

Om tillförlitligheten hos journaluppgift om penicillinallergi hos barn i ett primärvårdsklientel

Vetenskapligt arbete under specialistutbildning i
allmänmedicin

Tobias Reitberger, ST-läkare Vårdcentralen Mariefred

Under handledning av

Carina Seidel, Docent och distriktsläkare Vårdcentralen Mariefred,
huvudhandledare

Ylva Tindberg, med dr och överläkare Barn- och ungdomskliniken,
Mälarsjukhuset, Eskilstuna

Sammanfattning

Syfte: Kartlägga förekomsten av reell penicillinallergi bland barn, i relation till mängden penicillinvarningsmärkta journaler. Undersöka följsamheten till föreliggande riktlinjer vad gäller journalmärkning och utredning av penicillinallergi.

Metod: Via journalsökning vid två Sörmländska vårdcentraler, identifierades 56 journaler inom åldersspannet 0-17 år, varningsmärkta avseende penicillin. Dessa granskades, och i de fall patienten inte redan fått penicillin komplikationsfritt efter märkningen, erbjöds utredning enligt gällande praxis. Via fördjupad anamnes och i flertalet fall pricktest och provokation kunde allergi uteslutas eller bekräftas. Journalerna uppdaterades.

Resultat och diskussion: Drygt 1 %, (56 st) av den undersökta populationens journaler var varningsmärkta avseende penicillin. Hos 4 av 56 (7 %) har penicillinallergi bedömts som sannolik och varningen har verifierats. Hos 22 av 56 uteslöts penicillinallergi via pricktest och provokation. I 14 av 56 fall hade man inte upphävt varningen trots att personen fått pc senare. En stor andel av varningsmärkningarna var gjorda på svaga grunder. Följsamheten till gällande riktlinjer var bristfällig.

Konklusion: Flertalet varningsmärkningar avseende penicillin är obefogade. Även när utredning är indicerad, görs det ytterst sällan. Det finns ett behov av utbildning på området, särskilt inom primärvården.

Introduktion

Penicilliner utgör hörnstenar i behandlingsarsenalen mot bakteriella infektioner, inte minst hos barn. Penicillin V är förstahandsalternativ vid behandling av pneumoni, bakteriell sinuit och mediaotit, liksom vid streptokocktonsillit. Det används även vid bland annat hud- och mjukdelsinfektioner. Detta kommer sig av en samlad bedömning av effekt, resistensmönster, biverkningsprofil och effekt på normalflora samt kostnad¹²³⁴ Det är relativt vanligt att patienter uppger att de är allergiska mot penicillin, liksom det är ofta förekommande att patientjournalen har en märkning indikerande penicillinallergi (fortsättningsvis benämnt pc-allergi.)⁵. Detta leder till att vårdgivaren väljer alternativa antibiotika och det kan även skapa osäkerhet och rädsla hos patient och vårdgivare inför antibiotikabehandling generellt. Ett flertal studier har visat på en kraftig överrapportering av pc-allergi. Det är visat att endast en mindre andel av patienter som uppger pc-allergi och/eller har en journalmärkning som anger detta, verkligen har en allergi⁶⁷. Det förekommer också varningsmärkning av journalen avseende penicillin, som inte preciserar om det rör sig om misstänkt allergi, eller om det finns annat skäl att avstå pc-behandling. Någon studie på området med utgångspunkt från barn i ett svenskt primärvårdsperspektiv har ej påträffats vid sökning i PubMed.

Syfte

Detta projekt syftar till att ur ett primärvårdsperspektiv kartlägga förekomsten av faktisk IgE-medierad (typ-1) pc-allergi bland barn, i relation till förekomsten av varningsmärkning avseende penicillin i journaler. Projektet avser även att undersöka följsamheten till gällande

riktlinjer⁸⁹ för bedömning och utredning av symptom med möjlig association till penicillinbehandling. Som en konsekvens av, och inom ramen för projektet, kommer varningsmärkningarna revideras och, när så är indicerat, upphävas.

