



D. Utredning och behandling

14 Handläggning av misstänkta överkänslighetsreaktioner mot β -laktam-antibiotika (penicillin, semisyntetiska penicilliner, cephalosporiner)

Rev. 2010

Giltighetstid: 3 år

Barnallergisektionens stencilkommitté ansvarar för denna text. Vid frågor kontakta sektionens sekreterare.

Bakgrund:

Uppgivna reaktioner i samband med behandling med penicillin eller andra β -laktamantibiotika är vanliga. Hur vanligt reaktioner på β -laktamantibiotika är vet vi inte säkert, men det har rapporterats förekomma hos 1 till 10 % av alla som får dessa läkemedel. De flesta reaktionerna är lindriga och inte IgE-medierade. Dock uppstår ofta frågan om att penicillinallergi föreligger och barnet får ibland diagnosen penicillinallergi utan närmare diagnostik. En grannliga uppgift är att diagnostisera pc-allergier rätt – så att svåra och livshotande reaktioner undviks samtidigt som patienter inte felaktigt får stämpeln penicillinallergi. I kroppen metaboliseras penicillin till 95 % till huvudmetaboliten penicilloyl, vilken också kallas "major determinant". Resten metaboliseras till penicilloate och penilloate som tillsammans med penicillin utgör "minor determinants". Penicillin kan ge upphov till samtliga typer av allergiska reaktioner (typ 1-4 enl Coomb och Gell). Både major och minor determinants kan ge reaktioner, möjligen kan minor determinants oftare knytas till anafylaxi. De dominerande beskrivna symtomen är gastrointestinala besvär, exantem med eller utan klåda, urtikaria av olika grader. Mer ovanligt är angioödem, anafylaxi, serumsjuekbild och mukokutant syndrom (inkl Steven-Johnson, toxisk epidermal nekrolys).

Praktisk handläggning i akutskedet:

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

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

2. Utslag med klåda eller lindrig urtikaria. Avbryt behandlingen. Ompröva indikationen för fortsatt antibiotikaterapi. Om symptom uppstått under de första tre behandlingsdyggen, föreslås utredning på barnkunnig mottagning. Reaktioner som uppstår efter 72 timmar är inte IgE-medierade. Om hudreaktionen är av lindrigare karaktär och uppstått efter 72 timmar kan patienten utredas med peroral endosprovokation, främst av psykologiska skäl. Om ingen reaktion uppstår då, kan pc ges framgent.

3. Uttalad urtikaria samt led- och ansiktssvullnad.

Avbryt behandlingen. Recidivrisk föreligger. Remiss till specialistmottagning.

4. Anafylaxi, mukokutant syndrom eller annan intensiv hudåkomma.

Avbryt behandlingen. Patienten skall framgent inte ha pc men bör remitteras till specialistmottagning för vidare information och handläggning. Biverkningsanmälan!

Anamnes

Grunden för bedömning av misstänkt penicillinreaktion är en noggrann anamnes, som ofta är tillräcklig för diagnos. 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, ibland förenat med lätt klåda. Utslagen brukar komma en bit in i kuren. Nedan följer några bra frågor att tänka igenom:

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

Hudtester

Hudtester (pricktest och intrakutantest) bedöms internationellt ha högt negativt prediktivt värde och bör alltså kunna användas för att utesluta allergi. Nyligen har ett nytt hud-testkit introducerats på marknaden, DAP-penicillintest. Testet tillhandahålls av Medeca Pharma AB. Licens kan sökas för enskild patient eller generell. Testet innehåller dels PPL (major det.) dels MDM (3 st minor det.) Förslag till testprotokoll och utvärdering av resultatet finns från tillverkaren. Att använda det naiva läkemedlet för hudtestning är en spridd men inte utvärderad teknik. Bensylpenicillin innehåller bara en av "minor determinants". DAP-testet är ännu inte utvärderat på barn i Sverige men bör sannolikt kunna likställas med det hudtest som tidigare fanns tillgängligt (Prepen).

Specifika antikroppar (Immuno-CAP eller motsvarande)

Påvisar cirkulerande antikroppar mot penicilloyl, "major determinants". Provet skall tas tidigast 2 veckor efter misstänkt reaktion. Det sker en naturlig minskning av antikroppsnivån med tiden. Tidigare har man menat att testet inte har något värde efter 6 månader men nya studier har visat att antikroppsnivån kan kvarstå länge. Tolkning av svaret är inte helt lätt. Sensibilisering utan klinisk allergi finns och har i enstaka rapporter uppskattats till 10 % i en frisk population. Negativt svar utesluter inte allergi. Upp till 20 % falskt negativa svar har angivits i undersökningar.

