

ABSTRACT

Formodet penicillinallergi er hyppigt forekomme blandt befolkningen. I størstedelen af tilfældene skyldes formodningen dog bivirkninger og ikke en allergisk reaktion. Hos en patient med formodet penicillinallergi anvendes i stedet mere bredspektrede antibiotika, hvilket øger risikoen for bivirkninger, resistensudvikling og er dyrere – både for den enkelte patient og for samfundet. Det er derfor vigtigt at tage stilling til patientens formodede allergi og ved hjælp af kliniske guidelines forsøge at kategorisere patienterne efter, om mistanken om allergi kan frafaldes eller ej. Hvis mistanken ikke kan frafaldes, men der samtidig ikke har været anafylaksi eller svær hudreaktion, bør patienten opfordres til at blive henvist til allergologisk udredning. Dette gøres for at sikre en mere rationel og smalspektret brug af antibiotika.

EMNEORD Drug allergy | penicillins | dentistry



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
ANNE HAUGE THSTRUP
a.thstrup@rn.dk

Formodet penicillinallergi – teori og en praktisk tilgang

ANNE H. THOSTRUP, læge, Klinisk Farmakologisk Enhed, Aalborg Universitetshospital

SAMUEL AZUZ, speciallæge i klinisk farmakologi, Klinisk Farmakologisk Enhed, Aalborg Universitetshospital

Accepteret til publikation den 27. maj 2025

[Online før print]

T **ANDLÆGER** stod i 2024 for knap 7 % af antibiotikaforbruget i primærsektoren i Danmark (baseret på medicintilskudsdata). Forbruget faldt fra en top i 2014 til 2020, men har de seneste år frem til 2023 igen været stigende. I 2023 var antal ordinationer pr. 1.000 indbyggere 33, hvilket er på niveau med forbruget i 2014 (1,2). Ved tandinfektioner består vanlig praksis af kausal behandling (fx med sanering af abscesser, fjernelse af fremmedlegeme, rodbehandling, tandrodsrensning eller tandudtrækning), og kun patienter med almen påvirkning eller risiko for infektionsspredning skal have tillæg af antibiotisk behandling (3). En del af stigningen fra 2020 og frem kan skyldes COVID-pandemien, hvor der grundet nedlukning blev udskrevet antibiotika til patienter med tandinfektion i stedet for kausal behandling. Dog sås den største stigning i 2022, og COVID-pandemien er derfor ikke eneste forklaring på denne stigning.

Penicilliner med smalt spektrum udgør ca. 60 % af ordinationerne fra tandlæger (1). Medicintilskudsdata viser, at der de seneste par år har været et stigende forbrug af amoxicillin med clavulansyre (Bioclavid) og clindamycin blandt tandlæger. Clindamycin anbefales ved flere odontologiske problemstillinger hos patienter med penicillinallergi. Foruden øget risiko for resistensudvikling ved brug af antibiotika med bredere spektrum er særligt clindamycin associeret med en af de højeste bivirkningsrater. Selv én dosis af clindamycin øger risikoen for *Clostridium difficile*-infektion (3,4).

Omkring 10 % af befolkningen angiver at have penicillinallergi, men ved allergologisk udredning afkræftes allergi i 80-90 % af tilfældene. Langt de fleste tilfælde, hvor patienten angiver ikke at kunne tåle antibiotika, skyldes altså fejltolkning af ikke-allergiske symptomer som fx gastrointestinale bivirkninger (5).

At kunne skelne mellem patienter med reel lægemiddelallergi og dem uden allergiske symptomer er afgørende for at sikre korrekt antibiotikavalg, minimere risikoen for bivirkninger og reducere unødvendig brug af bredspektrede antibiotika, som kan fremme resistensudvikling og i mange tilfælde også er dyrere for patienten. Det gavner både i et samfundsmæssigt perspektiv, men også den enkelte patient, da det er vist, at mistænkt penicillinallergi hos hospitalspatienter er associeret med længere indlæggelse og øget forekomst af kolonisering med multiresistente bakterier (6,7).