Metod

Urval:

Samtliga datajournaler för personer i åldrarna 0-17 år listade på Mariefreds Vårdcentral och Strängnäs Vårdcentral undersöktes i syfte att identifiera dem som innehöll en varnings- eller obsmärkning avseende penicillin. Detta gjordes genom datasökning med sökorden "OBS" och "Varning", varvid man identifierade 4914 journaler där dessa journalrubriker förekom. I nästa steg genomgicks aktuella journaler manuellt och samtliga där märkningen rörde reaktion på penicillinpreparat identifierades. I fall där varningen avsåg annat betalaktamantibiotikum, inkluderades de om det tydligt framgick att detta gjort att penicillin undvikits. 56 journaler kom att inkluderas i projektet. Dessa detaljgranskades manuellt med avseende på reaktionstyp, ålder vid reaktion, ålder vid varningens införande i journalen samt om personen fått penicillin komplikationsfritt efter att varningen infördes.

Till de barn där det inte tydligt framgick av journalen att man fått penicillin komplikationsfritt efter varningsmärkningen, skickades brev (bilaga 1) till målsmän alternativt direkt till berörd person i det fall denne hunnit fylla 18 år. Där informerades om studiens syfte och upplägg och man uppmanades ta ställning till deltagande. Det bifogades även en kallelse till telefontid.

Datainsamling/testning:

Via en semistrukturerad telefonintervju kompletterades anamnesen och efter inhämtat samtycke skrevs remiss till barnkliniken vid Mälarsjukhuset i Eskilstuna, där man, inom ramen för ordinarie verksamhet, genomförde utredning med pricktest och provokation enligt klinikkens rutin.

Testmetod:

I första steget genomfördes pricktest med naivt läkemedel. Substansen var Penicillin V i form av kåvepenin, orala droppar 250 mg/ml. I de fall pricktesten utföll negativ (samtliga) genomfördes oral provokation, med först 1/10-dels dos kåvepenin (2,5 mg/kg upp till 75 mg). Förutsatt att ingen reaktion uppstod, gavs 30 minuter senare en full dos (25 mg/kg upp till 800 mg). Studiedeltagarna stannade på mottagningen c:a 90 minuter efter att ha erhållit full dos. Uppföljning via telefon gjordes efter c:a 48 timmar för att efterhöra eventuella senreaktioner. Full kompetens och medicinsk utrustning för att hantera eventuella allergiska reaktioner, fanns omedelbart tillgänglig.

Deltagarna informerades om utredningsresultat, remissvar skrevs och varningsmärkningen i journalen reviderades eller upphävdes. Man informerade också studiedeltagarna om att testerna endast ger besked om förekomst av typ-1 allergi, då sena och mer ospecifika reaktioner kan förekomma trots negativ pricktest och provokation.

Databearbetning: Data infördes i SPSS och enklare beräkningar utfördes.

Etiska överväganden

Obehaget vid pricktest är ringa och risken för allvarlig allergisk reaktion vid per oral provokation med penicillin är ytterst liten, särskilt givet att provokation avstås vid anamnestisk misstanke om risk för anafylaxi. Full kompetens och beredskap att hantera eventuella reaktioner är en förutsättning.

Penicillin är ett antibiotikum som är av stort värde att kunna använda, då det är beprövat och har god effekt vid många vanligt förekommande bakteriella infektioner. Penicillin har ett relativt smalt spektrum, vilket är fördelaktigt ur biverkningssynpunkt och även sett ur resistensperspektiv. Detta är till gagn inför framtiden även för studiedeltagarna.

Vidare, om färre personer felaktigt betraktas som penicillinallergiska, kommer användandet av alternativa antibiotika, ofta av bredspektrumtyp, att minska. Detta minskar risken för resistensutveckling och biverkningar. Därtill blir antibiotikakostnaderna för samhället lägre, då penicillin är ett förhållandevis billigt läkemedel.

Studien granskad av etikprövningsnämnden i Stockholm. Se diarienummer 2011/1708-31/4

Resultat

Totalt identifierades 56 journaler med varningsmärkning avseende penicillin ur en population om 4914 barn. Drygt 1 % av barnen listade vid de två aktuella vårdcentralerna hade således en sådan märkning. Fördelningen var jämn över vårdcentralerna. Könsfördelningen var något skev med en övervikt pojkar (59 %). Medianåldern vid journalsökningstillfället var 11 år med spridning 1-17 år.

