

Hur hantera misstänkt penicillin Provokation och desensibilisering –

SAMMANFATTNING:

Penicillinallergi misstänks ofta på felaktiga grunder. Samtidigt är det en av de vanligaste läkemedelsallergierna och kan ge svåra reaktioner. Det är angeläget att ställa rätt diagnos, både för att identifiera klart allergiska patienter och för att undvika felaktig stämpel om allergi. Utredning med anamnes, in vitrotest samt hudtest leder inte alltid fram till säkert svar och behovet av provokation som led i penicillinallergiu-
tredning har ökat, eftersom validerade hudtest med PPL (penicilloylpolylysin) och MDM (minor determinants mixture) ej längre är tillgängliga. Förslag till scheman för utredning och provokation ges. Om stark indikation för penicillinbehandling föreligger trots allergi av IgE-typ kan desensibilisering utföras, vilket dock i praktiken är mycket ovanligt. Efter svåra reaktioner av annan karaktär, såsom Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys är däremot såväl provokation som desensibilisering kontraindicerad. Det är på grund av underrapportering osäkert hur många allvarliga penicillinreaktioner som egentligen sker. Det är angeläget att läkare anmäler alla kraftiga reaktioner mot penicillin och andra läkemedel.

Sonja Werner

är specialist i allergisjukdomar och internmedicin och överläkare vid allergimottagningen på Universitetssjukhuset i Lund.

Per Thunqvist

är överläkare vid Sachsska Barn- och Ungdomskliniken.

KONTAKTADRESS:

Sonja Werner
Allergimottagningen
Hjärt- och lungdivisionen
Universitetssjukhuset
221 85 Lund
sonja.werner@med.lu.se

SONJA WERNER, *Universitetssjukhuset, Lund*
PER THUNQVIST, *Södersjukhuset, Stockholm*

Penicillin och övriga betalaktamantibiotika tillhör de antibiotika vi använder mest. De är också bland de vanligaste läkemedlen som ger upphov till allergi – även svår sådan. I USA anges 75 % av fatala anafylaxier vara orsakade av penicillin (1). I Sverige har sedan år 2000 nio fall av anafylaxi utlöst av Penicillin-V (PcV) rapporterats till Läkemedelsverket, vilket fortfarande gör PcV till ett av de frekventaste perorala medlen som orsakar anafylaxi. Problemet torde i verkligheten vara betydligt större, allt talar för att de flesta reaktioner inte rapporteras.*

Det är än vanligare med misstanke om penicillinallergi. Ungefär 10 % i ett blandat material av patienter uppger att de är penicillinallergiska. Samtidigt visar erfarenheten att de allra flesta av dessa skulle befinnas tolerera penicillin om de studerades närmare (2). En grannliga uppgift blir därför att diagnostisera pc-allergier rätt, så att svåra och livshotande reaktioner undviks samtidigt som patienter inte felaktigt får stämpeln penicillinallergi. Penicillin är ju ofta förstahandsantibiotikum, både billigast och bäst.

Att i onödan använda alternativa antibiotika kan leda till ekologiska problem med ökad risk för resistensutveckling.

I praktiken är det alltså vanligast att en penicillinutredning mynnar ut i att patienten frias från misstanke om allergi. Och det är angeläget att rensa bland varningsmärkningarna så att de respekteras när fog för stämplingen finns. Enligt Socialstyrelsens föreskrifter ska varningsmärkning ske endast vid risk för allvarlig reaktion.

* Rapportera alltså allvarliga reaktioner! Det räcker med en journalkopia till biverkningsenheten.

