

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

Arbejdsgruppe: Lene Heise Garvey¹ (formand), Line Kring Tannert² (sekretær), Janni Hjortlund³, Britta Hjerrild⁴, Lars Peter Nielsen⁵, Holger Mosbech⁶

2019

¹Overlæge, Phd, Klinisk forskningslektor, Klinik for allergi, Hud- og allergiafdelingen, Gentofte Hospital og Institut for klinisk medicin, Københavns Universitet

²Læge, Phd, Odense Research for Anaphylaxis (ORCA), Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital

³Læge, Phd, Lægerne Nørre Farimagsgade 33, København K

⁴Overlæge, Phd, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital

⁵Overlæge, lektor, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital & Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet

⁶Speciallægekonsulent, dr.med., Klinik for allergi, Hud- og allergiafdelingen, Gentofte Hospital

Indhold

1. Forord	2
2. Baggrund.....	3
3. Vurdering i almen praksis af behov for henvisning til udredning for lægemiddelallergi.....	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.....	14
10. 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

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 penicillinallergi, 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 unødige 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 patienter sikres relevant vurdering og 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.

Disse retningslinjer tager udgangspunkt i at vurdering og udredning af patienter med mistænkt allergi overfor et antibiotikum kan tilpasses individuelt ud fra en risikovurdering. Størstedelen af patienterne, som har lav risiko for allergi, kan således udredes hurtigere og mere effektivt. Dette kræver tværsektorielt samarbejde og disse retningslinjer indeholder derfor både oplysninger relevante for *henvisende læger* i almen praksis og sygehusregi og for selve *udredningen* på allergiafdelinger og børneafdelinger. 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.

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, og aktuel praksis. 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. Vurdering i almen praksis af behov for henvisning til udredning for lægemiddelallergi

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 ses visitationskriterier, som kan benyttes af læger både i almen praksis og i sygehussektoren, der bliver konfronteret med patienter med mistænkt penicillinallergi. Her er foreslået en klassificering i tre grupper: GRØN, som omfatter patienter hvor allergimistanken kan frafalde. GUL omfatter patienter, hvor allergi ikke kan udelukkes og RØD omfatter patienter, hvor allergimistanken er stor. Patienter i GUL og RØD gruppe bør henvises til allergiudredning.

Hvis allergi kan udelukkes på anamnesen (GRØN gruppe), kan CAVE slettes uden yderligere udredning. Der kan have været tale om ikke-allergiske symptomer som hyperventilation eller hovedpine, velkendte ikke-allergiske bivirkninger såsom diarré og mavesmerter, manglende eksponering for lægemidlet eller efterfølgende behandling med samme lægemiddel uden reaktion. Patienten kan behandles med det aktuelle lægemiddel efter grundig information om baggrunden for at CAVE seponeres.

Hvis allergi ikke kan udelukkes (GUL og RØD gruppe), 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 (8).

Hos voksne med mistanke om anafylaksi eller anden straksreaktion, dvs symptomdebut < 2 timer efter tabletindtag, eller ved urticaria med senere debut, bør henvisende læge bestille specifik IgE for penicillin G, penicillin V samt ampicillin og amoxicillin og medsende svar ved henvisning til specialafdeling. Dansk pædiatrisk Selskab anbefaler IgE for penicilliner på alle børn, uanset reaktionens sværhedsgrad. Prøver til specifik IgE analyse skal helst tages 1-6 måneder efter reaktionen. Kan specifikt IgE påvises, må CAVE opretholdes og kun patienter med behov for vurdering af mulige krydsreaktioner og alternative behandlingsmuligheder henvises.