Kön	VC vid sökning		Total
	VMF	VST	
Pojke	17	16	33
Flicka	11	12	23
Total	28	28	56

Tabell 1. Fördelning efter kön och listning på vårdcentral
VMF= Vårdcentralen Mariefred. VST= Strängnäs vårdcentral

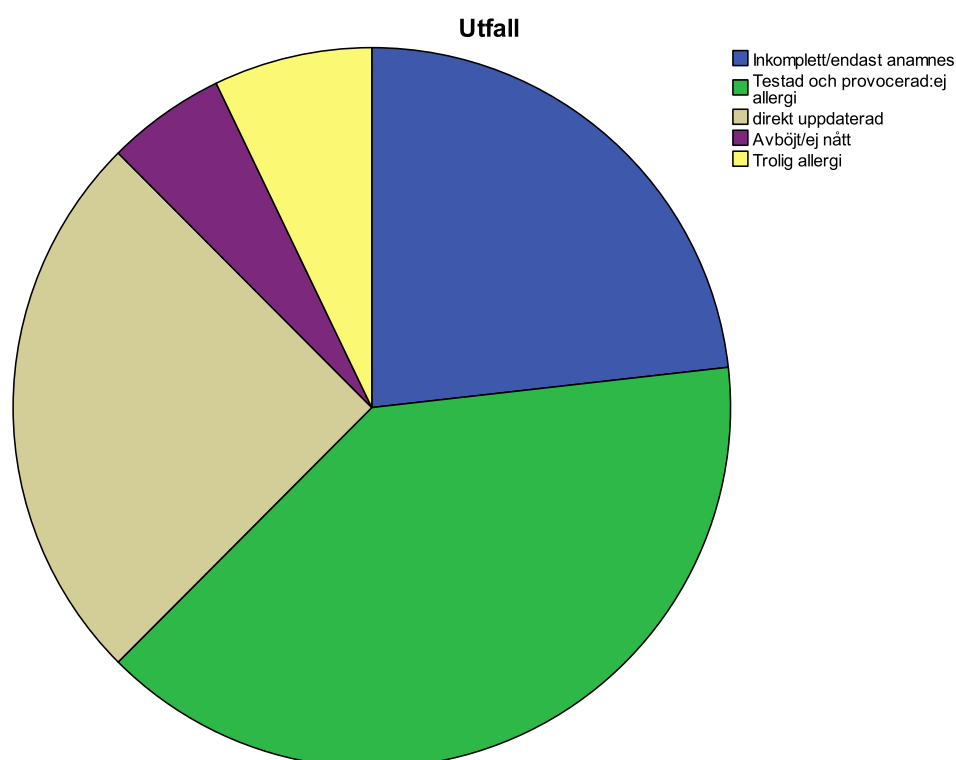
I 10 fall framgick tydligt i journalen att patienten fått pc komplikationsfritt efter att obs- eller varningsmärkningen gjordes, men märkningen kvarstod. Varningsmärkningen upphävdes. I ytterligare 4 fall framkom vid fördjupad anamnes att barnet fått penicillin komplikationsfritt

efter märkningen och varningen kunde upphävas. Sammantaget kunde utan vidare utredning eller bedömning 14 av 56 (25 %) varningar upphävas. 13 av 56 (23 %) avböjde testning eller uteblev, men gav kompletterande anamnes. Hos 11 av dessa förtydligades varningsmärkningen. Tre personer (5 %) tackade nej till telefonkontakt eller kunde inte nås.

26 av 56 (46 %) tackade ja till- och infann sig för utredning och bedömning enligt gällande rutin vid barn- och ungdomskliniken, Mälarsjukhuset. Av dessa testades 24 med pricktest och provokation och i två fall bedömdes anamnes starkt tala för tidigare anafylaktisk reaktion på pc, varför man i det ena fallet gjorde enbart pricktest och i det andra ingetdera. I dessa fall ansågs anamnesen tillräcklig för att bedöma penicillinallergi som trolig.

Inga (0 av 25) pricktester var positiva. 2 personer reagerade med urticaria efter första provokationssteget; 1/10-dos penicillin. Inte i något av fallen uppstod andningspåverkan. Behandling med antihistamin och kortison gavs. I 22 fall genomfördes 2-stegsprovokation utan någon reaktion. Ingen av dessa rapporterade vid telefonuppföljning efter c:a 2 dygn, några symptom som kunde hänföras till testningen.