Immunologisk bakgrund och testmöjligheter

Penicillin kan ge upphov till samtliga typer av allergiska reaktioner enligt Gell and Coombs förenklade men pedagogiska indelning (se inledningsartikeln). Av dessa är den snabballergiska IgE-förmedlade typ-1-reaktionen mest frekvent. Penicillinanafylaxi brukar anges som klassiskt exempel på typ-1-reaktion och är av läkemedel mest studerad, varför immunkemin kartlagts mer för penicillin än för andra antibiotika. Penicillinmolekylen är mycket reaktiv eftersom betalaktamringen är instabil. Den öppnas lätt upp och bildar penicilloyl som efter bindning till protein (haptenmekanism) kan bli allergent. Eftersom 95 % av nedbrytningsprodukterna utgörs av penicilloyl kallas den för Major determinant. Kopplat till en bärare, polylysin, har den som penicilloylpolylysin (PPL) funnits tillgänglig för hudtest. Vi har kvar in vitro bestämning av specifika IgE-antikroppar, RAST (Reformed Allergo Sorbent Test).

Övriga allergena metaboliter, så kallade Minor determinants, bildas i mindre utsträckning men har samtidigt visats relativt oftare vara orsak till anafylaxi (3) medan sensibilisering mot penicilloyl oftare ger urtikaria. Det är alltså viktigt att ha Minor determinants med i utredningen av penicillinallergi och det har funnits ett hudtestkit, Allergopen (Allergopharma, Hamburg) med såväl PPL som MDM (Minor Determinants Mixture) för pricktest och intrakutantest. Studier har visat mycket hög negativ prediktivitet (99 %) avseende svårare allergisk typ-1-reaktion (4), och anafylaxi har aldrig rapporterats efter negativ hudtest med PPL och MDM

linallergi? när och hur

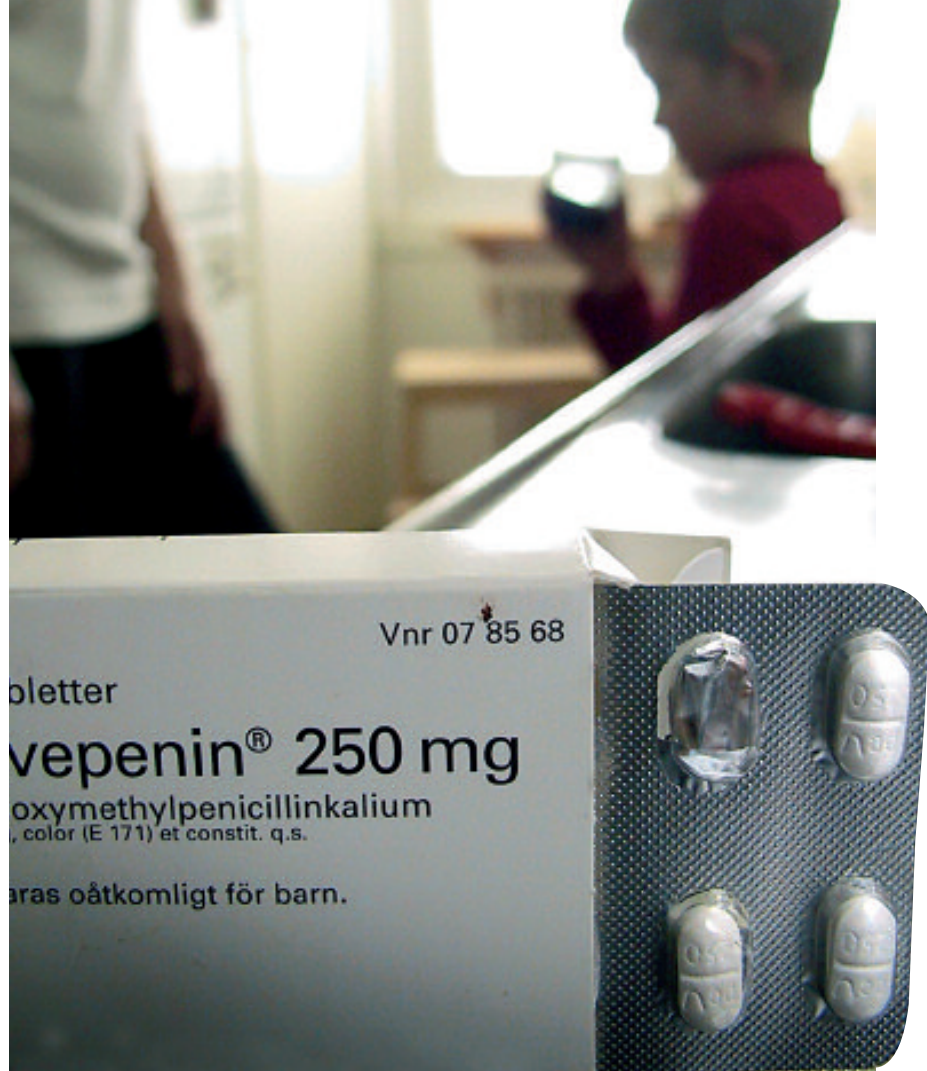
Penicillinallergi är en av de vanligaste läkemedelsallergierna och kan ge svåra reaktioner. I Sverige har nio fall av anafylaxi rapporterats sedan år 2000.

