måling af specifik IgE før provokationen.
Ved senreaktion uden forudgående straksreaktion er IgE ikke involveret, og risikoen for anafylaksi er beskeden. Det kan også her være relevant at gentage provokationen med et andet penicillin for at få afklaret, om dette tåles. En sådan provokation kan sædvanligvis gennemføres uden titrering.

UDKAST