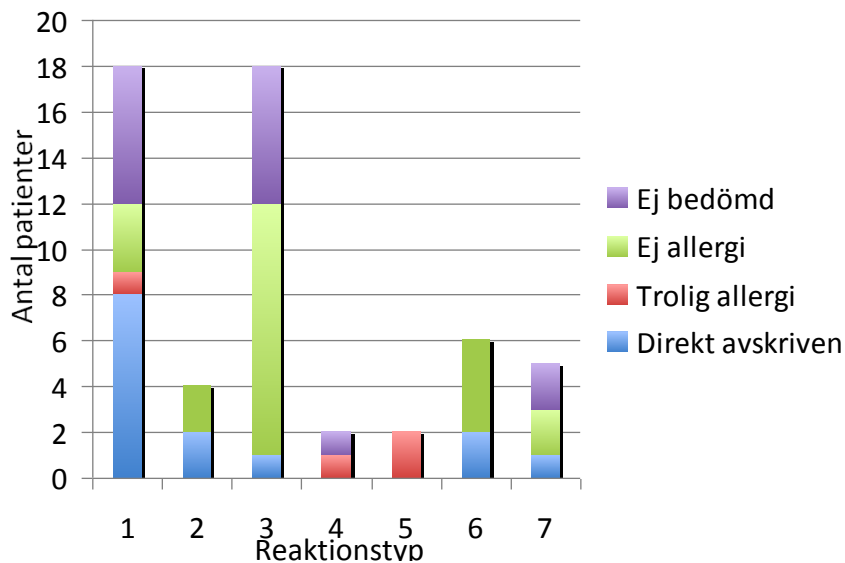
Sammantaget bedömdes penicillinallergi som trolig hos 4 av 26 (15 %). Hos 22 av 26 (85 %), kunde IgE-medierad allergi uteslutas med hög grad av sannolikhet och varningen i journalen upphävdes.



Figur 1. Sammantaget utfall

De symptom som föranlett varningsmärknings var fördelade enligt figur 2. I den undergrupp som genomgick utredning var symptomen likartat fördelade, dock med en lägre andel exanthem/gastrointestinala symptom, 15 % respektive i hela populationen 32 %.

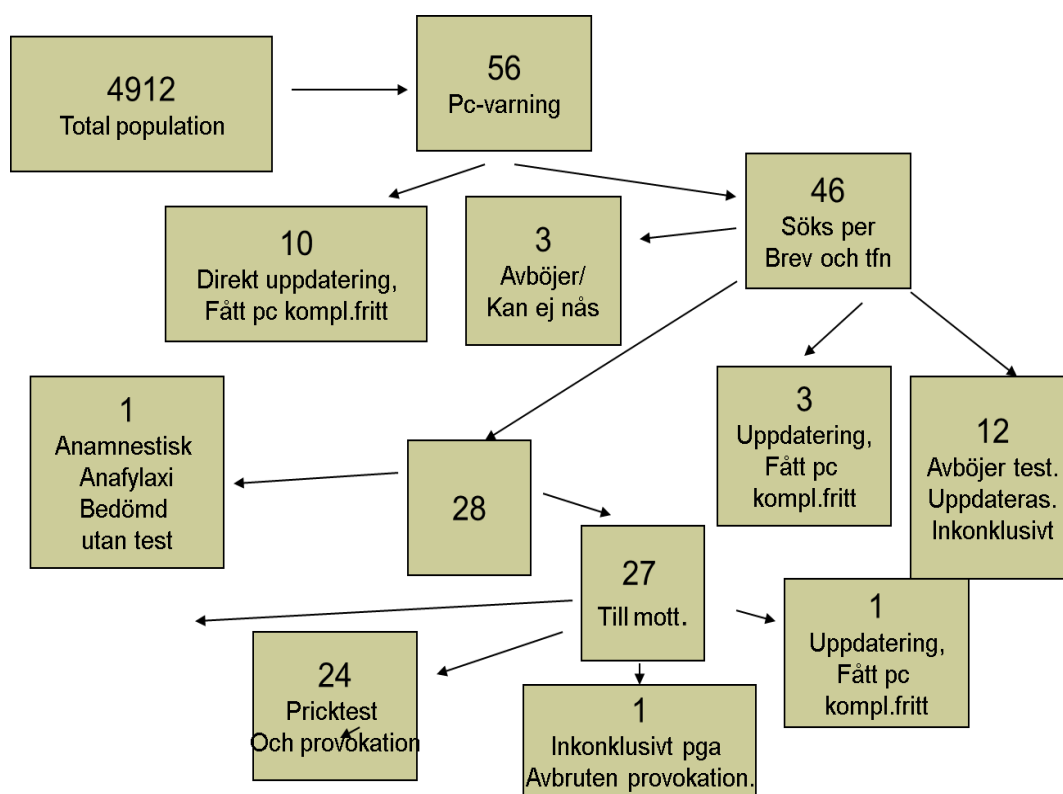
De fall som entydigt enligt rekommendationerna ska remitteras för utredning tillhör symptomgrupp 3,4 och 5. I dessa återfanns 22 av 56 (39 %) i hela materialet, respektive 14 av 26 (54 %) i den nu utredda undergruppen.