FOTO: ANDERS JOHANSSON/PRESSENS BILD

(5). Vid negativt utfall har man därför kunnat avstå från provokation.

Tyvärr har kitet nyligen dragits in (av kommersiella skäl), vilket väckt invändningar (6). I Lund och på de flesta vuxenallergimottagningar i Skåne har det använts som rutinmetod vid penicillin-allergikutredning. Testprotokollen måste nu göras om, eftersom vi får klara oss utan hudtest med PPL och MDM. Det som återstår är bensylpenicillin, som bara utgör en av flera minor determinants. Styrka 5 mg/ml rekommenderas för pricktest följt av 0,5 mg/ml för intrakutantest. Om testning utförs trots misstänkt anafylaxianamnes bör intrakutantest göras efter spädning till 0,05 mg/ml eller lägre. Se spädningsschema (tabell 1, sidan 18).

Vad gäller RAST för penicilloyl så har de vidareutvecklade icke isotopberoende testerna högre precision än tidigare tekniker. Dock är sensitiviteten avseende klinisk allergi låg och stark allergi kan missas eftersom minor determinants inte ingår (man kan dock få RAST-analys även för penicillanyl, som är en minor determinant, utfört på Pharmacia diagnostics forskningslab, Rf, en metod under utveckling). Specificiteten för penicilloyl-RAST är hygglig, cirka 80% hos patienter med anamnes som stämmer med IgE-förmedlad reaktion (7). Positiv RAST kan alltså hos dylika patienter tas som intäkt för penicillinallergi. Penicilloyl-RAST är värdefull även lång tid efter en misstänkt allergiepisod eftersom positivitet kan kvarstå länge. Någon skillnad i tillförlitlighet beroende på tidsdurationen efter reaktion kunde inte påvisas i en studie (7). Förvisso avtar efterhand den specifika IgE-halten hos många



när allergenexponeringen varit helt tillfällig såsom vid en tidbegränsad läkemedelstillförsel. Detta motsvarar vanligen också en kliniskt avtagande allergi, i analogi med naturalförloppet för allergi efter insektsstick.

Utredningsgång

Tester i all ära – grunden för bedömning av misstänkt penicillinreaktion är en noggrann anamnes, som ofta är tillräcklig för diagnos. Se förslag på diagnostisk algoritm efter penicillinreaktioner (fig 1).

Hudreaktioner dominerar och handläggningen bygger mycket på klassifikation av dessa (tabell 2) – förutom att anafylaxisymtom naturligtvis noggrant måste uppmärksammas. Anamnesupptagandet är alltså fundamentalt (tabell 3).

Det är viktigt att skilja på exantem och urtikaria. Det stora flertalet av penicillinassocierade utslag utgörs av exantem, som inte är uttryck för någon allergi.

