



Område D. Tillstånd-utredning och behandling

Utredning av överkänslighet/allergi mot antibiotika med särskilt fokus på pencilliner



2023

Giltig 3 år

Författare: Lennart Nilsson, Per Thunqvist, Anna Winberg, Maria Ingemansson, Agnes Csuth

Årtal: 2023

Granskad och godkänd av Barnläkarförbundets delförening för allergi och lungmedicin

Denna artikel är i stort sett en genomgång av det som gjorts i Danmark, "Retningslinjer for udredning af antibiotikaallergi med særligt fokus på penicilliner", av arbetsgruppen: Ordförande Lene Heise Garvey¹, Line Kring Tannert² (sekreterare), Janni Hjortlund³, Britta Hjerrild⁴, Lars Peter Nielsen⁵, Holger Mosbech⁶ 2019. Dessa riktlinjer är utarbetade av ovanstående expertgrupp under "Dansk Selskab for Allergologi", se även ref 1 för en kortversion.

¹Överläkare, PhD, Klinisk forskningslektor, Klinik for allergi, Hud och allergiavdelningen, Gentofte Hospital och Institutet för Klinisk Medicin, Köpenhamns universitet.

²Läkare, PhD, Odense Research for Anaphylaxis (ORCA), Hudavdelning och Alleregicentrat, Odense

³Läkare, PhD, Lægerne Nørre Farimagsgade 33, København K

⁴Överläkare, PhD, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital

⁵Överläkare, lektor, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus, Universitetshospital & Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet

⁶Speciallægekonsulent, dr med., Klinik for allergi, Hud- og Allergiafdelingen, Gentofte Hospital

Garvey LH, Tannert LK, Hjortlund J, Hjerrild B, Nielsen LP, Mosbech H. Retningslinjer for udredning af antibiotika-allergi med særligt fokus på penicilliner. Dansk Selskab for allergologi 2019;

<http://danskallergi.dk/wp-content/uploads/DSA-Retningslinjer-for-udredning-antibiotika-allergi-final-23.06.2019.pdf>



Innehållsförteckning

A. Översikt	3
1. Förord	3
2. Bakgrund	3
3. Mekanismer	6
4. Symtom och differentialdiagnoser	8
Hud	8
Anafylaxi	10
5. Undersökningar	11
Anamnes	11
Specifikt IgE	12
Hudtest	13
6. Provokation	14
Barn och provokationer	14
Basofil histamin release test och basofil aktiveringstest	15
Tryptas	15
Eosinofila granulocyter	15
Hudbiopsi	15
Lapptest	15
B. Utredning, "Kokboken"	16
7. Utredningsprinciper och riskvärdering	16
Patient med hög risk för anafylaxi vid provokation - utreds efter schema 1:	16
8. Kemi	19
9. Korsreaktivitet	20
10. Betalaktamantibiotika	21
Sulfonamider	22
Fluorokinoloner	22
Aminoglykosider	22
Makrolider	22
Vancomycin och teicoplanin	22
11. Desensibilisering	22
12. Oavklarade områden	23
13. Konklusion	23
Referenser	24



A. Översikt

1. Förord

Det är viktigt att man som läkare i primärvården eller sjukhusvården tar ställning till om en patients "CAVE"-registrering för ett antibiotikum är relevant. Är remissen relevant, så är det indikation för remiss till utredning oavsett karaktären av tidigare reaktioner. I motsatt fall skall "CAVE" strykas efter grundlig information till patienten. Ökad fokus på utredning av patienter med misstänkt penicillinallergi kommer inte bara patienten tillgodo i form av mer optimal målinriktad behandling utan kommer dessutom bidra till mer långsiktiga positiva effekter i form av minskad resistensutveckling.

Över hela världen har man ett fokus på att minimera resistensen av antibiotika. I Norden har vi ett resistensmönster som gör att vi i stor utsträckning kan använda smalspektrum-pencilliner och detta vill vi gärna upprätthålla. Vi vill undvika onödigt bruk av antibiotika och minimera bruket av bredspektrumantibiotika. I dessa riktlinjer har vi till stor del använt de danska riktlinjerna från 2019 (1, Hjortlund -2013) och dessa kommer till stor del från Macy et al 2017 (2) och därefter har skrivits i ett EAACI position paper 2020 (3, Romano 2020). Detta är uppdaterat utifrån senaste litteratur och svenska förhållanden.

Utredningsprinciperna har blivit uppdaterade och är baserade på riskvärdering av enskilda patienter vilket säkrar en mer effektiv utredning av patienter samtidigt med att patientsäkerheten upprätthålls.

Penicillinallergi misstänks hos omkring 5-10% av befolkningen men mer än 95% med dessa allergivarningar visar sig inte ha någon typ 1, IgE-medierad, överkänslighet efter hudtestning eller oral provokation (2, Hjortlund 2013, 4, Fransson 2013). Om dessa patienter får en relevant värdering och utredning kan de behandlas med penicillinpreparat som oftast är både billigare, mer målinriktade och har färre biverkningar. Då kan andra antibiotika reserveras för mer specifika indikationer vilket reducerar risken för resistensutveckling. Detta är till gagn för patienterna men också för hälsovården och miljön.

Våra riktlinjer har som utgångspunkt att utreda patienter med misstänkt allergi av antibiotika utifrån en individuell riskvärdering. De flesta personer med misstänkt antibiotikaöverkänslighet har låg risk för allergi och kan därför utredas snabbt och effektivt. Detta kräver samarbete mellan olika vårdinstanser och riktlinjerna ger därför både upplysningar relevanta för remitterande läkare i primärvården och vid utredande sjukhus på allergimottagningar för barn och vuxna. Riktlinjerna vill bidra till en mer optimerad insats för att reducera antalet patienter med misstänkt allergi för penicillin och andra antibiotika.

2. Bakgrund

Misstänkt överkänslighet/allergi till följd av läkemedel har till 93% (av 1913 provokationer var 1776 med antibiotika) visats bero på antibiotika och av dessa misstänkta fall var 90% på grund av pencilliner (1590 provokationer) (4, Fransson 2013). Begreppet allergisk reaktion bör endast användas när en definitiv och specifik immunologisk mekanism påvisats.



Nedanstående riktlinjer gäller både vuxna och barn. Riktlinjerna fokuserar på penicilliner men principerna för utredning kan appliceras på andra typer av antibiotika och läkemedel.

De flesta utredningar av misstänkt penicillinallergi börjar i primärvården och värderas där om allergi/överkänslighet kan uteslutas och vilken svårighetsgrad en eventuell reaktion har haft (8, Alkhatier 2017). Man har föreslagit en klassificering i tre grupper: Grön där allergi-misstanken kan uteslutas. Gul hos patienter där allergi inte kan uteslutas och röd för patienter där allergimisstanken är stor. Patienter som tillhör grupperna gul och röd bör remitteras för allergiutredning.

Tabell 1. Bedömning av misstänkt antibiotika-allergi

Allergimisstanken bort

CAVE kan tas bort utan utredning

Allergimisstanken kan tas bort om:

Potentiellt allvarliga symtom uteslutits.

Kriterier som talar emot misstanke om allergi:

- Inga slemhinnesymtom.
- Symtomdebut innan antibiotikan givits
- En läkemedelsreaktion hos föräldrar eller syskon är ingen anledning till utredning
- Har tålt samma preparat senare
- Lindriga hudsymtom eller milda papulösa utslag* (hos barn)
- Icke-allergiska biverkningar eller symtom uteslutits:

T.ex. illamående, kräkningar, diarré, magsmärtor, upp-hostningar, sura uppstötningar, halsbränna, svimningskänsla, huvudvärk, svampinfektion, sömnlöshet, ökade svettningar, ändrad lukt- eller smak-upplevelse, trötthet, hyper-ventilation, vasovagal reaktion..

Patienten kan behandlas med aktuellt antibiotika vid behov och efter grundlig information till patienten

Allergi kan inte uteslutas

CAVE kvarstår/upprättas
Låg risk för snabbreaktion

Bedömning på allergimottagning/barnmottagning:

Symtomdebut efter > 2 timmar

- Potentiellt allvarliga symtom uteslutits – alltså ej de som ingår i röda gruppen
- Anamnesen osäker/ofullständig
- Lokaliserade symtom – alltså inga generaliserade symtom
- Har tålt andra penicilliner
- Milda makulopapulösa utslag

Utslagen kvarstår < 1 vecka

Icke steroidkrävande

Icke adrenalinkrävande

Vid svår co-morbiditet t ex kardiopulmonellt, kan patient med låg risk för snabbreaktion av säkerhetsskäl utredas som om han/hon hade hög risk.