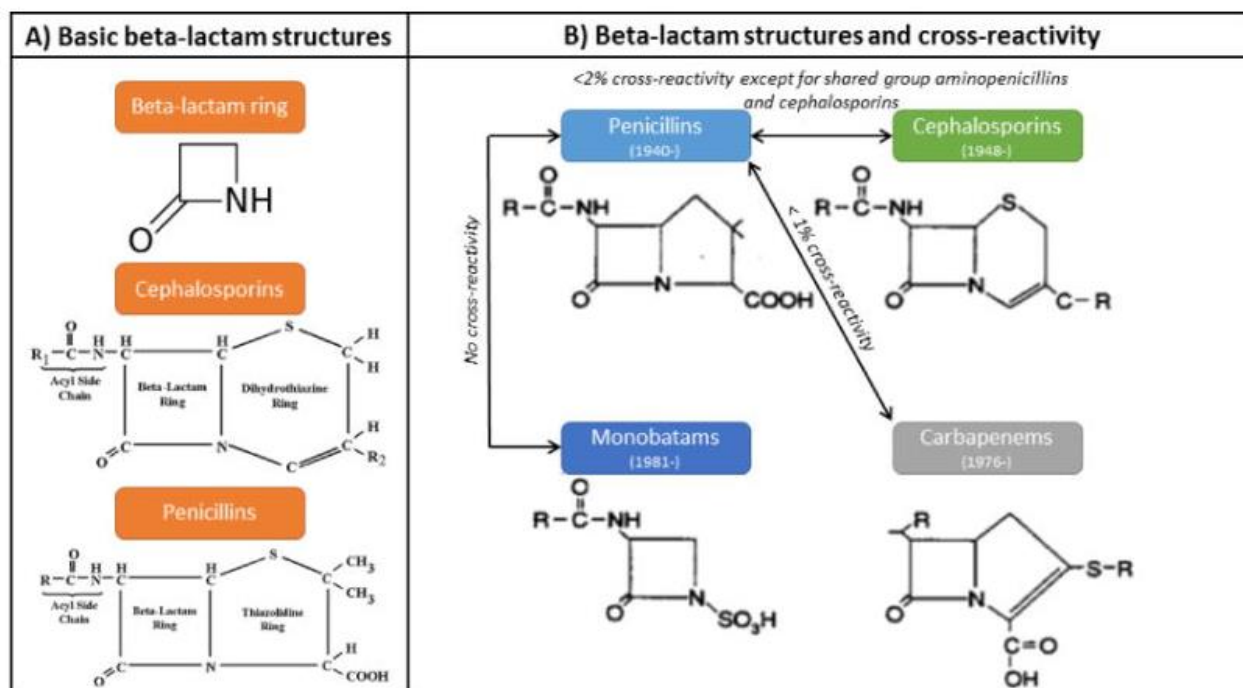
Ved reaktioner, der opstår senere i forløbet og > 2 timer efter indtag af en tablet, er en IgE-medieret mekanisme mindre sandsynlig og IgE blodprøver kan udelades før henvisning.

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 havende CAVE for penicilliner, og yderligere udredning er i de fleste tilfælde ikke indiceret. Henvisning til rådgivning på specialafdeling om mulige krydsreaktioner og alternative behandlingsmuligheder kan dog være relevant.

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 f.eks. penicillinasestabilitet 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 kun 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. Risikoen for mere alvorlige reaktioner er imidlertid 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 (serumsyge 7-8 dage) (vaskulitis 7-21 dage)
IV	T-celle medieret	Eksantem (makulopapuløst, papuløst, pustuløst, bulløst), eksem, fixed drug eruption, DRESS, AGEP, SJS/TEN	Dage til uger efter behandlingsstart (eksem/eksantem 1-21 dage) (SJS/TEN 4-28 dage) (AGEP 1-2 dage eller mere) (DRESS 2- 6 uger)

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

6. Symptomer og differentialdiagnoser

Det er vigtigt at skelne mellem almindelige - oftest gastrointestinale - bivirkninger og allergiske reaktioner. Hvis allergi kan afkræftes på anamnesen alene, eller hvis supplerende opslag i FMK (Fælles MedicinKort) afslører, at det mistænkte præparat er taget og tålt efterfølgende, er der ikke indikation for udredning for penicillinallergi (se afsnit 3 og visitationskriterier i appendix 1). 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. 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 30 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.