Figur 2; Reaktionstyp i förhållande till utfall

Symptom	Kategori
GI-symptom/ utslag utan klåda	1
Utslag med klåda/urticaria debut >3 dagar	2
Utslag med klåda/urticaria debut <3 dagar	3
Uttalad urticari, ev. ledbesvär	4
Anafylaxi/Mucokutant syndrom	5
Oro/atypiska symptom	6
Reaktion på annat betalaktamantibiotikum	7

Tabell 2; kategorisering av reaktionstyp



Figur 3. Flödesschema metod och resultat

Sammanfattning av projektresultaten och hur journalerna justerats:

- 56/4914= Drygt 1 % av populationen varningsmärkta avseende penicillin.
- I 14 av dessa 56 fall hade man inte upphävt varningen trots att personen fått pc senare.
- Hos 22 av 56 har penicillinallergi uteslutits via pricktest och provokation.
- Totalt har således 36 av 56 (64 %) av varningarna upphävts.
- I 16 fall har inte tillräckligt underlag framkommit för att bekräfta eller avfärda penicillinallergi, men hos 11 av dessa har varningstexten förtydligats.
- Hos 4 av 56 (7 %) har penicillinallergi bedömts som sannolik och varningen har verifierats.

Diskussion

Denna studie bekräftar en låg förekomst av IgE-medierad penicillinallergi bland barn som märkts som allergiska i journalen. Siffrorna är jämförbara med tidigare studier⁶⁷ IgE-medierade allergiska reaktioner uppstår i allmänhet snabbt efter att man utsatts för allergen. En oönskad reaktion som uppstår efter 3 dygns penicillinbehandling eller mer är i princip aldrig IgE-medierad. Det är inte ovanligt med hudreaktioner under penicillinbehandling. Dessa kan vara utlösta av infektionen i sig och då rör det sig ofta om en virusinfektion¹⁰. Ibland kan kombinationen antibiotika och virusinfektion utlösa ett exanthem, ett välkänt exempel är kombinationen mononukleos och amoxicillin¹¹ Det förekommer också fördröjda överkänslighetsreaktioner med symptom i form av milda hudreaktioner under penicillinbehandling. Dessa reaktioner uppstår då vanligen efter c:a 7 dagars behandling och är helt ofarliga⁷. Snabbt debuterande svåra hudreaktioner såsom akut epidermal nekrolis förekommer vid penicillinbehandling, men är extremt ovanligt¹². Sällsynt ses också mer allvarliga reaktioner med debut i allmänhet efter 7-10 dagars behandling, eventuellt tidigare vid upprepad behandling, med symptom som artralgi, feber, urticaria och någon gång vaskulit och kan tala för serumsjuka. Detta är en IgG-medierad så kallad typ-3 överkänslighetsreaktion och ger således inte utslag vid pricktest eller provokation¹³. Likafullt ska dessa patienter betraktas som penicillinöverkänsliga då det finns risk för svårare symptom vid upprepad behandling⁹ och provokation är därför kontraindicerad.

Enligt gällande riktlinjer⁸⁹ ska utredning/specialistbedömning ske för patienter med symptom ur kategori 3,4 och 5. Ett intressant fynd i vår studie är att med det som utgångspunkt borde 22 av 56 (39 %) i hela materialet, respektive 14 av 26 (54 %) i den nu utredda undergruppen ha remitterats. Rekommendationerna är dock något otydliga vad gäller patienter med lindriga hudsymptom och man kan överväga att ge första dosen på öppenvårdsmottagning vid nästa kur. Samtidigt skriver man att vid gastrointestinala symptom eller exanthem, vilka i studien omfattade 18 av 56 (32 %), ska kuren fortgå och ingen varningsmärkning eller utredning göras.