Allergimisstanken stor

CAVE kvarstår/upprättas
Hög risk

Bedömning på allergimottagning /barnmottagning: Symtomdebut efter minuter upp till 2 timmar

Anafylaxi/IgE-medierad reaktion:

Urtikaria (kliande flyktiga kvaddlar, klåda, angioödem (svullnader), heshet, stridor, dyspné, bronkospasm, blodtrycksfall, svimning.

Moderata makulopapulösa utslag (senreaktion). Utslagen kvarstår > 1 vecka. Steroidkrävande

Ev remiss till hudmottagning

Potentiellt allvarlig systemisk påverkan/hudmanifestationer
Hudavlossning, blåsor, slemhinnepåverkan, allmänpåverkan med feber, ledsmärtor, eosinofili, SJS/TEN/DRESS/AGEP/serumsjuka/vaskulit

Ingen utredning om inte stora behov finns och CAVE kvarstår

- Potentiellt allvarlig organpåverkan: Benmärg, lever, njurar, lungor, hjärta
- Påvisat specifikt IgE (penicilliner) och stor anamnestic säkerhet men bedöms utifrån enskilda fall.
- Patienter som inte önskar utredning + allvarliga symtom

*Behöver normalt inte utredas på barn. Däremot fås i upp till knappt 20% liknande symtom vid nästa behandling med samma preparat (4, Fransson S, Mosbech H, Kappel M et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:1394-401)



Definition av läkemedelsöverkänslighet/läkemedelsallergi enligt WHO

Läkemedelsöverkänslighet definieras som en ogynnsam oväntad reaktion utlöst av ett läkemedel efter en normaldos när läkemedlet använts som profylax, i diagnostiskt syfte eller som behandling.

Läkemedelsallergi definieras som en överkänslighet mot ett läkemedel till följd av en immunologisk reaktion.

Termen "läkemedelsallergi" bör således endast användas när en definitiv och specifik immunologisk mekanism har påvisats.

Läkemedelsbiverkningar – icke-allergiska

Dessa är vanliga, dosberoende, kopplade till den farmakologiska verkningsmekanismen (85-90%)

Bedömning av misstänkt antibiotika-allergi

Där allergi kan uteslutas av anamnesen (grön grupp) kan CAVE tas bort utan ytterligare utredning. Det kan vara icke allergiska symtom som hyperventilation eller huvudvärk, välkända icke allergiska biverkningar som diarré och magsmärtor eller att man efter reaktionen har fått läkemedlet utan reaktion. Patienten kan behandlas med aktuella läkemedlet efter grundlig genomgång av bakgrunden, och CAVE kan tas bort.

Om allergi inte kan uteslutas (gul och röd grupp), bör patienten hänvisas till allergimottagning/barnmottagning för vidare utredning. Remissen skall omfatta upplysningar om misstänkt läkemedel, symtomens karaktär och svårighetsgrad, tidsintervall mellan behandlingsstart och symtomdebut samt eventuell symtombehandling (5, Andersen).

Hos vuxna med misstänkt anafylaxi eller annan snabbreaktion, det vill säga symtomdebut inom 2 timmar efter tablettintag eller vid urtikaria även med senare debut, beställs av remitterande läkare specifikt IgE för penicillin G, penicillin V samt ampicillin och amoxicillin som skickas med som svar till allergimottagningen.

För barn rekommenderas motsvarande IgE-test enbart vid kraftigare misstänkta läkemedelsreaktioner, exv som i röd grupp i tabell 1.

Om utredning visar att patienten är allergisk mot PcV/PcG bör journalen varningsmärkas för penicilliner. Däremot om bevisad allergi mot penicilliner med bredare spektrum, t.ex amoxicillin, piperacillin, doktacillin bör fortsatt utredning göras avseende PcV och PcG för möjlighet att använda dessa. När blodprov för specifik IgE-analys tas skall helst ha gått mindre än 6 månader efter reaktionen. Kan specifikt IgE påvisas bör, efter bedömning av om det varit en svår reaktion, CAVE skrivas. I övrigt bör patienter med behov för värdering av möjlig korsreaktion och alternativa behandlingsmöjligheter remitteras.

När det är tal om svår livshotande reaktion med ryggmärgs-, lever- eller njurpåverkan eller allvarlig hudreaktion som Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN), bör patienten betraktas ha CAVE för penicilliner och ytterligare utredning är vid de flesta tillfällen inte indicerad.



3. Mekanismer

De immunologiska reaktioner som är involverade i allergi mot antibiotika och andra läkemedel kan ofta klassificeras som annat än IgE-medierade allergiska reaktioner (Tabell 2). Dessutom finns vanliga dosberoende reaktioner som är kopplade till den farmakologiska verkningsmekanismen (85-90%).

Typ I- och IV-allergier är vanligast förekommande. Typ I-reaktioner (snabbreaktioner) kan förekomma i alla organsystem, särskilt hud och luftvägar medan typ 4-reaktioner (senreaktioner) övervägande förekommer i hud och mer sällan i slemhinnor. Huvuddelen av typ 4 reaktioner är harmlösa reaktioner i huden men det kan, men mer sällan förekommer allvarliga reaktioner som till exempel Steven Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys.

Immunkomplex inducerar inflammation och aktiverar komplement typ II- och III-reaktioner vilket kan ske i hud, muskler, leder, kärl, njurar med mera.

”Drug fever”, med feber och som enda symtom vid långvarig antibiotikabehandling försvinner vanligtvis inom 1-2 dagar efter utsättande. Mekanismen bakom detta fenomen är osäker och febern kan recidivera vid nästa exponering. Risken för mer allvarlig reaktion är emellertid så liten att ett nytt behandlingsförsök vanligtvis inte är kontraindicerat.



Tabell 2. Klassifikation och mekanismer vid läkemedelsallergi (2, Macy 2017; 6, Mayorga 2016).

Reaktion	Immunologiskt svar	Klinisk manifestation (ex)	Tidsmässig relation
I	IgE-medierad mastcell/basofil degranulering	Urticaria, angioödem, bronkospasm, anafylaxi	Minuter till 2 timmar efter senaste intag
II	IgG/IgM och komplement-betingad cytotoxicitet	Cytopenier, anemi	5-15 dagar efter behandlingsstart
III	IgG/IgM och komplement eller FcR-betingad deponering av immunkomplex	Serumsjuka, vaskulit, lymfadenopati, artropati, urticaria	1-21 dagar efter behandlingsstart (serumsjuka 7-8 dagar) (vaskulit 7-21 dagar)
IV	T-cell-medierat	Exantem (makulopapulöst. Papulöst, pustulöst, bullöst), eksem, fixed drug eruption, DRESS, AGEP, SJS/TEN	Dagar till veckor efter behandlingsstart (eksem/exantem 1-21 dagar) (SJS/TEN 4-28 dagar) (AGEP 1-2 dagar eller mer) (DRESS 2-6 veckor)

Se även tabell 3 nedan , riskfaktorer för överkänslighet/allergi mot läkemedel.

Tabell 3: Riskfaktorer för överkänslighet/allergi med läkemedel

- Tidigare läkemedelsutlösta reaktioner på samma medicin
- Extrem prematuritet
- Nedsatt lever- eller njurfunktion (dosberoende)
- Användning av höga doser, samt intermittenta kurer med moderata doser
- Solning vid behandling med doxycyklin- och ciprofloxacin-preparat i tablettform eller plåster, spray-eller gelform på huden
- Ärftlighet, t.ex. specifika genetiska faktorer (t.ex. HLA-typer)
- Parenteral administration och utvärtes administration
- Samsjuklighet – EBV (+ampicillin orsakar hudutslag i 33-56%). CMV, Coxsackie, mycoplasma, HIV – ändrar metaboliska och immunologiska svar på läkemedel.



4. Symtom och differentialdiagnoser

Det är viktigt att skilja mellan vanliga - oftast gastrointestinala - biverkningar och allergiska reaktioner. Allergier kan ofta uteslutas enbart på anamnesen eller med hjälp av journalen, som att det misstänkta preparatet tagits och tålt efter reaktionen och då finns inte indikation för utredning av penicillinallergi. Utifrån den höga förekomsten av infektionssjukdomar hos speciellt yngre barn är antibiotika den vanligaste använda läkemedelsgruppen i denna patientkategori (12, Patel 2010). Infektionssjukdomar orsakar ofta hudutslag hos barn (8, AlKhater 2017). Utvecklas hudsymtom efter start av antibiotika kan det vara svårt, speciellt efter ett tag, att skilja mellan infektionsutlöst utslag och utslag som en del av en allergisk reaktion. Om diagnosen ställs enbart på anamnesen är det beskrivet att förekomsten av penicillinallergi övervärderas betydligt (x10-20) (9, Zambonino 2014; 10, Caubet 2011). För vuxna som blir remitterade baserat på reaktion i barndomen gäller detsamma och risken för reaktion vid provokation hos denna grupp patienter har visat sig vara låg (11, Holm 2011).