Første tegn er ofte varmekøbsfølelse og universel intens kløe (særligt i håndflader, fodsåler og behårede hudområder).

Anafylaksi er sjælden. I et dansk studie af 452 patienter med mistænkt penicillinallergi beskrev kun 3,2% anafylaktiske symptomer ved reaktionen (1).

7. Udredningsprincipper og risikovurdering

Hvis penicillinallergi ikke kan udelukkes, 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 test for 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 forsimples 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.

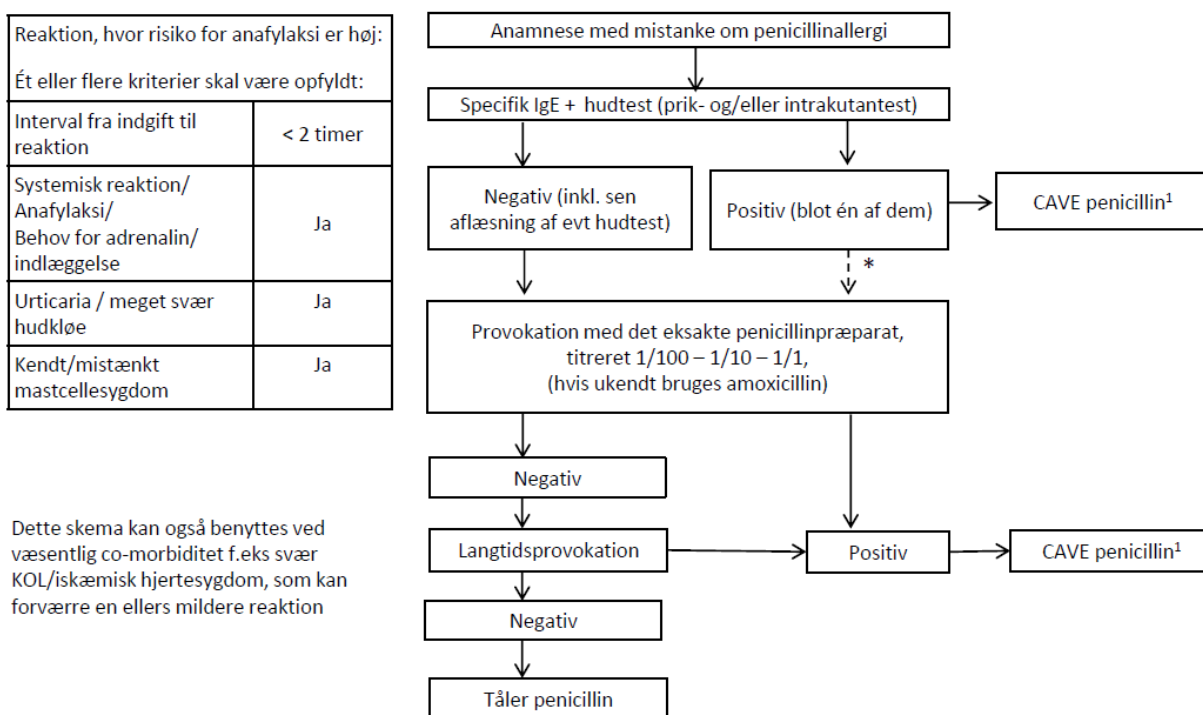
Patienter med høj risiko for anafylaksi ved provokation - udredes efter skema 1:

Omfatter patienter, hvor allergimistanken er stor, og risiko for anafylaksi ved provokation skønnes moderat til høj. Dette gælder, hvis ét eller flere af følgende kriterier er opfyldt: Reaktionen med debut < 2 timer efter indtag, alvorlige straksreaktioner med eller uden tryptasestigning (f.eks. anafylaksi, svær astma, angioødem, blodtryksfald), behov for indlæggelse/behandling med adrenalin, reaktioner med verificeret urticaria/svær universel hudkløe, 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 udredes forsigtigt, dvs. som om de havde høj risiko for anafylaksi, selvom risikoen for reaktion ved provokation skønnes lav ud fra kriterierne.