HVAD ER LÆGEMIDDELALLERGI

Allergi – herunder lægemiddelallergi – inddeles i fire typer af hypersensitivitetsreaktioner afhængigt af patofysiologien. Type I (IgE-medierede) og type IV (T-celle-medierede) er langt de hyppigste, mens type II og III er sjældnere forekommende. Ved bekræftet lægemiddelallergi har 20 % type I-reaktioner, som oftest er straksreaktioner, mens 80 % har type IV-reaktioner, der typisk debuterer længere tid efter eksponering (8,9). Patofysiologien og de klassiske symptomer for de forskellige typer vil kort blive gennemgået i det følgende afsnit.

Type I-reaktioner

Type I-reaktioner er antistofmedierede. Ved eksponering for lægemidlet kan der ske en sensibilisering, hvor immunsystemet danner IgE-antistoffer mod det givne lægemiddel. Ved en efterfølgende eksponering for lægemidlet fungerer det som et antigen, og IgE-antistofferne genkender det. Via IgE-receptorer på bl.a. mastcellerne medfører dette histaminfrigivelse. Symptomerne på en type I-reaktion vil debutere inden for minutter til timer efter eksponering og spænder fra milde kutane symptomer til regelret anafylaktisk shock. Symptomerne på både de milde og alvorlige reaktioner involverer ofte flere forskellige organsystemer og inkluderer bl.a.:

- Hud: Nældefeber, kløe eller angioødem.
- Kredsløb: Hjerteranken, hypotension og (nær)besvimelse
- Luftveje: Dyspnø, pibende/hvæsende vejrtrækning, hæshed, nysen eller hosten
- Mave-tarm-kanalen (ved oral indtagelse): Kvalme/opkastning, diarré eller koliksmærter (8,9)

Type IV-reaktioner

Type IV er T-cellemedierede. Type IV-reaktioner skyldes en kompleks immunologisk aktivering, men overordnet er reaktionen betinget af aktivering og ekspansion af T-celler, hvilket tager tid. Derfor er type IV-reaktioner oftest forsinkede med symptomdebut timer til dage efter eksponering. Der er et stort reservoir af T-celler i huden, hvilket betyder, at type IV-reaktioner oftest giver kutane manifestationer, men de kan også give alvorlige symptomer i andre organsystemer fx knoglemarvs-, lever- eller nyrepåvirkning. Symptomerne spænder fra et ufarligt makulopapuløst udslæt til de alvorlige Stevens-Johnson- og DRESS-syndromer (8,9).

Type II- og III-reaktioner er også begge to antistofmedierede, men forekommer – som skrevet ovenfor – sjældent ved eksponering for antibiotika.

klinisk relevans

Som tandlæge vil man ofte møde patienter, der angiver, de ikke tåler fx penicillin. Oftest vil det skyldes bivirkninger og ikke regelret allergi. Det kan være svært at vurdere, om allergimistanken er velbegrundet, eller om den måske kan frafaldes, så patienten i sidste tilfælde kan behandles med penicillin og ikke et bredspektret alternativ. Denne artikel belyser antibiotikaforbruget blandt tandlæger i Danmark, immunologiske reaktioner ved allergi, og hvorfor det er vigtigt at begrænse brugen af bredspektrede antibiotika. Derudover præsenteres en guideline fra Dansk Selskab for Allergologi, der kan være en hjælp i hverdagen til at vurdere patienter med formodet antibiotikaallergi.

Type II-reaktioner

Type II-reaktioner er cytotoxiske og oftest IgG-medierede. Reaktionen opstår ved, at fx penicillinmolekylet binder til overfladen på de røde blodlegemer eller mindre hyppigt blodplader. Her fungerer lægemidlet som et antigen, der genkendes af IgG-antistoffer. Dette medfører typisk, at de røde blodlegemer genkendes af makrofager med fagocytose og destruktion til følge. Dette giver sig klinisk til udtryk som hæmolytisk anæmi. Sjældnere ses trombocytopeni (10-12).

Type III-reaktioner

Type III-reaktioner er også IgG-medierede og opstår ved, at lægemidlet fungerer som et cirkulerende antigen i blodbanen, hvor IgG bindes, så der dannes cirkulerende immunkomplekser, som kan aktivere komplementsystemet. Ultimativt leder dette til vævsskade, som kan give kliniske manifestationer i form af serumsyge, småkarsvaskulit eller drug fever (10,12).

For både type II- og III-reaktionerne gælder det, at der skal være højere titre af antistoffer til stede, for at et immunrespons kan igangsættes. Derfor ses disse to typer af hypersensitivitet oftest efter langvarig, højdosis antibiotisk behandling (10).