Hud

De flesta penicillinreaktioner involverar uteslutande huden. Reaktioner kan debutera redan efter första dosen och då ofta i form av urtikaria (svårt kliande) eller upphöjningar (angioödem) som tecken på en snabbreaktion med potential för svårare reaktioner vid framtida exponering. Snabbt uppkomna hudreaktioner kan vara orsakade av typ 1-reaktion, infektion eller andra icke-allergiska orsaker som köld/värme. Mer vanligt förekommande är senreaktioner som kan debutera från timmar efter behandlingsstart till dagar efter en behandling. Ofta ses makulopapulösa exantem och de flesta av dessa är milda och kortvariga (få dagar) med ingen eller bara beskedlig hudklåda. Vid enstaka tillfällen ses moderat, långvarig (flera veckor) exantem som kan ge klåda, sveda eller brännande känsla i huden och ofta kräver steroidbehandling. Vid milda och moderata makulopapulösa exantem ses ingen samtidig systemisk påverkan. Bild på makulopapulöst utslag och urticaria, se sista sidan.

En svår snabballergisk läkemedelsreaktion kan leda till respiratorisk och/eller cirkulatorisk svikt och kan eskalera från klåda till multiorganengagemang.

Hudreaktioner är vanliga och orsakas oftast inte av allergi! Hudutslagen kan vara av olika beskaffenhet:

- a) Exantem - i regel symmetriskt utbredda, rodnade utslag på extremiteter och bål, oftast ej kliande. Normalt utlösta av infektion eller av antibiotika och infektion i kombination (amoxillinreaktion vid mononukleos) inom 3 dagar. Kan progrediera efter utsättning av läkemedlet och försvinner efter 1-2 veckor. Påtaglig klåda talar för allergisk genes, då sannolikt typ IV-allergi.
- b) Urtikaria - Kan vara orsakad av typ I-allergi eller infektion eller av helt andra icke-allergiska orsaker (köld- eller ansträngningsutlöst urtikaria). Utslag i samband med typ I-allergi kommer vanligtvis inom 1 timme.
- c) Fixt utslag - beskrivs som ett rödbrunt, ofta solitärt utslag som uppträder på samma ställe varje gång det läkemedel mot vilket patienten är sensibiliserad ges. Vanlig lokalisation är munslemhinna och genitalia. Ses t.ex. vid användning av paracetamol och andra NSAID-preparat.



Område D. Tillstånd-utredning och behandling

Utredning av överkänslighet/allergi mot antibiotika med särskilt fokus på pencilliner



2023

Giltig 3 år

- d) Quincke-/angioödem – symtom som kan vara tecken på typ I-allergi. Histaminfrisättningen sker i subkutan vävnad och kan leda till kraftig svullnad, företrädesvis i ansiktet.
- e) Erythema multiforme (EM) orsakas inte av typ I-allergi och uppträder oftast senare under antibiotikakuren. Utseende varierar men utgörs av piltavleliknande utslag med varierande storlek. EM behöver inte vara läkemedelsorsakad utan kan orsakas av infektionen i sig.
- f) Vid epidermal nekrolys fås förutom förändringar i huden även förändringar i slemhinnor med blåsbildning på läppar, i munhåla, ögon eller underliv.
- g) Vid mukokutant syndrom - Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och Toxisk epidermal nekrolys (TEN = Lyells syndrom) är hudytan involverad. Dessa hudreaktioner blir brännskadeliknande, och kan progrediera till multiorgansvikt. Ses exempelvis vid NSAID-, sulfa- och antiepileptikabehandling. /SJS – mindre än 10% av hudytan, SJS/TEN – ”overlap” 10-30% och TEN >30% av hudytan/

Allvarliga reaktioner med bullösa och exfoliativa hudmanifestationer samt eventuellt involvering av andra organ kontraindicerar utredning med provokation. Det handlar om toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, Akut Generaliserat Eksematös Pustulos (AGEP) och Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), (se Tabell 2, Klassifikation och mekanismer vid läkemedelsallergi).

Övriga symtom

- a) Drug feber förekommer sällan som enda symtom vid läkemedelsreaktion och förekommer både vid allergiska och icke-allergiska reaktioner. Mekanismen är okänd. Feber kommer typiskt 7 till 10 dagar efter påbörjad behandling och upphör efter utsättande (12, Patel 2010).
- b) Anafylaxi orsakas oftast av typ I-allergi med IgE-medierad frisättning av bl.a. histamin i flera organ. Symtomen börjar ofta med oro, klåda, urtikaria och Quinckeödem som sedan förvärras med bronkobstruktion, takykardi och/eller blodtrycksfall.
- c) Serumsjuka orsakas av typ III-allergi (medieras av immunkomplex och kan ge symtom som ledvärk, feber och hudutslag av urtikariell eller vaskulit-typ). Symtomen uppträder efter 1-3 veckors behandling. Kan orsakas av läkemedel som salicylater, antibiotika, NSAID och antiepileptika.
- d) SLE-liknande symtom presenterar sig med feber, artralgi, fjärilsexantem, Raynaud-fenomen samt njur- och CNS engagemang men oftast lindrigare bild än vid SLE. Symtomen anses minska eller upphöra efter utsättning av läkemedlet. Denna symtombild har beskrivits vid användning av bland annat isoniazid, kinidin och fenytoin.
- e) Leverpåverkan (gallstas, hepatocellulär påverkan), njurpåverkan och gastrointestinala symtom (diarréer, kräkningar) i samband med antibiotikabehandling orsakas normalt inte av läkemedelsöverkänslighet men kan vara orsakad av för hög dos. Interstitiell nefrit kan vara allergiutlöst men är reversibel vid snabb utsättning av preparatet.



Område D. Tillstånd-utredning och behandling

Utredning av överkänslighet/allergi mot antibiotika med särskilt fokus på pencilliner



2023

Giltig 3 år

- f) Cytolys kan orsakas av typ II-allergi (IgG-antikroppar som binder till läkemedelsantigen på cellytor). Detta leder till såväl hemolys som trombocytopeni och leukopeni. Kan orsakas av antibiotika, framför allt betalaktamer. Beror ofta på en hög dosering i förhållande till njurfunktion. Symtomen är oftast helt reversibla efter utsättning av antibiotika.

Anafylaxi

Anafylaxi är en potentiellt livshotande manifestation av allergi. Symtomen debuterar typiskt minuter - sällan upp till 2 timmar - efter exponering för läkemedlet. Tid till symtomdebut är kopplad till administrationsform och i en studie av fatal anafylaxi var mediantiden till död 5 minuter för intravenös administration och 30 minuter för peroralt intag (13, Pumphrey 2000). Symtomen omfattar i de flesta fall hud och slemhinnor liksom livshotande symtom från övre luftvägar (stridor, heshet, snabbt utvecklade angioödem), nedre luftvägar (bronkospasm) och/eller cirkulation (takykardi, blodtrycksfall). Ibland förekommer även symtom från mag-tarmkanalen med illamående, kräkningar och/eller magsmärtor. Första tecknet på en uppseglade anafylaxi är ofta värmeförnimmelse och intensiv klåda särskilt i handflator, fotsulor och behårad hud.

Anafylaxi är sällsynt. I en dansk studie av 452 patienter med misstänkt penicillinallergi beskrev man bara 3,2% med anafylaktiska symtom vid reaktionen (1, Hjortlund 2013).

Behandling av anafylaxi görs enligt riktlinje i SFFA.nu. Tryptas rekommenderas att tas vid kraftiga reaktioner, 30 minuter till 4 timmar efter reaktionen och dessutom efter 4 veckor basalt tryptasvärde.



5. Undersökningar

Möjliga undersökningar för penicillinallergi omfattar mätning av specifikt IgE mot pencilliner, hudtestning (pricktest, intrakutantest och lapptest) samt provokation. Provokation anses som "gold standard", och utredningsprogrammet planläggs utifrån ovannämnda värdering av risk för reaktion vid provokation. För de flesta andra antibiotikagrupper är specifikt IgE inte tillgängligt men de övriga undersökningarna är desamma.