Patienter med påvist specifik IgE for penicilliner kan undtagelsesvis udredes på særlig indikation, f.eks. hyppige infektioner og immunsuppression, og bør betragtes som havende høj risiko for anafylaksi.

Skema 1. Udredning af patienter med høj risiko for anafylaksi ved provokation



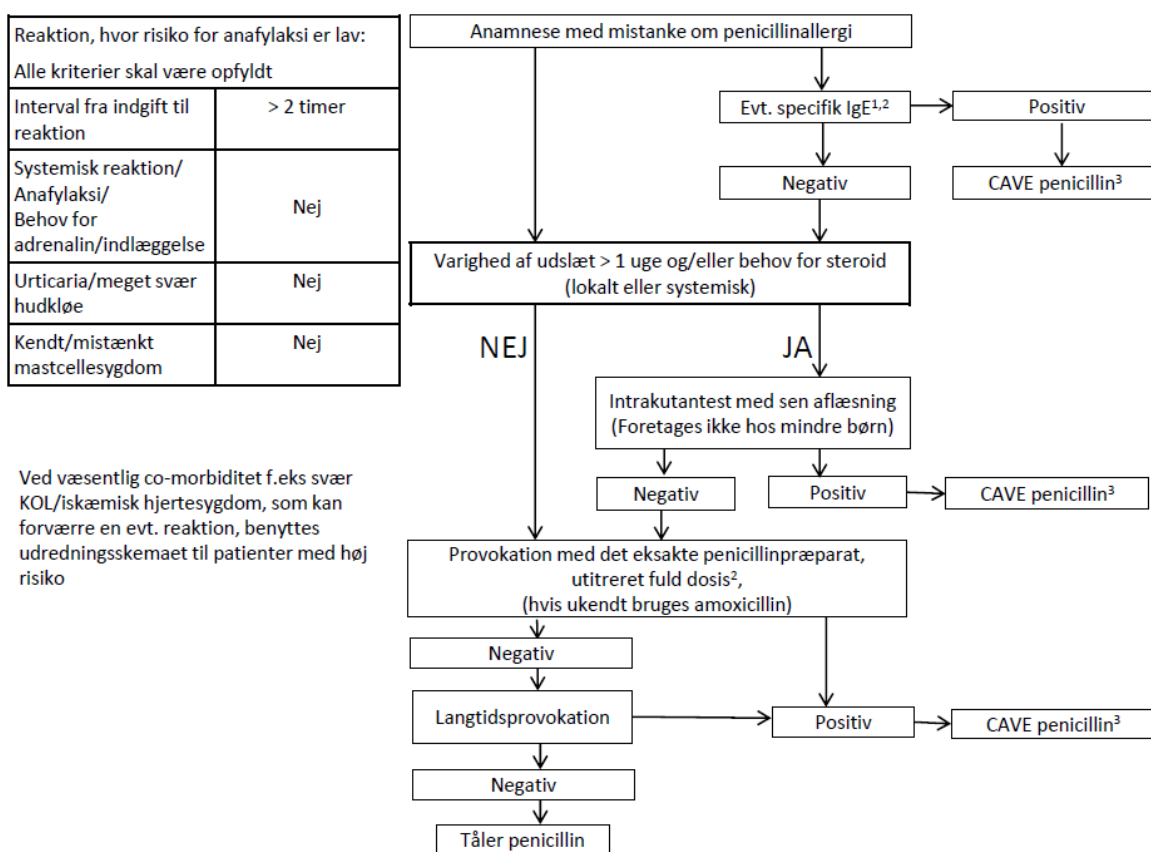
¹Stillingtagen til, om patienten skal provokeres med et andet penicillin

*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: Reaktionen 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), samt at en eventuel behandling ikke har omfattet adrenalin eller indlæggelse. Mange patienter, specielt voksne med reaktioner i barndommen, kan kun give sparsomme oplysninger om reaktionen. Disse patienter kan betragtes som havende lav risiko, hvis det kan udelukkes, at der var tale om livstruende eller på anden måde alvorlige symptomer. Argumenterne herfor er dels, at der er betydelig sandsynlighed for, at information om en evt. svær reaktion ville være videregivet/husket, og dels at sandsynligheden for reaktion på provokation/påvisning af allergi er meget lille ved mange års interval mellem den mistænkte allergiske reaktion og udredning (16).