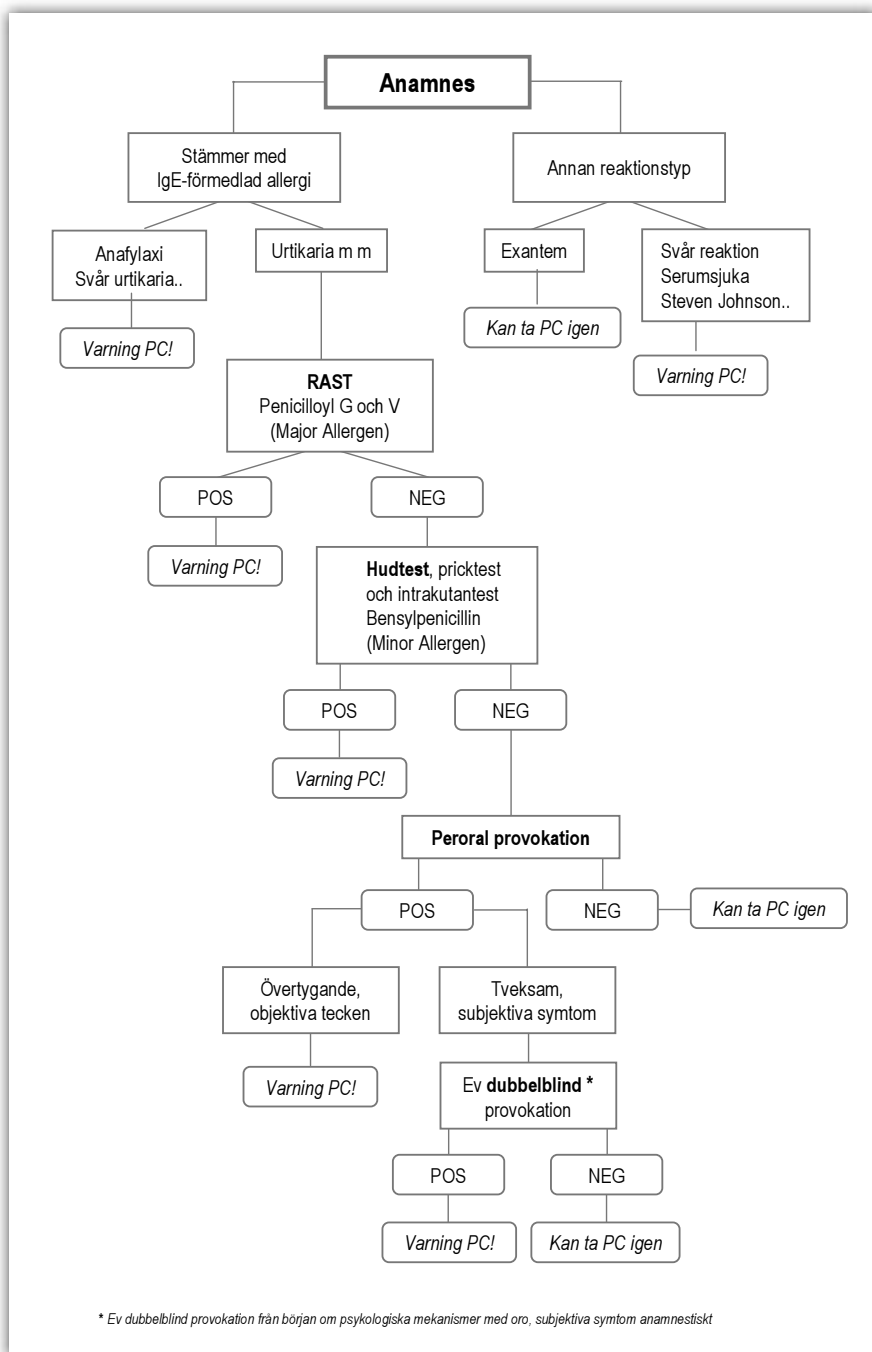
Exantem innebär i regel symmetriskt utbredda, rodnade makulopapulära utslag på extremiteter och bål, oftast ej kliande, ibland dock förenat med lätt klåda. Utslagen brukar komma en bit in i kuren. T-lymfocytengagemang har i vissa fall

påvisats, särskilt vid småprickig morbilliform typ, men någon immunologisk genes anses i regel ej föreligga och reaktionen ska alltså inte tolkas som allergisk. I synnerhet virus, men även bakterieinfektion, med eller utan antibiotikastillförsel, kan vara orsaken till utslagen, och de kan försvinna trots att antibiotikabehandlingen fortsätter.