Symptom	Kategori	Utredning
GI-symptom/ utslag utan klåda	1	Nej
Utslag med klåda/urticaria debut >3 dagar	2	Nej
Utslag med klåda/urticaria debut <3 dagar	3	Ja
Uttalad urticari, ev. ledbesvär	4	Ja
Anafylaxi/Mucokutant syndrom	5	Ja
Oro/atypiska symptom	6	Nej (Ja)
Reaktion på annat betalaktamantibiotikum	7	Nej (Ja)

Tabell 3; Reaktionstyp i relation till utredningsindikation

I riktlinjerna utgör studiens kategori 2 och 3 en enda grupp. Vi har valt att dela upp gruppen i två, då det är avgörande för utredningsindikation när i behandlingen urticaria eller kliande utslag uppstår. Endast de med tidigt debuterande utslag ska utredas, såvida det inte finns associerade ledsymptom. Kategori 6 och 7 i denna studie passar inte in i rekommendationsmallen och det får bedömas från fall till fall om det finns skäl att remittera för utredning, provocera på öppenvårdsmottagning eller ingetdera. Vad gäller kategori 7 är det viktigt att påpeka att vid allvarlig reaktion på annat betalaktamantibiotikum ska patienten remitteras för utredning.

Man kan med utgångspunkt av fynden i studien ifrågasätta varför så många journaler varningsmärks på tveksam eller felaktig grund, men än mer anmärkningsvärt får sägas vara studiens fynd att ingen av dessa patienter blivit korrekt utredd. Man kan också konstatera att det förekommer sammanblandning av begreppen exanthem och urticaria, liksom att varningsmärkning i ett antal fall gjorts till följd av symptom som ej rimligen kan ge misstanke om allergi. Denna studie har inte undersökt vad som gör att läkare ofta varningsmärker utan att göra en korrekt bedömning eller ta ställning till utredning, men man får misstänka att flera orsaker samverkar. Tidsbrist, i någon mån okunskap, kanske lättja samtidigt med en ambition att "hålla ryggen fri" och därför ibland lättvindigt varningsmärka journalen istället för att ta ställning fullt ut. Det kan också finnas ett tryck från föräldrar att en allergivarning ska sättas eller kvarstå. Det kan tänkas att föräldrarna fått otillräcklig eller inkorrekt information i samband med symptom under tidigare antibiotikabehandling.

Det finns anledning att ifrågasätta tillförlitligheten hos den i länet vedertagna pricktestmetoden. Klart är att man med pricktest med naivt läkemedel missar flera av de möjliga antigen som kan orsaka en allergisk reaktion⁹¹⁴. Att det i studien inte blev någon positiv pricktestreaktion trots två provokationspositiva kan möjligen också tala för att metoden är tveksam. Det finns tillgängligt ett validerat pricktest, DAP-test, som innehåller såväl så kallade "major determinants" som "minor determinants" men inte kommit i klinisk praxis i Sörmland. Vid test med naivt läkemedel fångas major determinants, vilka står för merparten av, men inte alla allergiska reaktioner¹⁴. Testet är inte utvärderat på barn i Sverige, men det finns anledning att gå vidare med en sådan studie. En svaghet i vår studie är just att den använda pricktestmetoden är otillförlitlig och det hade funnits en klar vinst i att ha, som del i studien, gjort en jämförelse mellan DAP-test och test med naivt kåvepenin.

Per oral provokation är en vedertagen metod och är i brist på tillförlitliga blod- eller hudtester, den metod som får tillmätas störst värde vid utredning av misstänkt penicillinallergi. Analys av specifikt IgE för penicillin V via blodprov är ofta använt på vuxna och tas ibland även på barn som led i utredning, men det har bristfällig sensitivitet och specificitet och rekommenderas därför inte. Det kan möjligen ses som ett komplement till pricktest och provokation. En negativ provokation utesluter med mycket hög sannolikhet IgE-medierad allergi. Viktigt att förmedla till patienter är att den dock inte säkert kan utesluta risk för framtida typ-3 överkänslighetsreaktion av typen serumsjuka-reaktion eller andra mer ospecifika reaktioner i samband med penicillinbehandling, men endast hos patienter där anamnesen inger misstanke om genomgången typ-3 reaktion, är risken för sådan förhöjd.