Skema 2. Udredning af patienter med lav risiko for anafylaksi ved provokation



Ved væsentlig co-morbiditet f.eks svær KOL/iskæmisk hjertesygdom, som kan forværre en evt. reaktion, benyttes udredningsskemaet til patienter med høj risiko

¹Kan overvejes, hvis anamnesen er uklar.

²Dansk Pædiatrisk Selskab anbefaler, at specifikt IgE tages på alle børn, samt at provokation altid foretages titreret i 2 trin (se tekst side 12).

³Stillingtagen til om patienten skal provokeres med et andet penicillin.

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 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 flucloxacillin/dicloxacillin, et aminopenicillin eller andre bredspektrede penicillinpræparater, kan provokation med penicillin V overvejes. Dette kan ofte tåles, fordi de fleste reaktioner på de bredspektrede penicilliner 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 (patch test eller intrakutantest med sen aflæsning) 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 (i FMK) 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 henvisning/udredning. Henvises patienten foretages i hospitals-/speciallægeregi en risikostratificering i forhold til, om pt. har høj eller lav risiko for anafylaksi/alvorlig reaktion ved provokation, og udredningsprogram planlægges ud fra dette (se afsnit 7 udredningsprincipper og visitationskriterier i appendix 1).

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. Resultater fra patienter, hvor analysen har været brugt tyder på, at analysen vil kunne identificere patienter med svær straksallergi, som ikke fanges ved de andre tilgængelige specifikke IgE analyser for penicilliner. Der har været tradition for at måle specifikt IgE hos alle patienter med mistænkt penicillinallergi i Danmark, mens analysen sjældent bruges i udlandet, hvor man i stedet har foretaget hudtestning før provokation (6,7).

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 straksreaktion 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); resultatet er derfor meget afhængigt af, hvornår prøven tages i forhold til reaktionen. Det optimale tidspunkt for IgE måling er mellem 1 og 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 således, at man kan undlade specifik IgE jvf. skema 2 side 9. I udlandet foretages provokation på lavrisikopatienter i stigende omfang helt uden forudgående testning (21).

Hudtest

For mistænkte straksreaktioner kan hudtest foretages som priktest efterfulgt af intrakutantest. Ved sidstnævnte test eksponeres patienten for en større mængde allergen end ved priktest. Der kan intrakutantestes med alle penicilliner, som er tilgængelige i parenterale formuleringer. European Network for Drug Allergy (ENDA) har angivet non-irritative hudtest-koncentrationer for de forskellige typer af penicillin (22). For koncentrationer tilpasset danske forhold se appendix 2. Hos patienter med alvorlige straksreaktioner er det i sjældne tilfælde beskrevet, at intrakutantest kan udløse anafylaksi. Hos disse patienter anbefales det altid 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 (23) og at der er en væsentlig risiko for at tests kan være falsk positive (3, 15, 24-27). Desuden kan positive hudtests blive negative over tid (3, 24, 28), 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 samme dag, samt i dagene efter, hvor en evt. senreaktion typisk opstår ved indstikstederne. Studier tyder på, at den primært bliver positiv hos patienter med længerevarende (> 1 uge) eller steroidkrævende sent opståede hudreaktioner (29, 30). Priktest kan foretages på børn, mens intrakutantest ikke/kun undtagelsesvist udføres på børn, og da kun på højt specialiserede afdelinger.

Provokation

Lægemedelprovokation 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 (31, 32). Traditionelt har en provokation kun været indiceret, når der forelå negativ hudtest og/eller negative specifik IgE målinger. En nyere dansk undersøgelse konkluderede imidlertid, at penicillinallergi kan forudsiges med størst sandsynlighed, hvis begge tests er positive, mens kun én positiv test kan være falsk positiv (3). I to andre 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 viser, at man efter risikostratificering sikkert kan provokere voksne patienter med lav risiko for anafylaksi, med en fuld terapeutisk dosis, uden forudgående hudtest eller IgE måling (5, 21, 27, 33).