Urtikaria med klåda, angioödem, och eventuellt anafylaxisymtom stämmer däremot med IgE-förmedlad allergi. Vid uttalad symtombild behöver detta inte utredas vidare eftersom allergidiagnosen är klar. Ju tidigare symtomen kommer efter medicineringsstarten, desto mer övertygande är allergidiagnosen. Sent debuterande urtikaria kan dock även den vara IgE-förmedlad.

Efter serumsjuka, se inledningsartikeln, föreligger recidivrisk vid ny antibiotikabehandling, som alltså ska undvikas och man brukar avstå från utredning. Sådan kan dock bli aktuell senare i livet – så småningom tolereras ibland penicillin åter.

Fjällande och bullösa dermatoser som Steven Johnsons syndrom (mukokutant syndrom) och TEN (Toxisk Epidermal Nekrolys, Lyells syndrom) kan bli inten-



FIGUR 1. Flödesschema

siva och allvariga. Aktuella studier tyder på att tillstånden medieras av cytotoxiska T-celler men hittills finns ingen pålitlig test för detta.

Penicillinbehandling ska omedelbart avslutas vid dessa tillstånd och aldrig mera ges.

Provokation

Provokation är indicerad när frågan om penicillinallergi fortfarande ej är besvarad trots noggrann anamnes RAST-analys samt hudtest (fig 1). Kontraindikation för provokation är anafylaktisk chock, samt de allvariga hudtillstånden enligt

TABELL 1 Spädningsschema bensyl-pc, för hudtest

A.	1 g	bensyl-pc	+ 10 ml	0,9%	NaCl	ger 10 ml à 100 mg/ml
B.	0,5 ml	"-"	100 mg/ml	+ 9,5 ml	"-"	ger 10 ml à 5 mg/ml
C.	0,5 ml	"-"	5 mg/ml	+ 4,5 ml	"-"	ger 5 ml à 0,5 mg/ml
D.	0,5 ml	"-"	0,5 mg/ml	+ 4,5 ml	"-"	ger 5 ml à 0,05 mg/ml
Osv.						

ovan. Peroral provokation rekommenderas, den är säkrare och lika tillförlitlig som parenteral.

Beroende på anamnesen kan provokationen genomföras i olika antal steg (tabell 4). Vid endast liten misstanke om typ-1 allergi kan man ge terapeutisk dos direkt. Det borde egentligen inte behövas en provokation i dylika fall (fig 1), men testet kan ändå anses vara motiverat, för att övertyga såväl patient som behandlande läkare om att allergimiss-tanken varit felaktig, så att patienten vågar ta penicillin igen.

Vid lite starkare anamnes, till exempel med utbredd urtikaria med kraftig klåda särskilt vid debut tidigt i en kur, bör provokationen utföras mer försiktigt, uppdelat i två eller flera steg (tabell 5).

Hos en orolig patient, eller om endast subjektiva besvär förväntas till exempel klåda eller klumpkänsla i halsen, kan med fördel provokationen utföras dubbelblindt. Det innebär två besök, varvid ena gången penicillintabletterna ges delade eller krossade i ogenomskinliga kapslar, som kan fås från apoteket. Vid andra tillfället, okänt vilket för patient och närvarande vårdpersonal inklusive läkaren, ges placebokapslar med samma tidsintervall och antal. Symtomkort fylls i och jämförs vid senare kodbrytning. Reaktion enbart på placebo inträffar ofta och patienten kan då frias från den allergidiagnos, som annars, utan placebo, i stället hade ansetts bevisad av provokationen.