I denna studie inträffade inga allvarliga reaktioner i samband med provokation och det är mycket sällsynt även i tidigare studier. Per oral provokation är en säker metod men adekvat kompetens och medicinska resurser måste naturligtvis finnas tillgängliga. Vid anamnestisk misstanke om tidigare anafylaktisk reaktion avstods i studien från provokation, helt i enlighet med gällande riktlinjer. En reflektion är att en av de två som fick positiv reaktion vid provokationen, blivit varningsmärkt enbart på grund av kräkningar under penicillinbehandling och därmed enligt riktlinjerna inte borde ha utretts alls. Detta illustrerar det kända faktum att allt inte följer läroboken och att det för läkaren i det enskilda fallet kan kännas tryggt att göra en varningsmärkning eller motsvarande, även om symptomen egentligen inte ger anledning till det. Vid osäkerhet bör man som läkare alltid remittera för bedömning och eventuell utredning före varningsmärkning.

I flera fall i detta projekt valde föräldrar att avstå utredning då de var starkt övertygade om att det, trots att anamnesen flera gånger talade för motsatsen, förelåg en allergi. Inom vården har man i de här fallen misslyckats att kommunicera dels korrekt information kring barnens symptom och vad som kännetecknar allergi, dels inte förmedlat vinsterna med att kunna bekräfta eller utesluta allergi. Notabelt är att en högre andel av dem som uteblev eller tackade nej till utredning hade lindriga eller diffusa symptom som grund för varningsmärkningen jämfört med dem som accepterade utredning (se figur 2). Det vore intressant att se en kvalitativ studie där man tittar på föräldrarnas upplevelse av given information, utredningsprocess och skälen till varför man vill eller inte vill att utredning ska göras. Kan man urskilja några mönster i exempelvis tidigare upplevelser av bemötande inom sjukvården?

Konklusion

Golden standard vid utredning av läkemedelsallergi är testning med provokation, vilken i allmänhet bör ske via barnklinik. Detta, eller angivande av kontraindikation för provokation, skall föregå varningsmärkning av patientjournal.

Studien visar att en varningsmärkning avseende penicillin sällan motsvaras av en reell, IgE-medierad penicillinallergi. Den belyser vidare att varningarna i många fall införs på felaktig grund liksom att det inte görs utredningar trots indikation. Det skrivs för många varningar och görs för få utredningar.

I Sverige vedertagna metoder för pricktest vid utredning av pc-allergi, har tveksamt värde. Säkrare pricktester finns tillgängliga, men har ännu inte tagits i bruk i Sverige.

Resultaten pekar på ett tydligt behov av vidareutbildning och information till primärvårdens läkare när det gäller handlägningsrutiner vid misstanke om pc-allergi hos barn.

¹ http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Rev_NLI-rek_091202.pdf

² <http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/rinosinuit.pdf>

³ http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Akut%20mediaotit_rek_webb.pdf

⁴ ¹ <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Faryngotonsilliter/>

⁵ Borch JE et al. (2006) "The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population"
Basic clin. Pharmacology Toxicology. 98(4): 357-62

⁶ Seitz CS et al. (2011) "Diagnosis of drug hypersensitivity in children and adolescents: discrepancy between physician-based assesment and results of testing".
Pediatric allergy Immunology. Feb 10 Epub ahead of print

⁷ Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Lindfors A (1988) "Penicillin allergy--a rare paediatric condition?"
Arch Dis Child. 1988 Nov;63(11):1342-6. Paediatric Department, Sachs' Children's Hospital, Stockholm, Sweden.

⁸ "Antibiotikareaktioner". Kap 14; 14.1-14.4. Astma och allergi .Vårdprogram i Sörmland för barn och ungdomar. (2008)

⁹ Barnallergisektionens stencilkommitté (2010)
http://www.barnallergisektionen.se/stenciler_nya06/D14_antibiotika.pdf

¹⁰ Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. "The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge."
J Allergy Clin Immunol. 2011 Jan;127(1):218-22. Epub 2010 Oct 28.

¹¹ Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, Al-Masaoudi T, Merk HF, Sachs B. "Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity."
Br J Dermatol. 2002 Dec;147(6):1166-70.

¹² Wolkenstein P, Revuz J. Wolkenstein P, Revuz J.

“Drug-induced severe skin reactions. Incidence, management and prevention.”
Drug Saf. 1995 Jul;13(1):56-68.

¹³ Sanjib Bhattacharya “The facts about penicillin allergy: a review”
J Adv Pharm Technol Res. 2010 Jan-Mar; 1(1): 11–17.

¹⁴ Fox S, Park MA. “Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy”
Ann Allergy Asthma Immunol. 2011; 106(1):1-7. Epub 2010 Jul 3.