

Provokasjonstest ved mistanke om antibiotikaallergi

Gjelder for: Hele SiV
Dokumenttype: Prosedyre
Sist endret: 06.12.2022

1. HENSIKT

Prosedyren har til hensikt å avklare hvorvidt det foreligger straksallergi mot visse typer antibiotika slik at rasjonell antibiotikaterapi kan tilstrebes.

2. ANSVAR

Behandelnde lege har ansvar for å utføre og avlese provokasjonstesten. Sykepleier har ansvar for å gjøre i stand reagens og negativ kontroll.

3. FREMGANGSMÅTE

3.1 Indikasjon

Testen benyttes kun i tilfeller hvor pasienten rapporterer om antibiotikaallergi, og hvor straksallergi (urticaria, asthma, angioødem eller anafylaksi) ikke kan utelukkes. Hvis behov for umiddelbar legemiddel-administrasjon umuliggjør provokasjonstest, må alternativ behandling velges. I tilfeller hvor pencillinbehandling er indisert og hvor alternativer mangler god dokumentasjon (for eksempel nevrosyfilis), er indikasjonen styrket.

3.2 Kontraindikasjoner

Testen bør ikke brukes hos pasienter med exfoliativ dermatitt (SJS, TEN) utløst av betalaktam-antibiotika i anamnesen.

3.3 Reagenser

Penicillin G (benzylpenicillin), ampicillin og cefalosporiner fortynnes til bruksløsning som anført i tabellen.

Antibiotikum	Forpakkingsstørrelse	Fremgangsmåte ved fortynning	Sluttkons.
Penicillin G	1,2 g (2 mill U) tørrstoff	Tørrstoff løses i 10 ml 0,9% NaCl. 5 ml av blandingen tilsettes en pose à 100 ml 0,9% NaCl.	10.000 U/ml
Ampicillin (Pentrexyl®)	1 g tørrstoff	Tørrstoff løses i 10 ml 0,9% NaCl. 2 ml av blandingen tilsettes en pose à 100 ml 0,9% NaCl.	2 mg/ml
Cefotaxim	1 g tørrstoff	Tørrstoff løses i 10 ml 0,9% NaCl. 2 ml av blandingen tilsettes en pose à 100 ml 0,9% NaCl.	2 mg/ml
Cefuroxim	1,5 g tørrstoff	Tørrstoff løses i 7,5 ml 0,9% NaCl. 1 ml av blandingen tilsettes en pose à 100 ml 0,9% NaCl.	2 mg/ml

3.4 Kontroll

Fysiologisk (0,9%) NaCl brukes som negativ kontroll. Histamin kan benyttes som positiv kontroll i spesielle tilfeller (10 mg/ml histamin-diklorid).

3.5 Anafylaksiberedskap

Pasienten skal ha anlagt PVK, og NaCl eller Ringer Acetat er tilgjengelig. Adrenalin og injeksjonsutstyr skal være tilgjengelig.

3.6 Praktisk utførelse

Fra fortynnet reagensløsning trekkes ut ca 100 mikroliter (0,1 ml) i en 1ml-sprøyte. Applikasjonssted er volarsiden av underarmen etter huddesinfeksjon. I tilfeller hvor

venefloner, arteriekraner m.v. vanskeliggjør bruk av underarmen, kan bukhuden periumbilicalt benyttes. En intradermal blomme på 2-3 mm (ca 50 mikroliter) settes med subcutan kanyle (orange). Tilsvarende gjøres med NaCl som negativ kontroll på motsatt side. Marker omrisset av blommen med tynn tusj/penn. Pasienten observeres av lege i 5 minutter, og av sykepleier i 15 minutter.

Avlesning av intradermal provokasjonstest gjøres 15-20 minutter etter applikasjon. En positiv test er en blomme som er større enn den opprinnelige blommen og er 3 mm større enn negativ kontroll. En negativ test er fravær av størrelsesøkning av blommen og mangel på forskjell fra negativ kontroll.

3.7 Test-dose

Enkelte kilder anbefaler å gi en test-dose med antibiotika tilsvarende 1/100 av terapeutisk dose etterfulgt av 1-2 timers observasjon før full terapeutisk dose blir gitt. Behovet vurderes individuelt av behandlende lege.

3.8 Oppdatere CAVE-opplysninger

Utførende lege oppdaterer CAVE-modulen i DIPS på bakgrunn av testresultatet.

3.9 Merknader

Hudtesten bør ikke gjennomføres hos pasienter med sterke kliniske holdepunkter for allergisk straksreaksjon utløst av penicilliner eller cefalosporiner. Det er viktig å kjenne til at det viktigste allergenet ved penicillinallergi (penicilloyl) er en metabolitt, og at provokasjonstest med penicillin G derfor har begrenset sensitivitet. Testen har heller ingen plass i utredningen av bulløse hudlidelser. I tilfeller av kjent dermografisme, vil testen være vanskelig å tolke. Medikamenter som kan forverre systemisk reaksjon (ACE-hemmere) eller redusere effekt av anafylaksibehandling (betablokkere) kan evt. nulles ut før test. Antihistaminer anbefales seponert 3 dager før prikktest, og tilsvarende bør gjøres ved intradermal provokasjonstest.

3.10 Medisinsk registrering

I registreringsmodulen i DIPS anføres diagnosekode Z01.5 (kontakt med helsetjenesten for diagnostisk hud- eller sensitivitetstest) og prosedyrekode NCMP WGF45 (provokasjonstest med legemiddel).