Hos barn förfar man annorlunda, det är ovanligare än hos vuxna med riktigt svåra penicillinreaktioner och man använder terapeutisk provokationsdos direkt. Blindad provokation är ovanlig. I två svenska presenterade men opublicerade undersökningar genomfördes oral provokation på samtliga barn (> 250) som testades för misstänkt penicillinallergi, utan att någon upplevde en allvarlig reaktion (Strömberg, Thunqvist-Lindfors).

Desensibilisering

Desensibilisering kan genomföras om patienten måste ha penicillin trots allergi, det vill säga när annat antibiotikum inte är ett alternativ. I praktiken blir den mycket sällan aktuell. Metoden fungerar endast vid IgE-förmedlad allergi och motsvarar det klassiska sättet att skapa tolerans, genom att tillföra successivt stigande doser allergen. Effekten beror sannolikt på allergenspecifik desensibilisering på mastcells-nivå (8). Hudtest-reaktiviteten minskar trots

kraftig ökning av specifika IgE-antikroppshalten, vilket ju stämmer med desensibilisering på cellnivå.

Vid andra reaktionstyper såsom se-rumsjuka och hemolytisk anemi fungerar inte desensibilisering och den ska absolut inte utföras vid svåra tillstånd som Steven-Johnsons och TEN, den kan då inducera en progredierande, potentiellt livshotande reaktion.

Det har länge funnits desensibiliseringsscheman med parenteral penicillintillförsel, men med dessa har man sett en hel del svåra allergiska reaktioner. Peroral tillförsel anses säkrare (9). I regel rekommenderas en startdos på 1:10 000 av terapeutisk dos (tabell 5). Dubblering av dosen sker sedan var femtonde-30:e minut. Lindriga allmänreaktioner under proceduren är vanliga, men allvarliga biverkningar sällsynta. Om allergisymtom uppträder ska de behandlas och vid lindriga besvär fortsätter man enligt schemat. Efter måttliga symtom går man till-

baka 3–4 steg och vid kraftigare reaktion reducerar man doserna ytterligare. Penicillintillförseln fortsätter sedan enligt schemat och fulldos brukar kunna uppnås. Det är sedan viktigt att direkt gå vidare med planerad penicillinterapi – efter något dygn kan den inducerade toleransen mot penicillin åter ha minskat och det finns risk för allergireaktion igen (5).

I analogi med detta kan även desensibilisering, peroral eller vid behov parenteral, utföras med andra antibiotika när misstänkt IgE-sensibilisering föreligger och starkt behov av behandlingen finns.

Självklart måste noggrann och kontinuerlig övervakning ske under hela förloppet, helst av allergispecialist. Intravenös ingång och beredskap för behandling av allergisk reaktion ska finnas.

Korsallergi

Ampicillin och amoxicillin har hög frekvens reaktioner (5–10% får exantem) och har hög grad av korsallergi gentemot

penicillin. Det finns även rapporterade specifika allergier mot särskilt amoxicillin. Det har påvisats bland annat i Spanien där förbrukningen av amoxicillin är omfattande. Sensibilisering torde då ha skett mot en sidokedja, och dessa patienter tål vanligt penicillin.

1. *Utslag utan klåda. Magbesvär med illamående – diarré.*

Fortsätt, om möjligt, pågående behandling. Ingen utredning krävs. Pc kan åter ges vid behov.

2. *Utslag med klåda eller lindrig urtikaria.*

Avbryt behandlingen. Ompröva indikationen för fortsatt antibiotikaterapi. Finns indikation, ge erytromycin eller cefalosporin. Om symtom uppstått under de första behandlingsdyggen, utredning på specialistmottagning. Vid reaktion senare kan patienten utredas i primärvården med peroral endosprovokation. Om ingen reaktion uppstår då, kan pc ges framgent. Om patienten reagerar vid senare förnyad pc-kur, bör remiss för specialistbedömning utfärdas.