Krydsreaktivitet

Krydsreaktivitet mellem lægemidler opstår, når et lægemiddel udløser en allergisk reaktion pga. et allerede eksisterende immunrespons fra en tidligere eksponering for et lignende lægemiddel. For beta-laktamantibiotika beror krydsreaktiviteten primært på den molekylære lighed mellem sidekæderne. Der antages fuld krydsreaktivitet mellem penicilliner: Hvis en patient er allergisk over for ét penicillin, er han/hun allergisk over for alle penicilliner, indtil andet er påvist. 1.-generations cefalosporinet cefalexin (Keflex) udviser sidekædelighed med penicillinerne, hvorfor det antages, at der er relativt stor risiko for krydsallergi. De senere generationer af cefalosporiner, fx cefuroxim (Zinnat), kan grundet forskellighed i sidekæder sikkert benyttes ved påvist penicillinallergi – Sundhedsstyrelsen anbefaler dog restriktiv brug af cefalosporiner for at sikre, at de kritisk vigtige antibiotika ►

forbeholdes alvorligt syge eller kun bruges, hvor der ikke er alternativer (13).

HÅNDTERING AF PATIENTER MED MISTÆNKT ANTIBIOTIKAALLERGI

Dansk Selskab for Allergologi har udgivet en retningslinje for udredning af antibiotikaallergi (5). De har lavet et skema (Fig. 1), der inddeler patienter med formodet antibiotika i tre grupper: Grøn (mistanken om allergi kan frafaldes), gul (allergi kan ikke udelukkes) og rød (stor mistanke om allergi). Patienterne inddeles i de tre grupper primært ud fra symptom- og medicinanamnesen:

- Hvis potentielt livstruende symptomer er udelukket, og patienten ikke har haft symptomer fra hud eller slimhinder, kan allergi i mange tilfælde udelukkes.

- Hvis patienten efterfølgende har tålt samme antibiotikum, kan allergi udelukkes.
- Hvis allergi ikke kan udelukkes, bør patienten opfordres til at søge egen læge med henblik på henvisning til allergologisk udredning.

Eksempler på patienttilfælde

Patienttilfælde 1

Rød – CAVE opretholdes: Høj risiko: En 45-årig kvinde blev behandlet med penicillin for en halsbetændelse for tre år siden. Hun udviklede efter den første dosis udbredt nældefeber, hævelse af læber og tunge samt åndedrætsbesvær inden for 30 minutter. Symptomerne krævede akut behandling med adrenalin. Hun har undgået penicillin siden.

Mistanke om 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
Henvisning til vurdering på allergiafdeling/børneafdeling: Symptomdebut efter minutter/ < 2 timer • Anafylaksi /IgE-medieret reaktion: <i>Urticaria (kløende flygtige kvadler), kløe, angioødem (hævelser), hæshed, stridor, dyspnø, bronkospasme, blodtryksfald, besvimelse.</i> • moderate makulopapuløse udslæt (senreaktion) Varighed af udslæt > 1 uge Steroidkrævende Henvisning til vurdering på hudafdelingen • Potentielt livstruende systemisk påvirkning/hudmanifestationer <i>Hudafskalning, blæredannelse, slimhindeinvolvering, almen påvirkning med feber, ledsmerter, eosinofili, SIS/TEN/ DRESS/AGEP/serumsyge/vaskulit</i> Ingen udredning – CAVE opretholdes • Potentielt livstruende organpåvirkning: Knoglemarv, lever, nyre, lunger, hjerte • Påvist specifikt IgE (penicilliner) eller stor anamnestic sikkerhed • Patienter, som ikke ønsker udredning	Henvisning til udredning på allergiafdeling/børneafdeling: Symptomdebut efter > 2 timer/dage Potentielt livstruende symptomer udelukket • Anamnese usikker/ufuldstændig • Lokaliserede symptomer • Har tålt andre penicilliner • Milde makulopapuløse Debut af udslæt > 2 timer efter dosis Varighed af udslæt < 1 uge Ikke steroidkrævende Ikke adrenalinkrævende • Ikkeallergisk bivirkning, men patient utryk ved seponering af CAVE Ved svær komorbiditet, fx kardiopulmonalt, kan patienter med lav risiko for straksreaktion af sikkerhedsgrunde udredes, som om de havde høj risiko	Allergimistanke frafaldes, hvis: Potentielt livstruende symptomer udelukket Ingen hud- eller slimhindsymptomer Ét eller flere kriterier er opfyldt: • Symptomdebut før opstart af antibiotikum • Kun reaktion hos familiemedlem • Har tålt samme præparat efterfølgende • Udelukkende ikkeallergiske bivirkninger eller symptomer: <i>Fx kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter, oppustethed, sure opstød, halsbrand, svimmelhed, hovedpine, svampeinfektion, søvnløshed, øget svedtendens, ændret lugte- eller smagssans, træthed, hyperventilation, vasovagal reaktion</i> Patient kan behandles med det aktuelle antibiotikum ved behov og efter grundig information af patienten