Per oral provokation

Provokationen utförs med penicillin-V i en dos om 25mg/kg som engångsdos i infektionsfritt intervall eller i samband med behandlingskrävande infektion. Man bör i så fall vara medveten om risken för feltolkningar vid framförallt hudreaktioner som kan vara utlösta av den aktuella infektionen. Anafylaxiberedskap ska finnas på mottagningen. Patienten skall observeras minst 1 timme efter given dos och eventuellt längre beroende på den tidigare anamnesen. Provokationen utesluter inte reaktioner som inträffar senare under behandlingsperiod. Telefonuppföljning efter 24 timmar bör göras.

Sammanfattning penicillin:

- *Peroral provokation med penicillin kan användas i de flesta fall för att utesluta allvarlig allergi mot penicillin.*

Undantag från detta är följande:

- *Utslag utan klåda.* Magbesvär med illamående – diarré. Ingen utredning krävs. Pc kan åter ges vid behov.
- *Livshotande reaktioner eller serumsjukebild* med sen debut av utslag och ofta ledbesvär har större risk att reagera vid framtida behandlingar med penicillin. Dessa patienter bör därför inte provoceras. Serologiska tester och hudtester kan övervägas men patienterna kan även utan utredning accepteras som penicillinallergiska eftersom det rör sig om ett mycket litet antal barn.
- *Kraftfull allergisk reaktion som man misstänker är IgE-förmedlad*, kan testas för allergen-specifika antikroppar och hudtestas med DAP-test (se ovan) som innehåller PPL (major det.) samt MDM (blandning minor det.). Vid starkt positivt utfall i hudtesten skall provokation inte göras. Om negativt eller svagt positivt utfall i hudtest kan provokation göras, men företrädesvis på sjukhus och eventuellt med fraktionerade doser.

Övriga betalaktam-antibiotika

Semisyntetiska penicilliner (ampicillin, amoxicillin)

Vid rapporterad sannolik IgE-medierad anafylaktisk reaktion föreligger ökad risk för korsreaktioner mellan β -laktamantibiotika. IgE-antikroppar mot ampicillin/amoxicillin kan detekteras men den kliniska relevansen måste tolkas med samma restriktioner som vid förekomst av allergen-specifika IgE-antikroppar mot P

pcV/pcG. I övrigt handläggs misstänkt överkänslighet mot semisyntetiska penicilliner som vid misstänkt penicillinallergi men man skall använda det aktuella antibiotikat vid oral provokation. Nytt är att även DAP-test för amoxicillin finns att tillgå på licens från Medeca. Användbarheten är ännu inte utvärderat på barn i Sverige.

Cefalosporiner

Specifik diagnostik (lab, hudtester) finns inte. Vid behov av hudtestning kan den naiva substansen provas med de begränsningar som uppgivits för penicillin. I de flesta fall är i analogi med penicillinerna diagnostik och testning av överkänslighet ej nödvändig utan substansen kan ges.

Följande riktlinjer föreslås för cefalosporiner;

- Vid misstänkt penicillinallergi genomförs diagnostik som ovan och om den är negativ kan också cefalosporiner ges. Om utredning tyder på penicillinallergi bör per oral provokation med cefalosporin även göras före förskrivning.
- Vid misstänkt cefalosporinallergi bör diagnostik för penicillinallergi övervägas och utföras enligt ovan samt pricktest med det aktuella cefalosporinpreparatet övervägas före en eventuell per oral provokation.

Märkning av journal

När diagnosen är tillfredställande säkerställd skall journal märkas med "varning" för det aktuella läkemedlet och motivering ska införas i journalen.

Referenser

Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Lindfors A. Penicillin allergy-a rare paediatric condition? Arch of disease in Childhood 1988;63:1342-1345.
Macy E, Burchette RJ. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow up. Allergy 2002; 57: 1151-1158
Ponvert C, Le Clainche L. Allergy to β -lactam Antibiotics in children. Pediatrics 1999;104.
Rodriguez-Bada JL, Montanez MI, Torres MJ, Mayorga C, Canto G, Perez-Inestrosa E, Suau R, Blanca M. [Skin testing for immediate hypersensitivity to betalactams: comparison between two commercial kits](#). Allergy 2006;61:947-951.

Om du nått detta dokument via en sökmotor bör du gå till www.barnallergisektionen.se för att se det i sitt rätta sammanhang