Hos patienter med allvarliga senreaktioner i huden och systemisk påverkan, såsom TEN, SJS, DRESS och AGEP, är **provokation kontraindicerat** men hudtestning (patch test eller intrakutantest med sen avläsning) kan i ovanliga fall övervägas.

Anamnes

Noggrann anamnes är ofta tillräcklig för diagnos. Bör inkludera:

- Vilken medicin? Namn på eventuell ersättningsmedicin? Administreringsätt?
- Vilka symtom? Anafylaxitecken?
- Om hudutslag - utseende? nässelutslag? klåda? utredning? fjällning? blåsor? sår på hud? Slemhinne-engagemang?
- När i kuren kom symtomen?
- Hur länge varade symtom?
- Behandling?
- Samtidig eller föregående infektion? Typ av infektion? Symtom?
- Annan samtidig behandling? Förlopp efter eventuellt avbruten behandling?
- Tidigare antibiotikabehandling? Tidigare reaktioner?
- Journalbedömningar skall göras för att vara säkra på att patienten inte redan har tålt re-exponering för samma läkemedel
- Har patienten någon kronisk sjukdom (astma, diabetes, hjärt-kärlsjukdom)?
- Läkemedelsallergi i släkten?

Tidigare studier har visat att det finns en dålig korrelation mellan de upplysningar patienten ger om den primära reaktionen och resultatet av utredningen. Detta kan bland annat bero på lång tid från den primära reaktionen till utredning (1, Hjortlund, 4, Fransson 2016) och inte sällan sparsam dokumentation i journalen.

Utifrån anamnesen bedöms om det finns behov av remiss/utredning. Remitteras patienten görs på sjukhus hos allergikunnig läkare en riskbedömning om patienten har hög eller låg risk för anafylaxi/allvarlig reaktion vid provokation. Utifrån denna bedömning planeras utredningsschema (se avsnitt 7, "Utredningsprinciper och riskvärdering").



Labutredning

- a) S-tryptas vid omedelbar reaktion i den akuta fasen 30 min till 4 timmar efter symtom (basalprov ca 4 veckor efter reaktionen)
- b) Specifika IgE-antikroppar mot respektive läkemedel vid misstanke om IgE-medierad reaktion (ImmunoCap) ska tas 4 veckor–6 månader efter reaktionen. Kliniskt tillgängliga för PcV, PcG, ampicillin, amoxicillin. Påvisad sensibilisering förekommer utan klinisk allergi.
- c) Det finns flera ex-vivo tester, till exempel basofil aktiverings-test (CD-sens) och Lymfocytproliferationstest men inget av dessa är i kliniskt rutinbruk.

Kontraindikationer för vidare utredning är svår anafylaktisk reaktion som uppträder inom några minuter (kliniskt dokumenterad eller verifierad med höga S-tryptas värden och stegrade IgE-antikroppar) eller att patienten har varit kraftigt allmänpåverkad i samband med reaktionen, samt vid ledsvullnad/serumsjuka (Typ III-reaktion).

Specifikt IgE

Påvisande av specifikt IgE för ett eller flera pencilliner bedöms bero på IgE-medierad snabbt utvecklad allergi (typ 1 reaktion) och är tillgängligt **för penicillin G** (bensylpenicillin), **penicillin V** (fenoxy-metylpenicillin), **ampicillin** och **amoxicillin**. Det finns dessutom ett test av IgE för **penicillin minor determinants** (nedbrytningsprodukter) som är kommersiellt tillgängligt via Thermo-Fisher (Penicillin-Minor-Determinant ImmunoCAP Allergen SAS, U233. Resultat från patienter där analyserna har använts tyder på att analysen kan identifiera patienter med svår snabbt insättande allergi som inte fångas vid de andra tillgängliga specifika IgE analyserna för pencilliner. Det har varit tradition att mäta specifikt IgE hos alla patienter med misstänkt penicillinallergi i Danmark medan analysen sällan brukas i andra länder där man i stället har gjort hudtestning vid behov före provokation.

Vid sällsynta tillfällen ses **falskt positiva resultat** av specifikt IgE (14, Tannert 2017; 15, Blanca 2001, 16 Silva 2009). IgE kan påvisas hos patienter med allvarliga snabbreaktioner men trots en klar snabbreaktion i anamnesen kan man inte förvänta sig att IgE vid alla tillfällen är positivt. Koncentrationen av specifikt IgE faller över tid, eventuellt till under detektionsgränsen (<0,1) så att testen blir **falskt negativ** (17 Hjortlund 2014). Resultatet av en specifik IgE-test är därför avhängigt av när provet är taget i förhållande till reaktionen. Den optimala tidpunkten för IgE-mätning är mellan 1 och 6 månader efter den primära reaktionen. Vid senreaktioner i huden som typiskt är T-cellsmedierade typ 4 reaktioner är specifikt IgE **inte** förhöjt.

Hos patienter med anamnes på milda senreaktioner och vid en låg risk för anafylaxi vid provokation rekommenderas således att man kan låta bli att utreda med specifikt IgE, se schema 2, sidan 17. I många länder görs provokation på lågrisk-patienter i stigande omfattning helt utan föregående testning (18, Torres 2019).

Om tydlig anamnes och pos IgE kan allergi anses verifierad. Däremot, om låg misstanke och lågt IgE kan ändå provokation övervägas/göras.



Hudtest

- a) Pricktest - "gold standard" kan användas för att påvisa Typ I-allergi, men negativt test utesluter inte allergi.
- b) Intrakutantest – används ibland för att utesluta IgE-medierad allergi och är mer känsligt än pricktest men kan framkalla falskt positiv reaktion. Ett negativt test innebär låg sannolikhet för allvarlig allergisk reaktion.
Det finns en kommersiellt tillgänglig produkt för hudtestning, både för prick - och intrakutantestning. Testet, s.k. DAP- test, innehåller major determinants samt allergener för syntetiska pencilliner. Protokoll och instruktioner för testets genomförande och tolkning medföljer testet från tillverkaren. Tolkning av svaret är inte helt lätt. Sensibilisering utan klinisk allergi upp till 10% har konstaterats i en frisk population. Negativt svar utesluter inte allergi. Upp till 20% av patienter med klinisk allergi har negativa tester. Det förefaller dock ovanligt med anafylaxi vid negativa tester.
- c) Epikutantest - används för att påvisa typ IV-allergier (fördröjda, cellmedierade reaktioner respektive kontaktallergi). Allergen sättes på ryggens hud och resultatet avläses efter 2 dagar och/eller efter 3-7 dagar (vid sen reaktion).

Vid misstänkt snabb-reaktion kan pricktest göras och därefter intrakutantest. Vid sistnämnda test exponeras patienten för en större mängd allergen än vid pricktest. Man kan intrakutantesta med alla pencilliner som är tillgängliga parenterala antibiotika. European Network for Drug Allergy (ENDA) har beskrivit icke irriterande hudtestkoncentrationer för olika typer av pencilliner (19, Brockow 2013). Hos patienter med allvarliga snabbreaktioner är det beskrivet att intrakutantest i ovanliga fall kan utlösa anafylaxi. Hos dessa patienter rekommenderas alltid att göra pricktest före intrakutantest, som vid dessa tillfällen titreras.

Traditionellt har pricktest och intrakutantest med penicillin varit en viktig rutin i utredning av penicillinallergi. **Studier visar dock att det är färre än tidigare bedömt som har en positiv hudtest** (20, Macy 2009) **och det är en väsentlig risk för att testet kan vara falskt positivt** (14, Tannert 2017, 10, Caubet 2011, 21, Bourke 2015, 22, Goldberg 2008, 23. Solley 1982, 24, Confino-Cohen 2017). **Dessutom kan en positiv hudtest bli negativ över tid** (14 Tannert, 21 Bourke, 25 Blanca 1999). I internationella riktlinjer rekommenderas alltid pricktest och hänsyn tas till pencillindeterminanterna penicilloyl-poly-L-tyrosinlysin (PPL) och major determinants mixture (MDM), men i Danmark har de inte visat goda resultat och rekommenderas inte (1, Hjortlund 2013).