DSA arbejdsgruppe 280519

Fig. 1. Håndtering af mistænkt antibiotikaallergi: Værktøj fra Dansk Selskab for Allergologi kan bruges som hjælp til håndtering af patienter ved mistænkt antibiotikaallergi. Kilde: DSA-Retningslinjer-for-udredning-antibiotika-allergi-final-23.06.2019.pdf, Appendix 1 (5).

Fig. 1. The Danish Society for Allergology has made a tool that can support the clinical approach with patients, who has suspected allergy to antibiotics.

Source: DSA-Retningslinjer-for-udredning-antibiotika-allergi-final-23.06.2019.pdf, Appendix 1 (5).

Patienttilfælde 2

Gul – CAVE opretholdes, og patienten opfordres til at søge egen læge med henblik på henvisning til allergologisk udredning:

En 60-årig mand blev for to år siden behandlet med penicillin og metronidazol for en tandbyld med systemisk påvirkning. Efter fire dages behandling udviklede han et makulopapuløst udslæt på kroppen, men havde ingen kløe, feber eller andre systemiske symptomer. Udslættet forsvandt spontant få dage efter afslutning af kuren. Han har ikke fået penicillin siden.

Patienttilfælde 3

Grøn – CAVE kan frafaldes: En 35-årig kvinde blev behandlet med penicillin for en bihulebetændelse for fem år siden. Efter tre dage begyndte hun at få mavesmerter og kvalme, hvilket førte til, at behandlingen blev stoppet. Symptomerne forsvandt inden for en dag. Hun har siden undgået antibiotika af frygt for en allergisk reaktion.

Patienttilfælde 4

Grøn – CAVE kan frafaldes: 27-årig mand blev behandlet med et ukendt penicillin som barn i forbindelse med mellemørebetændelse. Han udviklede et rødt udslæt og har derfor fået at vide, at han ikke kunne tåle penicillin. Af FMK fremgår det, at han har fået amoxicillin sidste år. Han oplevede ingen reaktioner på denne behandling.

Særlige tilfælde

Udover de klassiske allergiske tilfælde af lægemiddeloverfølsomhed som type I- og IV-hypersensitivitetsreaktionerne er der visse antibiotika, der er associeret med sjældnere immunologiske bivirkninger.

Amoxicillin med clavulansyre (Bioclavid)

Bioclavid er associeret med lægemiddelinduceret leverpåvirkning. Reaktionen er idiosynkratisk og menes at forekomme i én ud af 2.500 eksponerede (14). I de fleste tilfælde er leverskaden reversibel, men der er rapporteret tilfælde med dødsfald eller behov for levertransplantation. Patofysiologien er formentlig et immunologisk respons medieret af T-celler. Leverpåvirkningen debuterer typisk under behandlingen eller kort tid efter ophør. Risikoen er størst hos ældre mænd, og øvrige risikofaktorer inkluderer alvorlig underliggende sygdom, polyfarmaci og gentagne behandlingsforløb med amoxicillin med clavulansyre (15,16). Ved tidligere påvist leverpåvirkning ved amoxicillin med clavulansyre bør geneksponering undgås, da der er stor risiko for recidiv af leverpåvirkningen. Amoxicillin alene er ikke associeret med leverpåvirkning (14).