3. *Uttalad urtikaria samt led- och ansiktssvullnad.*

Avbryt behandlingen. Stor recidivrisk föreligger, varför pc bör undvikas i fortsättningen. Varningsmärkning och biverkningsanmälan.

4. *Anafylaxi, mukokutant syndrom eller annan intensiv hudåkomma.*

Avbryt behandlingen. Akutremiss till sjukhus. Patienten ska framgent inte ha pc. Varningsmärkning och biverkningsanmälan!

TABELL 2.
Praktisk handläggning av penicillinreaktioner
Workshop Penicillin Allergy, Socialstyrelsen 1988, s. 76.

TABELL 3. Anamnesfrågor

- Vilka symtom? Anafylaxitecken?
- Om hudutslag: utseende? nässelutslag? klåda? utbredning? fjällning, blåsor? sår på hud, slemhinnor?
- När i kuren kom symtomen?
- Duration?
- Förlopp efter eventuell avbruten behandling?
- Typ av infektion?
- Annan samtidig behandling?
- Tidigare reaktioner?
- Tidigare pc-behandling?

Inhämta och bedöm tidigare journaluppgifter!

En noggrann anamnes är ofta tillräcklig för att diagnostisera penicillinallergi, men behovet av provokation som ett led i utredningen har ökat.



1 stegsmodell:

1 tablett Kåvepenin* 800 mg
< 60 kg,** 500 mg

observation 1–2 timmar

2 stegsmodell

1) 1/2 tablett Kåvepenin 125 mg
efter 30 min

2) 1 tablett Kåvepenin 800 mg
< 60 kg, 500 mg

observation 1–2 timmar

3 stegsmodell

1) 1/8 tabl** Kåvepenin 125 mg
efter 30 min

2) 1 tablett Kåvepenin 125 mg
efter 1 timme

3) 1 tablett Kåvepenin 800 mg
< 60 kg, 500 mg

observation 1–2 timmar

* V-penicillin

** Använd apotekets tablett-delare

Steg	Obs-tid	Pc (mg/mL)	Mängd (mL)	Dos (mg)	Kumulativ (mg)
1.	15 min	0,5	0,1	0,05	0,05
2.	–”–	0,5	0,2	0,1	0,15
3.	–”–	0,5	0,4	0,2	0,35
4.	–”–	0,5	0,8	0,4	0,75
5.	–”–	0,5	1,6	0,8	1,55
6.	20 min	0,5	3,2	1,6	3,15
7.	–”–	0,5	6,4	3,2	6,35
8.	–”–	5,0	1,2	6,0	12,35
9.	–”–	5,0	2,4	12,0	24,35
10.	–”–	5,0	5,0	25,0	49,35
11.	30 min	50,0*	1,0	50,0	100,0
12.	–”–	50,0	2,0	100,0	200,0
13.	1 tim	50,0	4,0	200,0	400,0
14.	2 tim	50,0	8,0	400,0	800,0

Ge sedan full dos, terapeutisk dos och fortsatt planerad behandling.

*Fr.o.m. steg 11 kan tabl väljas: 1/2 – 1 – 2 – 4 tabl à 125 mg t.ex. ger doserna 62,5 – 125 – 250 – 500 mg.

Spädningsschema, PcV 50 mg/ml – 5 mg/ml – 0,5 mg/ml.

A. 2 ml pc 50 mg/ml + 18 ml 0,9% NaCl ger 20 ml pc 5 mg/ml

B. 2 ml pc 5 mg/ml + 18 ml 0,9% NaCl ger 20 ml pc 0,5 mg/ml

TABELL 4.

Provokation per os, vuxna

Vid utredning efter reaktion mot ett aminopenicillin kan RAST-analys utföras. Det finns avseende såväl ampicilloyl som amoxicilloyl. Sensitivitet och specificitet är oklara men sannolikt är profilen samma som för penicilloyl G och V, alltså låg sensitivitet men rimlig specificitet hos individer som haft en reaktion av IgE-förmedlad karaktär. De viktiga «minor determinants» saknas även här.