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 voksne patienter med lav risiko for anafylaksi eller andre alvorlige reaktioner 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 (f.eks. 1/100, 1/10 og 1/1), eller indtil en klinisk reaktion opstår. Hos højrisikopatienter anbefales det at etablere en iv adgang før provokation. Provokation skal for alle patienter foretages i anafylaksiberedskab.

Børn

Dansk Pædiatrisk Selskab anbefaler IgE-måling hos alle børn, og af sikkerhedsmæssige grunde 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 gives en mindre startdosis (1/100).

http://www.paediatric.dk/images/dokumenter/vejledninger_2018/Allergiudredning_boern.pdf

Alvorlige straksreaktioner ses 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, 27, 29, 34, 35).

Provokation uden forudgående hudtest og IgE-måling anbefales i nyere udenlandske guidelines for børn med lav risiko for anafylaksi (36, 37), hvilket er på linje med anbefalingerne for voksne.

Langtidsprovokation

Da der ofte er usikkerhed om tidspunkt for symptomdebut, og sene hudreaktioner er relativt hyppige, anbefales at forlænge provokationen med en regelret kur med 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 (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.

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 (epikutanteste) med penicilliner eller andre antibiotika for at undersøge for kontaktallergi/senreaktion. Undersøgelsen kræver flere besøg i klinikken. Desuden viser flere studier af penicilliner (1, 38), at intrakutantest med sen aflæsning er mere følsom end lappetest, der derfor ikke rutinemæssigt anbefales 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 er adrenalin intramuskulært, og væskebehandling. Der kan suppleres med antihistamin og steroid. Ved mildere reaktioner med hud- eller slimhindsymptomer behandles med antihistamin og evt. steroid og observeres for yderligere symptomudvikling.

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

10. 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 (39).

Betalaktamer

Betalaktamantibiotika udgøres af en række strukturelt beslægtede grupper opbygget omkring en betalaktamring. De væsentligste er penicilliner og cefalosporiner, mens andre grupper er carbapenemer (f.eks. imipenem), monobactamer (f.eks. aztreonam) og betalaktamase-hæmmere (f.eks. clavulansyre og tazobactam). Indenfor disse grupper karakteriseres de enkelte stoffer af deres sidekæder tilkøbt 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 det samme gælder indenfor gruppen af cefalosporiner (40). 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 f.eks. 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 sidekædestrukturen, 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 (41). 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 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 (42). Data tyder dog på, at krydsreaktivitet var særlig hyppig ved anvendelse af de første generationer af cefalosporiner og formentlig skyldes ovennævnte sidekædefællesskab. Senere generationer af cefalosporiner udviser en yderst beskedne eller ingen krydsreaktivitet med penicilliner (43-45) og kan benyttes ved penicillinallergi hvis sidekædefællesskab er udelukket (se tabel 2).

Krydsreaktivitet mellem penicilliner og carbapenemer og mellem cefalosporiner og carbapenemer er også sjældent forekommende (hos ≤ 1 % med penicillin- eller cefalosporinallergi), og krydsreaktioner er ekstremt sjældne, om overhovedet eksisterende mellem penicilliner og monobaktamet aztreonam (46, 47). 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 hos omkring 50%, med reaktion mellem sulfametoxazol og sulfadiazin som den hyppigste (48). 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 (49, 50).

Fluoroquinoloner

Krydsreaktivitet er i sporadiske kasuistiske meddelelser beskrevet hos op mod 50%. Moxifloxacin og levofloxacin synes at ligne hinanden lidt mere end ciprofloxacin (51-54).

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 (55, 56).

Vancomycin og teicoplanin

Krydsreaktioner er beskrevet – overvejende ved sværere hudreaktioner og hæmatologiske reaktioner (57, 58).