Vid misstanke om senreaktion på ett penicillin kan intrakutantest göras med högsta koncentration och avläsning samma dag eller närmsta dagarna senreaktion. Studier tyder på att patienter får en positiv hudtest vid långvarig (>1 vecka) eller steroidkrävande sen kvarstående hudreaktion (26, Mill; 27 Fransson). Pricktest kan göras på barn medan **intrakutantest bara i undantagsfall utförs på barn och då på allergimottagningar.**



6. Provokation

Peroral provokation med penicillin kan användas i det flesta fall för att utesluta allvarlig allergi mot penicillin. Man bör vara frikostig med att provocera för att undvika onödiga förskrivningar av bredspektrumantibiotika och minska föräldrarnas och patienternas oro. I de flesta fall görs provokation utan annan föregående diagnostik. Provokation utförs med **PcV 25 mg/kg** som engångsdos i infektionsfritt intervall. Vid misstanke om IgE-medierad reaktion kan fraktionerad dos ges. Först ges ca 1/10 av dosen, efter 30 minuters observation ges resterande dos.

- Observation minst 1 timme efter given dos, eventuellt längre beroende på anamnes. Telefonuppföljning efter 24 timmar bör göras. OBS! Provokationen utesluter inte reaktion som kan inträffa senare under behandlingsperioden.
- NB! Anafylaxiberedskap ska finnas vid provokation!

Läkemedelsprovokation är den undersökning som säkrast kan bekräfta eller utesluta allergi av penicilliner eller andra antibiotika och anses internationellt vara "gold standard" (28, Demoly 2014; 29, Aberer 2003). Traditionellt har provokation bara varit indicerad när det föreligger negativ hudtest och/eller negativ specifik IgE-mätning. En nyare dansk undersökning konkluderar emellertid att penicillinallergi kan förutsägas med stor sannolikhet när båda testerna är positiva medan när bara en av testerna är positiv kan det vara en falsk positivitet (14, Tannert 2017). I två andra danska studier har man provocerat patienter som inte hade förhöjt IgE för penicilliner, utan föregående hudtest och visat att det är mycket låg risk för att utlösa anafylaxi hos denna patientgrupp (4, Fransson 2017; 2, Macy 2017).

Nyare studier från flera ställen i världen visar att man efter riskbedömningar kan provocera vuxna patienter med låg risk för anafylaxi med en full terapeutisk dos utan föregående hudtest eller IgE-mätning (5, Aberer 2017; 18, Torres 2019; 27, Confino-Cohen 2017; 30, Tucker 2017).

Utifrån dessa kunskaper rekommenderar vi att **undersökningar med provokation väljs utifrån om patienten bedöms ha en låg eller hög risk för anafylaxi vid provokation** (se schema 1 och 2). Provokation bör företas med samma administrationsform som vid den primära reaktionen. Hos vuxna patienter med låg risk för anafylaxi eller andra allvarliga reaktioner rekommenderas en enkel fulldos utan upptitrering efterföljt av 2 timmars observationstid. Hos patienter med hög risk för anafylaxi görs titrerad provokation i stigande dos av det misstänkta penicillinet upp till terapeutisk dos (till exempel 1/100, 1/10 och 1/1) eller till dess att en klinisk reaktion uppstår. För högriskpatienter rekommenderas en intravenös infart vid provokation. Provokation skall för alla patienter företas med anafylaxiberedskap.

Barn och provokationer

Allvarliga snabbreaktioner ses sällan hos barn och reaktioner i samband med antibiotika är typiskt infektionsutlösta eller typ 4, senreaktioner, i huden. Det finns studier från olika städer i världen med provokation på barn utan föregående specifik IgE-mätning (10 Caubet 2011; 24 Confino-Cohen 2017; 26, Mill 2016; 31, Vezir 2016; 32, Moral 2017). Provokation utan föregående hudtest och IgE-mätning rekommenderas i nyare utländska guidelines för barn med låg risk för anafylaxi (33, Mirakian 2015; 34, Gomes 2016), såsom rekommendationerna är för vuxna.



Basofil histamin release test och basofil aktiveringstest

Kan i vissa tillfällen tillföra information till diagnostiken för olika antibiotika och används i utvalda fall där provokation bedöms utgöra en hög risk för patienten. För penicillin G/V och aminopenicilliner har dessa tester dock inte visat sig kunna bidra väsentligt till existerande diagnostik med mätning av specifikt IgE och hudtest.

Tryptas

Tryptas avges från mastcellerna under allvarlig IgE-medierad snabbreaktion och är inte specifikt för det enskilda läkemedlet men kan användas till att styrka misstanken om anafylaxi. Serumtryptas skall optimalt mätas i blodet 30-120 minuter efter start av reaktionen. Det bör följas upp med en tryptas-mätning vid en senare tidpunkt och värdet vid reaktionen jämförs med patientens egen baslinje för att värdera om det har varit en relevant stegring vid reaktionen. En förhöjd basalnivå kan indikera mastcellssjukdom.

Eosinofila granulocyter

Förhöjt antal eosinofila i blodet och samtidigt svåra hudsymtom och andra symtom under antibiotikabehandling kan bidra till misstanken om medikamentellt utlöst reaktion.

Hudbiopsi

Kan i sällsynta fall företas i differentialdiagnostiskt syfte.

Lapptest

Man kan lapptesta (epikutantesta) med penicilliner eller annan antibiotika för att undersöka om kontaktallergi/senreaktion föreligger. Undersökningen kräver flera besök på kliniken. Dessutom visar flera studier av penicilliner (1, Hjortlund 2013; 35, Barbaud 2001) att intrakutantest med sen avläsning är av mer nytta än lapptest, och som därför inte rutinemässigt rekommenderas i utredningen.



B. Utredning, "Kokboken"

7. Utredningsprinciper och riskvärdering.

Patient med hög risk för anafylaxi vid provokation - utreds efter schema 1:

Utredningsrekommendationerna omfattar patienter där allergimisstanken är stor och risken för anafylaxi vid provokation bedöms moderat till hög. Detta gäller om ett eller flera av följande kriterier är uppfyllda:

- Reaktion med debut <2 timmar efter intag
- Allvarlig snabbreaktion med eller utan tryptasstegring (till exempel anafylaxi, svår astma, angioödem, blodtrycksfall)
- Behov av inläggning/behandling med adrenalin
- Reaktionen med verifierad urtikaria/svår universell hudklåda, känd/misstänkt mastcells-sjukdom eller förhöjt basaltryptas.
- Patienter med perioperativa allergiska reaktioner bör alltid betraktas att ha hög risk för anafylaxi vid provokation.

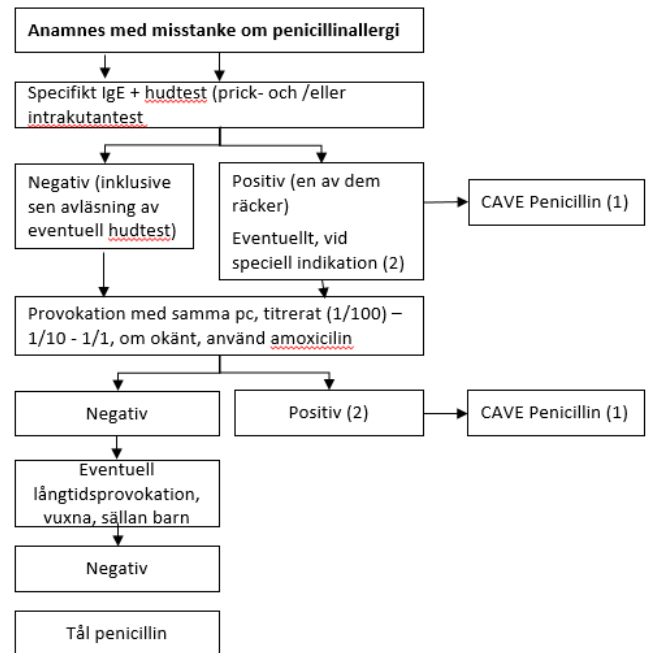
Patienter med svår komorbiditet i luftvägarna eller blodomloppet bör i vissa fall utredas försiktigt. Det vill säga att de har hög risk för anafylaxi även om risken för en reaktion vid provokation bedömdes låg

Patienter med påvisat specifikt IgE för penicilliner kan undantagsvis utredas på särskild indikation till exempel vid frekvent förekommande infektioner och immunsuppression, och bör betraktas som att patienten har en hög risk för anafylaxi.