Man kan vid utredning av dessa patienter lägga till ampicillin 5 mg/ml i sin hudtest, pricktest och intrakutantest. Eventuellt även pricktest med amoxicillin nativt, ett förfarande som ej är validerat. Vid behov av efterföljande provokation kan denna antingen ske med det misstänkta preparatet alternativt med PcV, beroende på vilket preparat man önskar utreda/fria.

Cefalosporiner innehåller även de en betalaktamring men de har inte samma tiazolidinring, som penicillinerna och har andra sidokedjor. De första generationernas cefalosporiner har cirka en 10-procentig korsallergi gentemot penicillin (till exempel cefadroxil), medan generation 3 och 4 har betydligt lägre grad, cirka 1%. Man kan alltså ge dessa utan föregående testning vid penicillinallergi, såvida det inte har rört sig om anafylaxi (10). Beträffande korsreaktion inom cefalosporingruppen har preparat med likartad sidokedja högre tendens till detta.

Det förekommer dock starka reaktioner mot cefalosporinpreparat, bland an-

TABELL 5.

Desensibilisering med penicillin (PcV) per os

nat anafylaxi utlöst av cefuroxim. Det kan därför ibland bli aktuellt med utredning inklusive provokation och desensibilisering enligt samma mönster som för penicillin (11). RAST-metod för cefuroxim finns också (Pharmacia diagnostics Rf).

Det är kartlagt vilka koncentrationer av antibiotika som ej är vävnadsretande och som därför kan användas vid intrakutantest (12) och ligger för cefalosporinpreparaten på 1:100 av terapeutisk koncentration.

Imipenem och andra tienamycener korsreagerar med penicillin. Anafylaxi av Tienam har skett hos penicillinallergiker.

Monobaktamer tolereras däremot vid penicillinallergi, ingen korsallergi har kunnat visas. Däremot finns rapporter om korsreaktivitet mellan azactam och ceftazidim (Fortum®).

Konklusion

Handläggning av penicillinallergi tillhör allergologisk vardagsgöra och är viktig för att undvika såväl över- som underdiagnostik. Med detaljerad anamnes, vid behov vidare utredning med RAST-analys och hudtest följt av provokation brukar man komma till en rimligt underbyggd slutsats.

Om patienten måste ha sitt penicillin, trots påvisad allergi, kan desensibilisering vara en framkomlig väg.

Slutligen: anmäl svåra fall av penicillinallergi, liksom övriga allvarliga läkemedelsreaktioner!

Referenser:

1. Neugut A, Ghatak A, Miller R. Anaphylaxis in the United States: An investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001;161: 15–21.
2. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD Clinic. *JAMA* 1993;270: 2456–63.
3. Torres MJ, Blanca M et al. Immunologic response to different determinants of benzylpenicillin, amoxicillin and ampicillin. Comparison between urticaria and anaphylactic shock. *Allergy* 1999;54:936–43.
4. Warrington RJ, Simons FER, Ho HW, Gorski BA, Tse KS. Diagnosis of penicillin allergy by skin testing: The Manitoba experience. *CMAJ* 1978;118: 787–91.
5. Weiss M, Adkinson, NF, Jr. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988;18:515–40.
6. Bousquet PJ et al. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of β -lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;6:1314–16.
7. Blanca M et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP system™ RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862–70.
8. Naclerio R, Mizrahi EA, Adkinson NF Jr. Immunologic observations during desensitization and maintenance of clinical tolerance to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:294.
9. Stark BJ, Earl HS, Gross GN, Lumry WR, Goodman EL, Sullivan TJ. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:523–32.
10. Bernstein I, Gruchalla R et al. Disease management of drug hypersensitivity: A practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:665–700.
11. Kelkar P, Li J. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345: 804–9.
12. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112: 629–30. ●