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

	Penicillin G	Penicillin V	Ampicillin	Pivampicillin	Amoxicillin	Dicloxacillin/Flucloxacillin	Mecillinam	Pivmecillinam	Piperacillin-Tazobactam	Ceftazolin	Cefalexin	Cefuroxim	Ceftriaxon	Cefotaxim	Ceftazidim	Cefepim	Ceftarolin	Ceftobiprol	Aztreonam
Penicilliner																			
Penicillin G	R1	r1'	r1'	r1'	r1'				r1'		r1								
Penicillin V	R1	R1	r1'	r1'	r1'				r1'		r1								
Ampicillin	r1'	r1'	R1	R1	R1'				R1'		R1								
Pivampicillin	r1'	r1'	R1	R1	R1'			R2	R1'		R1								
Amoxicillin	r1'	r1'	R1	R1'	R1'				r1'		r1								
Dicloxacillin																			
Flucloxacillin																			
Mecillinam								R1											
Pivmecillinam				R2			R1	R1											
Piperacillin-Tazobactam	r1'	r1'	R1	R1'	r1'						R1'								
Cefalosporin 1. generation																			
Ceftazolin										R1									
Cefalexin	r1	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'	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 sidekæde har kun identisk ringstruktur	R1'	Lignende R2 sidekæde
R1 sidekæde har kun identisk kædestruktur	R1''	R1 sidekæde har kun lignende ringstruktur
		R1 sidekæde har kun lignende kædestruktur

Kemisk fællesskab mellem penicilliner, cefalosporiner og monobactam tilgængelige i Danmark i maj 2019. Modifieret fra Trubiano JA et al. (9), Dickson et al. (41) et al. og Zagursky RJ et al (59).

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 fuld dosis 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 overfor antibiotika vil en tilsvarende behandling kunne gennemføres, hvis der er akut og tvingende indikation for anvendelse af præparatet og der ikke findes brugbare alternativer (60). Pga. risiko for bivirkninger og behov for meget kontrolleret dosering er der tale om specialistopgaver, som yderst sjældent er indiceret (61).

12. Uafklarede områder

Den prædiktive værdi af påvist IgE for penicilliner er ukendt, men det må 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 allergidiagnosen.

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 (se visitationskriterier i appendix 1). Er den relevant, er der indikation for henvisning til udredning uanset karakteren af en tidligere reaktion. I modsat fald skal CAVE slettes efter grundig information af patienten. 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, Rouzair 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.

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. Torres MJ, Adkinson NF Jr, Caubet JC, Khan DA, Kidon MI, Mendelson L, Gomes ER, Rerkpattanapipat T, Zhang S, Macy E; AAAAI/WAO 2018 Symposium Penicillin and Cephalosporin Allergy Testing Working Group. Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):40-45.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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-Shafir 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.
28. 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.
29. 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.
30. Fransson S, Mosbech H, Kappel M, Elberling J, Garvey LH. Evaluation of the diagnostic value of intradermal test with delayed reading in patients with provocation verified nonimmediate allergic reactions to penicillins. (submitted)
31. 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.
32. 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.
33. Tucker MH, Lomas CM, Ramchandrar 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.
34. 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.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, Valluzzi RL. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Current allergy and asthma reports*. 2016;16(3):24.
41. Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2013;45(1):131-42.
42. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *The New England journal of medicine*. 2001;345(11):804-9.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Terico AT, Gallagher JC. Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity. *Journal of pharmacy practice*. 2014;27(6):530-44.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Blanca-Lopez N, Andreu I, Torres Jaen MJ. Hypersensitivity reactions to quinolones. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2011;11(4):285-91.
54. Neuman MG, Cohen LB, Nanau RM. Quinolones-induced hypersensitivity reactions. *Clinical biochemistry*. 2015;48(10-11):716-39.
55. 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.
56. 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.

57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.