Schema 1

Reaktion där risken för anafylaxi är hög: Ett eller flera kriterier skall vara uppfyllda	
Intervall från intag till reaktion	<2 timmar
Systemisk reaktion/anafylaxi/behov av adrenalin/inläggning	Ja
Urtikaria / mycket svår hudklåda	Ja
Känd, misstänkt, systemisk mastcells-sjukdom	Ja



¹ Ställningstagande till om patienten skall provoceras med annat penicillin

² Vid positiv hudtest eller s-IgE kan man provocera på särskild indikation (på högspecialiserad avdelning)

Patienter med låg risk för anafylaxi vid provokation utreds enligt schema 2:

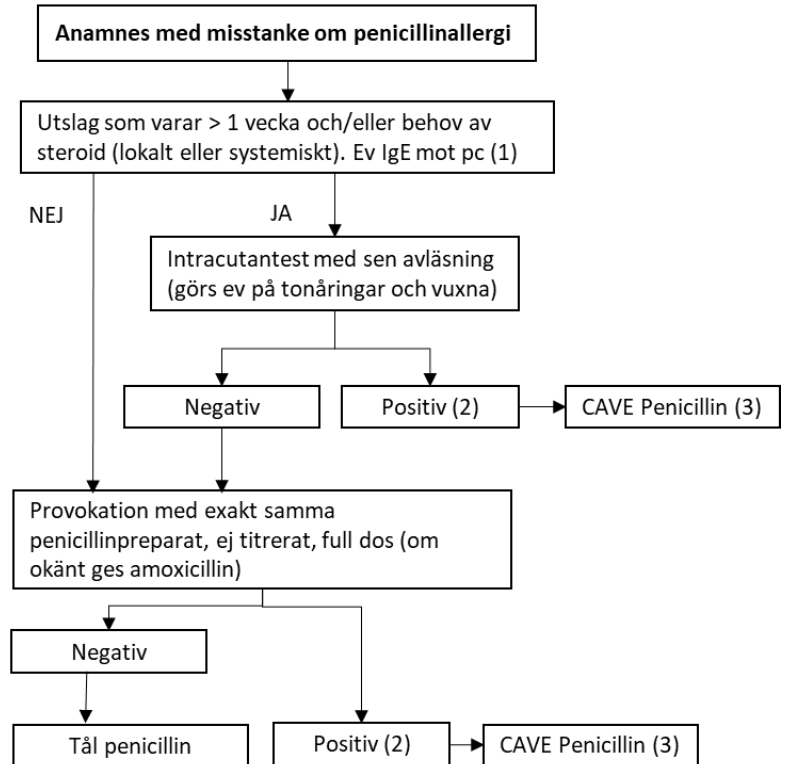
Omfattar patienter där allergi inte kan uteslutas men där det inte förekommit några potentiellt livshotande symtom och där risken för anafylaxi vid provokation därför bedöms låg. Dessa uppfyller följande kriterier:

- Reaktioner med debut >2 timmar efter intag
- Milda/svaga hudreaktioner med några få dagars varaktighet
- Långvariga makulopapulösa exantem utan systemisk påverkan
- Reaktioner för många år sedan (såsom i barndomen)
- En eventuell behandling har inte omfattat adrenalin eller inläggning

Många patienter, speciellt vuxna med reaktioner i barndomen kan ofta bara ge sparsamma upplysningar om reaktionen. Dessa patienter kan betraktas som att de har en låg risk om det kan uteslutas att reaktionen inte var allvarig/livshotande (16, Holm 2011).

**Schema 2. Utredning av patienter med låg risk för anafylaxi vid provokation**

Reaktion där risken för anafylaxi är låg: Alla kriterier skall vara uppfyllda	
Intervall från intag till reaktion	>2 timmar
Systemisk reaktion/anafylaxi/behov av adrenalin/inläggning	Nej
Urtikaria / mycket svår hudklåda	Nej
Känd, misstänkt, systemisk mastcells-sjukdom	Nej



1. Kan övervägas om anamnesen är oklar; 2. Ta ställning till om provokation ska göras med annat penicillin. 3. Långtidsprovokation – cirka 7.5% får milda till måttliga besvär efter mer än ett dygn, framför allt makulopapulösa utslag (36, Fransson 2022). Normalt inte aktuellt med långtidsprovokation på barn och är inte IgE-medierade reaktioner.

Om det misstänkta penicillinpreparatet är känt provocerar man med detta. Vid osäkerhet om preparatet undersöks för det mesta annat relevant preparat utifrån patientens anamnes eller utifrån aktuellt behov. Om preparatet är okänt kan man välja amoxicillin. Vid provokation med penicillin V kan reaktion på sidokedjor inte uteslutas och det kan vara risk för reaktion vid efterföljande behandling med annat penicillinpreparat. Vid negativ provokation för amoxicillin bör det antas att patienten tål penicillin-ringstrukturen.

Vid påvisad allergi för penicillin V eller G bör patienten anses allergisk för alla penicilliner. Vid påvisad allergi för flucloxacillin/dicloxacillin, ett aminopenicillin eller andra bredspektrum penicillinpreparat, kan provokation med penicillin V övervägas. Detta går bra för det mesta eftersom de flesta reaktioner på bredspektrum penicilliner är sidokedje-specifika.

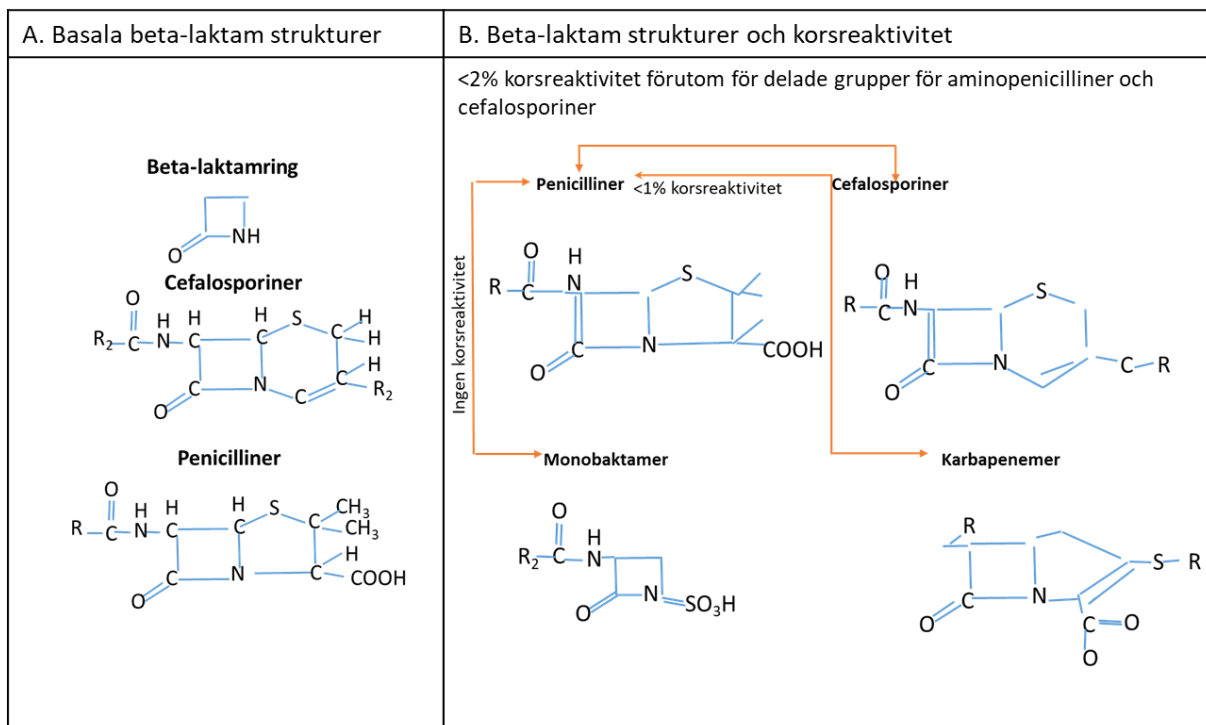
Ovannämnda utredningsprinciper kan också användas vid misstänkt allergi för andra typer av antibiotika.



8. Kemi

Penicilliner, cefalosporiner, monobaktamer och carbapenemer har alla en betalaktamring i sin grundstruktur (Figur 1). De har också sidokedjor som bestämmer preparatets egenskaper, till exempel penicillinas-stabilitet, eller motståndskraft mot magsyra. Det sker en viss metabolisering i levern. Både penicilliner, andra betalaktam-antibiotika och deras metaboliseringsprodukter är små molekyler som i olika grad binder till proteiner och därvid får en storlek så att de kan fungera som allergener. Vid penicillinallergi kan det vara IgE riktat mot delar av sidokedjorna, mot metaboliseringsprodukter eller mer sällan mot den centrala betalaktamringen. Det betyder att ganska få patienter reagerar mot alla typer av penicilliner (och vissa andra betalaktamantibiotika), medan flertalet bara reagerar mot ett eller ett fåtal preparat (se avsnitt 9 om korsreaktivitet).