KONKLUSION OG PRAKTISK TILGANG

Både ud fra et patient- og samfundsperspektiv er det vigtigt at reservere de bredspektrede antibiotika til de patienter, der er reelt allergiske over for penicilliner. Mange flere patienter end de reelt allergiske angiver, at de ikke tåler penicilliner. Derfor bør disse patienter spørges ind til, hvilke reaktioner de havde i forbindelse med penicillinbehandling, og hvis muligt bør det undersøges (via FMK eller anamnese), om de har fået og tålt et lignende antibiotikum, efter CAVE blev registreret – jævnfør guidelines fra Dansk Selskab for Allergologi. Hvis CAVE for penicillin ikke kan frafaldes, kan patienterne opfordres til at søge egen læge med henblik på eventuel yderligere udredning.

ABSTRACT (ENGLISH)

SUSPECTED PENICILLIN ALLERGY – THEORY AND PRACTICAL APPROACH

Suspected penicillin allergy is commonly occurring in the population. However, in most cases, the suspicion arises from side effects rather than a true allergic reaction. When a penicillin allergy is suspected, broad-spectrum antibiotics are often prescribed as an alternative. This leads to an increased risk of side effects, the development of resistance, and higher costs – for the individual patient, but also for the society as a whole.

Therefore, it is essential to carefully and critically evaluate the suspected allergy, and following clinical guidelines, categorize patients based on whether the suspicion can be dismissed or not. If the allergy suspicion cannot be ruled out, but there is no history of anaphylaxis or severe skin reactions, patients should be encouraged to seek referral for an allergological assessment. This approach helps promote a more rational and targeted use of antibiotics.

LITTERATUR

1. DANMAP Report 2023. Antimicrobial consumption in humans. (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: https://www.danmap.org/-/media/institutter/foedevareinstituttet/danmap-site/report-2023/opdaterede-materialer-for-2023/danmap_2023_low_version-2.pdf
2. DANMAP Report 2018. (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: https://www.danmap.org/-/media/institutter/foedevareinstituttet/danmap-site/report-2018/danmap_2018.pdf
3. SUNDHEDSSTYRELSEN. Nationale kliniske retningslinje for brug af antibiotika ved tandlægebehandling. (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: [Guideline Nationale kliniske retningslinje for brug af antibiotika ved tandlægebehandling.](https://www.sundhedsstyrelsen.dk/da/medicin/antibiotika/retningslinjer)
4. Grayson ML, Cosgrove S, Crowe S et al. Kucer's The use of antibiotics 2017;1:1487-88.
5. DANSK SELSKAB FOR ALLERGOLOGI. Retningslinjer for udredning af antibiotika-allergi med særligt fokus på penicilliner. (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: [DSA-Retningslinjer-for-udredning-antibiotika-allergi-final-23.06.2019.pdf](https://www.dsa.dk/da/retningsslinjer-for-udredning-antibiotika-allergi-final-23.06.2019.pdf)
6. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: a cohort study. J Allergy Clin Immunol 2014;133:790-6.
7. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. N Engl J Med 2019;381:2338-51.
8. UPTODATE. Drug hypersensitivity: classification and clinical features. (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: https://www.uptodate.com/contents/drug-hypersensitivity-classification-and-clinical-features?search=drug%20hypersensitivity&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
9. Simonsen U, Dalhoff KP, Bergmann TK et al. Basal og klinisk farmakologi, 7. udg. 2024; 62.
10. UPTODATE. Drug allergy: pathogenesis. (Set maj 2025). Tilgængelig fra: URL: https://www.uptodate.com/contents/drug-allergy-pathogenesis?search=drug%20allergy&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
11. UPTODATE. Drug-induced hemolytic anemia. (Set maj 2025). Tilgængelig fra: URL: https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-hemolytic-anemia?search=drug%20induces&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
12. Schnyder B, Brockow K. Pathogenesis of drug allergy – current concepts and recent insights. Clin Exp Allergy 2015;45:1376-83.
13. RETSINFORMATION. Vejledning om ordination af antibiotika (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: [Vejledning om ordination af antibiotika](https://www.retsinformation.dk/da/retsinformation/vejl/vejl-om-ordination-af-antibiotika)
14. LIVERTOX. Amoxicillin and clavulanate. (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://livertox.nlm.nih.gov/>
15. UPTODATE. Amoxicillin and clavulanate. (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://www.uptodate.com/>
16. LÆGEMIDDELSTYRELSEN. Produktresumé for Bioclavid, fil-movertrukne tabletter. (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://www.produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=%E2%80%A2AFBioclavid&button=search>