Appendix 1. Visitationskriterier ved mistænkt antibiotikaallergi

Allergimistanke stor CAVE opretholdes/oprettes Høj risiko	Allergi kan ikke udelukkes CAVE opretholdes/oprettes Lav risiko for straksreaktion	Allergimistanke frafaldes CAVE kan slettes uden udredning
<p>Henvisning til vurdering på allergiafdeling/børneafdeling: Symptomdebut efter minutter/ < 2 timer</p> <ul style="list-style-type: none"> Anafylaksi/IgE medieret reaktion: <i>Urtikaria (kløende flygtige kvadler), kløe, angioødem (hævelser), hæshed, stridor, dyspnø, bronkospasme, blodtryksfald, besvimelse.</i> moderate makulopapuløse udslæt (senreaktion) <i>Varighed af udslæt > 1 uge</i> <i>Steroidkrævende</i> <p>Henvisning til vurdering på hudafdeling</p> <ul style="list-style-type: none"> Potentielt livstruende systemisk påvirkning/hudmanifestationer <i>Hudafskalning, blæredannelse, slimhindeinvolvering, almen påvirkning med feber, ledsmerter, eosinofili, SJS/TEN/DRESS/AGEP/serumsyge/vaskulit</i> <p>Ingen udredning - CAVE opretholdes</p> <ul style="list-style-type: none"> Potentielt livstruende organpåvirkning: Knoglemarv, lever, nyre, lunger, hjerte Påvist specifik IgE (penicilliner) eller stor anamnestisk sikkerhed Patienter som ikke ønsker udredning 	<p>Henvisning til udredning på allergiafdeling/børneafdeling: Symptomdebut efter > 2 timer/dage Potentielt livstruende symptomer udelukket</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamnese usikker/ufuldstændig Lokaliserede symptomer Har tålt andre penicilliner Milde makulopapuløse udslæt: <i>Debut af udslæt > 2 timer efter dosis</i> <i>Varighed af udslæt < 1 uge</i> <i>Ikke steroidkrævende</i> <i>Ikke adrenalinkrævende</i> <ul style="list-style-type: none"> Ikke-allergisk bivirkning, men patient utryk ved seponering af CAVE <p>Ved svær co-morbiditet fx kardiopulmonalt, kan patienter med lav risiko for straksreaktion af sikkerhedsgrunde udredes som om de havde høj risiko</p>	<p>Allergimistanke frafaldes hvis: Potentielt livstruende symptomer udelukket Ingen hud- eller slimhindsymptomer Ét eller flere kriterier er opfyldt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Symptomdebut før opstart af antibiotikum Kun reaktion hos familiemedlem Har tålt samme præparat efterfølgende Udelukkende ikke-allergiske bivirkninger eller symptomer: <i>F.eks kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter, oppustethed, sure opstød, halsbrand, svimmelhed, hovedpine, svampeinfektion, søvnløshed, øget svedtendens, ændret lugte- eller smagssans, træthed, hyperventilation, vasovagal reaktion</i> <p>Patienten kan behandles med det aktuelle antibiotikum ved behov og efter grundig information af patienten</p> <p style="text-align: right;">DSA arbejdsgruppe 280519</p>

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. Kun parenterale sterile opløsninger kan bruges. Ved udredning af straksreaktion titreres og startes med 1/100 og 1/10 af disse koncentrationer

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, aktuell 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 penicillin G, penicillin V, 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 have 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 afsnit om børn side 12).

Ved høj risiko for anafylaksi ved provokation vil startdosis sædvanligvis være 1/100 af terapeutisk 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, således at en potentiel senreaktion på første dosis erkendes inden næste dosis. Der udleveres medicin til patienten, inkl medicin til behandling af evt symptomer. 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 på 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 foretage provokation 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 foretage 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 hvis der er tale om straksreaktion.

Ved senreaktion uden forudgående straksreaktion er IgE ikke involveret, og risikoen for anafylaksi er beskednen. Det kan også her være relevant at foretage provokation med et andet penicillin for at få afklaret, om dette tåles. I de fleste tilfælde er der tale om provokation med penicillin V, som oftest tåles hos patienter med reaktion på aminopenicilliner. En sådan provokation kan sædvanligvis gennemføres uden titrering.