Figur 1. Beta-laktam-strukturer. Figur utifrån Trubiano et al (37)





9. Korsreaktivitet

Vid korsreaktivitet mellan läkemedel beror detta på att ett läkemedel utlöser en allergisk reaktion på grund av existerande immunsvaret förorsakat av en tidigare exponering för ett strukturellt besläktat läkemedel (38, Depta 2003).

Tabell 4 med de svenska penicillinerna och cefalosporinerna.

	PCG	PCV	Ampicillin	Amoxicillin	Flukloxacillin/ kloxacillin	Pivmecillinam	Piperac./ tazob.	Cefadroxil	Cefazolin	Cefuroxim	Ceftriaxon	Cefotaxim	Ceftazidim	Cefepim	Aztreonam
PCG		R1'	r1'	r1'			r1'	r1							
PCV	R1'		r1'	r1'			r1'	r1							
Ampicillin	r1'	r1'		R1'			R1'	r1							
Amoxicillin	r1'	r1'	R1'				r1'	R1							
Flukloxacillin/ kloxacillin															
Pivmecillinam															
Piperacillin/ tazobaktam	r1'	r1'	R1'	r1'				r1'							
Cefadroxil (gen 1.)	r1	r1	r1	R1			r1'								
Cefazolin (gen 1.)															
Cefuroxim (gen 2.)											R1''	R1'' r2		R1''	
Ceftriaxon (gen 3.)										R1''		R1	R1'	R1	R1'
Cefotaxim (gen 3.)										R1'' r2	R1		R1'	R1	R1'
Ceftazidim (gen 3.)											R1'	R1'		R1'	R1
Cefepim (gen 4.)										R1''	R1	R1	R1'		R1'len
Aztreonam											R1'	R1'	R1	R1'	

R1: identisk R1-sidokedja

R1': R1-sidokedja med identisk ringstruktur

R1'': R1-sidoekdja med identisk kedjestruktur

r1: liknande R1-sidokedja

r2: liknande R2-sidokedja

r1': R1-sidokedja har liknande ringstruktur

r1'': R1-sidokedjan har likande kedjestruktur



10. Betalaktamantibiotika

Betalaktamantibiotika utgörs av en stor mängd, strukturellt besläktade grupper uppbyggda kring en betalaktamring. De väsentligaste är pencilliner och cefalosporiner medan andra grupper är carbapenemer (t.ex. Imipenem), monobactamer (t.ex. aztreonam) och betalaktamshämmare (t.ex. clavulansyra och tazobactam). Inom dessa grupper karaktäriseras de enskilda ämnena av sina sidokedjor som är kopplade till mono- eller bicykliska "kärnan".

Korsreaktivitet speciellt mellan de olika grupperna av betalaktamantibiotika, verkar övervägande bero på reaktioner mot sidokedjorna (15, Blanca 2009; 37, Trubiano 2017). Tabell 4 illustrerar de kemiska släktskapen.

Det finns en viss korsreaktivitet inom gruppen av pencilliner och detsamma gäller inom gruppen cefalosporiner (39, Romano 2016). I klinisk praxis bör man räkna med att den är fullständig till det motsatta är bevisat. Således bör en person med specifikt IgE för penicillin (penicilloyl) anses allergisk också för andra pencilliner även om det inte kan påvisas IgE för exempelvis ampicillin. Det finns inte tillräckligt med data om specificiteten av specifikt IgE för de enskilda pencillinerna och därför rekommenderas att patienterna betraktas som CAVE för alla pencilliner vid positivt specifikt IgE för ett eller flera pencilliner. Bensylpenicillin (penicillin G) och fenoximetylpenicillin (penicillin V) har nästan lika sidokedjor så nästan 100% korsreaktion förväntas. Detta gäller för ampicillin (plus pivampicillin) och amoxicillin (plus pivampicillin), samt för dicloxacillin och flukloclacillin.

Inom gruppen cefalosporiner verkar korsreaktivitet ofta vara relaterat till sidokedjestrukturen, så att korsreaktivitet primärt är beskriven för antibiotika där sidokedjorna är identiska eller liknar varandra. Dessa observationer är dock övervägande baserade på relativt små patientserier eller på kasuistiska data (40, Dickson 2013). Cefalosporiner beskrivs i generationer som med vissa undantag har nästan identiska sidokedjor. Det betyder att mycket stor grad av korsreaktivitet kan förväntas inom generationerna. Den ena av de två första generationens cefalosporiner i Sverige idag, Cefadroxil, har en sidokedja som är nästan helt identisk med aminosyre-kedjan hos amoxicillin och ampicillin. Här bör hög grad av korsreaktivitet förväntas.

Tidigare har det antagits att det finns en viss grad av korsreaktivitet mellan pencilliner och cefalosporiner (41, Kelkar 2001). Data tyder dock på att korsreaktivitet var särskilt vanlig vid användning av den första generationen av cefalosporiner.

Senare generationer av cefalosporiner uppvisar en ytterst beskedlig eller ingen korsreaktivitet med pencilliner (42, Campagna 2012; 43, Pichichero 2007; 44, Caimmi 2010) och kan användas vid penicillinallergi där sidokedjesläktskap är utesluten (se tabell 4).

Korsreaktivitet mellan pencilliner och carbapenemer och mellan cefalosporiner och carbapenemer är sällan förekommande (ses hos <1% med penicillin- eller cefalosporinallergi) och korsreaktioner är extremt sällsynt om det överhuvudtaget existerar mellan pencilliner och monobaktamet aztreonam (45, Terico 2014; 46, Pariarca 2008). Sistnämnda har emellertid sidokedjesläktskap med 3:e generationens cefalosporin, ceftazidim. Hur vanligt det är med korsreaktioner mellan betalaktamet klavulansyra och andra betalaktamer är dåligt belyst, men risken bedöms låg.



Sulfonamider

Korsreaktivitet är beskrivet hos omkring 50% med reaktion mellan sulfametoxasol och sulfadiazin som de vanligaste (47, Hemstreet 2006). Det verkar inte vara korsreaktioner mellan, å ena sidan sulfonamider med antibiotisk verkan inklusive sulfasalazine och dapson, och på den andra sidan sulfonamider med andra effekter, till exempel sulfanylurinämnet i antidiabetika, COX-2 och specifikt NSAID och tiaziddiuretika (48, Strom 2005; 49 Hagen 2016).

Fluorokinoloner

Korsreaktivitet är sporadiskt beskrivet hos uppemot 50%. Moxifloxacin och levofloxacin liknar varandra lite mer än ciprofloxacin (50, Venturini 2007; 51, Lobera 2010; 52, Blanca-Lopez 2011; 53, Neuman 2015).

Aminoglykosider

Korsreaktioner är beskrivet med växlande förekomst från få till 50%, väsentligen baserat på ganska få patientserier.

Makrolider

Korsreaktioner är beskrivet även om relativt sällsynt och på grund av få data (54, Mori 2014; 55, Unal 2018).

Vancomycin och teicoplanin

korsreaktioner är beskrivet - övervägande vid svårare hudreaktioner och hematologiska reaktioner (56, Hsiao 2012; 57 Hung 2009).

11. Desensibilisering

Vid överkänslighet (snabbreaktioner) för acetylsalicylsyra/NSAID och kemoterapeutika, kan man ha glädje av desensibilisering där patienten inom kort tid får preparatet i gradvis stigande doser. När full dos uppnåtts kan behandlingen fortsätta men den utvecklade toleransen är inte varaktig och desensibilisering måste göras om om patienten senare behöver behandling med samma preparat. Vid överkänslighet mot antibiotika kan en sådan behandling genomföras om det är akut trängande behov för användning och det inte finns någon brukbart alternativ att ge (58, Zagursky 2018). På grund av risk för biverkningar och behov av mycket kontrollerad dosering bör det vara specialistuppdrag som ytterst sällan är indicerat (59, Cernadas 2010; 60 Cernadas 2013).



12. Oavklarade områden

Det prediktiva värdet av påvisade IgE för penicilliner är okänt men det förväntas inte alltid att en immunologisk sensibilisering är uttryck för klinisk allergi.

Det saknas dessutom goda kliniska validerade in-vitro tester för att belysa icke IgE-utlösta läkemedelsreaktioner. Sådana tester skulle kunna göra en del av de diagnostiska provokationerna överflödiga.