3.11 PEN-FAST klinisk skåringsverktøy

Det er utarbeidet et enkelt, validert klinisk skåringsverktøy for å risikostratifisere pasienter med oppgitt penicillinallergi. Verktøyet omfatter 4 elementer; 1)tidspunkt for oppgitt legemiddelreaksjon (fem år eller mindre, evt. ukjent^a), 2)forekomst av angioødem eller anafylaksi, 3)alvorlig kutan reaksjon^b (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, DRESS og akutt, generalisert erythematøs pustulose) samt 4)behov for behandling av legemiddelreaksjonen. Total skår i skjemaet angir risiko for å ha alvorlig penicillinallergi, og kan erstatte eller supplere intrakutan testing.

PEN	Penicillin allergy reported by patient	<input type="checkbox"/> If yes, proceed with assessment
F	Five years or less since reaction ^a	<input type="checkbox"/> 2 points
A	Anaphylaxis or angioedema	<input type="checkbox"/> 2 points
S	Severe cutaneous adverse reaction ^b	
T	Treatment required for reaction ^a	<input type="checkbox"/> 1 point
		<input type="checkbox"/> Total points
Interpretation		
Points		
0	Very low risk of positive penicillin allergy test <1% (<1 in 100 patients reporting penicillin allergy)	
1-2	Low risk of positive penicillin allergy test 5% (1 in 20 patients)	
3	Moderate risk of positive penicillin allergy test 20% (1 in 5 patients)	
4-5	High risk of positive penicillin allergy test 50% (1 in 2 patients)	

En PEN-FAST skår på <3 poeng utelukker alvorlig penicillinallergi.

4. GENERELT

Provokasjonstesting kan bidra til mer rasjonell antibiotikabruk i tråd med norske behandlingsretningslinjer og redusere bruk av unødig bredspektret antibiotika.

De fleste legemiddelreaksjoner er ikke av allergisk type, men snarere doseavhengige, forutsigbare og relatert til kjente farmakologiske effekter slik som toksiske effekter, bivirkninger og legemiddelinteraksjoner. Immunologiske (allergiske) reaksjoner utløst av legemidler kan klassifiseres i fire ulike undertyper avhengig av type immunreaksjon (Coombs klassifikasjon). Type 1 representerer den ekte allergiske reaksjon (straksallergi) og er IgE-utløst. Straksreaksjoner er definert som en reaksjon som oppstår innen én time etter administrasjon. Type 2 er en langsommere reaksjon forårsaket av preformerte antistoffer og kan klassisk forårsake cytopenier og gir sjelden hudaffeksjon. Type 3 reaksjon er forårsaket av immunkompleks-nedslag i vev ("serum-syke") og gir typisk vaskulittsykdom i hud. Type 4 reaksjon (forsinket hypersensitivitetsreaksjon) er T-cellemediert, cytotoksisk og kan utløse ulike hudreaksjoner. Dette kan være eksematøse og morbilliforme reaksjoner, eksfoliative hudsykdommer som Steven-Johnson-syndrom, DRESS og toksisk epidermal nekrolyse (TEN).

Fokus vil være å avklare at det ikke foreligger type 1 reaksjon hos pasienten før administrasjon av antibiotika. Provokasjonstest er en bioassay utført intrakutant og som påviser tilstedeværelse av allergen-spesifikt IgE på pasientens mastceller. Binding av allergen til mastcellebundet, spesifikt IgE utløser aktivering av mastceller og derav histaminutløst straksreaksjon. Intradermal provokasjonstest er en hurtig, sensitiv og kostnadseffektiv måte å teste om pasienten har straksallergi mot cefalosporiner, men i mindre grad sensitiv med henblikk på penicillinallergi (jfr. pkt. 3.9).

Det antas at om lag 10% av pasienter med oppgitt legemiddelallergi har hatt en reell allergisk reaksjon. Mellom 3-10% av voksen befolkning har imidlertid erfart en IgE-mediert hypersensitivitetsreaksjon mot antibiotika (urticaria, asthma, angioødem eller anafylaksi). I hovedsak gjelder dette penicillinpreparater. Readministrering av penicillin kan utløse alvorlige straksreaksjoner hos et fåtall av disse.

Serologiske allergitester har relativt lav sensitivitet og er ikke anvendelig i rutinebehandling, men RAST kan utføres i spesielle tilfeller. Hudtester kan gjennomføres som prikktest og intradermal testing. Denne prosedyren omtaler sistnevnte. Ved behov for utredning av type 4-hypersensitivitet og mer komplekse, uklare legemiddelreaksjoner, må epikutantesting gjennomføres i regi av hudlege.

Spesifisitetsdata for hudtest med penicillin er noe usikker, men er i enkelte kilder anført å være over 90%. Positiv prediktiv verdi for utvikling av allergisk straksreaksjon varierer imidlertid mellom 30-100%. Negativ prediktiv verdi er på den annen side svært høy, og det anføres at ved negativ reaksjon ved hudtesting, vil opptil kun 1-3% av pasienter med negativ test utvikle mild, selvbegrensende reaksjon ved legemiddeleksponering.

PEN-FAST beslutningsstøtte er utarbeidet gjennom retrospektiv og prospektiv valideringsprosess ved tre australske og én amerikansk klinikk og publisert i JAMA Intern Med (Trubiano et al). En lang rekke kliniske forhold er analysert gjennom uni- og multivariat-analyser, og man har funnet at fire enkeltstående, vektete faktorer gir grunnlag for å predikere risiko for alvorlig penicillinallergi. PEN-FAST synes å være en enkel, men presis «point-of-care» strategi for å identifisere lavrisiko penicillinallergi som ikke trenger å være gjenstand for ytterligere allergologisk testing. Negativ prediktiv verdi ble funnet å være 96,3% ved skår mindre enn 3 poeng.

5. INTERNE REFERANSER

[1.6.1.1.6.1](#) [Anafylaksi. Behandling.](#)

6. EKSTERNE REFERANSER

7. VEDLEGG