Det finns rätt så bra undersökningar av korsreaktivitet mellan penicilliner men fortfarande saknas systematiska kliniska undersökningar av korsreaktivitet mellan andra betalaktamer som cefalosporiner och carbapenemer. I dessa fall får man ofta nöja sig med likheter i den kemiska strukturen. Större kunskap kommer att göra det enklare att rekommendera alternativ vid allergi och enklare att värdera om en provokation med alternativt preparat är nödvändig.

13. Konklusion

Dessa riktlinjer för utredning av patienter med antibiotikaallergi är baserat på senaste nationella och internationella kunskaper samt från en dansk multidisciplinär arbetsgrupp med särskild expertis på området. Dessutom utredningsförslag för enskilda läkemedel (Agnes Csuth). Utredningsprinciperna har blivit uppdaterade och är baserade på riskvärdering av enskilda patienter vilket säkrar en mer effektiv utredning samtidigt med att patientsäkerheten upprätthålls.

Det är viktigt att man som läkare i primärvården eller sjukhusvården tar ställning till om en patients "CAVE"-registrering för ett antibiotikum är relevant. Är remissen relevant, så är det indikation för remiss till utredning oavsett karaktären av tidigare reaktioner. I motsatt fall skall "CAVE" strykas efter grundlig information till patienten. Ökad fokus på utredning av patienter med misstänkt penicillinallergi kommer inte bara patienten tillgodo i form av mer optimal målinriktad behandling utan kommer dessutom bidra till mer långsiktiga positiva effekter i form av minskad resistensutveckling.



Referenser

1. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy*. 2013;68(8):1057-64. DOI: [10.1111/all.12195](https://doi.org/10.1111/all.12195)
2. Macy E, Romano A, Khan D. Practical management of antibiotic hypersensitivity in 2017, *Clinical Management Review*. *J Allergy Clin Immunology Pract* 2017; 5: 577-586. doi: [10.1016/j.jaip.2017.02.014](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.014). Epub 2017 Mar 29.
3. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta.lactams – an EAACI position paper. *Allergy* 2020; 75: 1300-15. doi: [10.1111/all.14122](https://doi.org/10.1111/all.14122).
4. Fransson S, Mosbech H, Kappel M, Hjortlund J, Poulsen LK, Kvisselgaard AD, et al. The Importance of Prolonged Provocation in Drug Allergy - Results From a Danish Allergy Clinic. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2017;5(5):1394-401. doi: [10.1016/j.jaip.2017.02.024](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.024)
5. Andersen SE, Garvey LH. Praktisk håndtering af patienter med mulig lægemiddeloverfølsomhed. *Månedsskrift for Almen Praksis*. 2016;01 Januar
6. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2016;71(8):1103-34. DOI: [10.1111/all.12886](https://doi.org/10.1111/all.12886)
7. Sturkenboom MC, Verhamme KM, Nicolosi A, Murray ML, Neubert A, Caudri D, et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;337:2245. DOI: [10.1136/bmj.a2245](https://doi.org/10.1136/bmj.a2245)
8. AlKhater SA, Dibo R, Al-Awam B. Prevalence and patterns of dermatological disorders in the pediatric emergency service. *Journal of Dermatology and Dermatologic Surgery*. 2017;21(1):7-13. Available from: <http://www.sciencedirect.com.uchile.idm.oclc.org/science/article/pii/S2352241016300068> Vid lösenord på spanska kan man komma in i denna
9. Zambonino MA, Corzo JL, Munoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2014;25(1):80-7. doi: [10.1111/pai.12155](https://doi.org/10.1111/pai.12155)
10. Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(1):218-22. DOI: [10.1016/j.jaci.2010.08.025](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.025)
11. Holm A, Mosbech H. Challenge Test Results in Patients With Suspected Penicillin Allergy, but No Specific IgE. *Allergy, asthma & immunology research*. 2011;3(2):118-22. DOI: [10.4168/air.2011.3.2.118](https://doi.org/10.4168/air.2011.3.2.118)
12. Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy*. 2010; 30: 57-69. doi: [10.1592/phco.30.1.57](https://doi.org/10.1592/phco.30.1.57).
13. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2000;30(8):1144-50. doi: [10.1046/j.1365-2222.2000.00864.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00864.x).
14. Tannert LK, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Positive Skin Test or Specific IgE to Penicillin does not reliably predict Penicillin Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology, In practice*. 2017; 5: 676-83. DOI: [10.1016/j.jaip.2017.03.014](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.03.014)



2023

Giltig 3 år

15. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy*. 2001;56(9):862-70. doi: [10.1034/j.1398-9995.2001.00995.x](https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.00995.x)
16. Silva R, Cruz L, Botelho C, Castro E, Cadinha S, Castel-Branco MG, et al. Immediate hypersensitivity to penicillins with negative skin tests--the value of specific IgE. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;41(4):117-9. PMID: 19877564
17. Hjortlund J, Mortz CG, Stage TB, Skov PS, Dahl R, Bindslev-Jensen C. Positive serum specific IgE has a short half-life in patients with penicillin allergy and reversal does not always indicate tolerance. *Clinical and translational allergy*. 2014;4:34. DOI: [10.1186/2045-7022-4-34](https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-34)
18. Torres MJ, Adkinson NF Jr, Caubet JC, Khan DA, Kidon MI, Mendelson L, Gomes ER, Rerkpattanapipat T, Zhang S, Macy E; AAAAI/WAO 2018 Symposium Penicillin and Cephalosporin Allergy Testing Working Group Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):40-45. Review. DOI: [10.1016/j.jaip.2018.07.051](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.051)
19. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013; 68: 702-12.
20. Macy E, Schatz M, Lin C, Poon KY. The falling rate of positive penicillin skin tests from 1995 to 2007. *The Permanente journal*. 2009;13(2):12-8. DOI: [10.7812/TPP/08-073](https://doi.org/10.7812/TPP/08-073).
21. Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2015;3(3):365-34.e1. DOI: [10.1016/j.jaip.2014.11.002](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.11.002).
22. Goldberg A, Confino-Cohen R. Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2008;100(1):37-43. doi: [10.1016/S1081-1206\(10\)60402-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60402-4).
23. Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG. Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin-test reagents. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1982;69(2):238-44. doi: [10.1016/0091-6749\(82\)90105-1](https://doi.org/10.1016/0091-6749(82)90105-1).
24. Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafir K, Stauber T, Lachover-Roth I, Hershko A, et al. Oral Challenge without Skin Testing Safely Excludes Clinically Significant Delayed-Onset Penicillin Hypersensitivity. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2017;5(3):669-75. doi: [10.1016/j.jaip.2017.02.023](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.023).
25. Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;103(5 Pt 1):918-24. DOI: [10.1016/s0091-6749\(99\)70439-2](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70439-2)
26. Mill C, Primeau MN, Medoff E, Lejtenyi C, O'Keefe A, Netchiporouk E, et al. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. *JAMA pediatrics*. 2016;170(6):e160033. doi: [10.1001/jamapediatrics.2016.0033](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.0033).
27. Fransson S, Mosbech HF, Elberling J, Kappel M, Garvey LH. Intradermal Testing Identifies 1 in 4 Patients with Nonimmediate Penicillin Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2021;182(9):827-834. DOI: [10.1159/000515080](https://doi.org/10.1159/000515080)
28. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37. DOI: [10.1111/all.12350](https://doi.org/10.1111/all.12350)
29. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58(9):854-63. doi: [10.1034/j.1398-9995.2003.00279.x](https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00279.x)



30. Tucker MH, Lomas CM, Ramchandrar N, Waldram JD. Amoxicillin challenge without penicillin skin testing in evaluation of penicillin allergy in a cohort of Marine recruits. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2017;5(3):813-5. doi: [10.1016/j.jaip.2017.01.023](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.023).
31. Vezir E, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, Capanoglu M, Guvenir H, Ginis T, et al. Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27(1):50-4. DOI: [10.1111/pai.12493](https://doi.org/10.1111/pai.12493).
32. Moral L, Caubet JC. Oral challenge without skin tests in children with non-severe beta-lactam hypersensitivity: Time to change the paradigm? *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2017;28(8):724-7. DOI: [10.1111/pai.12800](https://doi.org/10.1111/pai.12800)
33. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PA, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2015;45(2):300-27. DOI: [10.1111/cea.12468](https://doi.org/10.1111/cea.12468).
34. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71(2):149-61. DOI: [10.1111/all.12774](https://doi.org/10.1111/all.12774).
35. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact dermatitis*. 2001;45(6):321-8. DOI: [10.1034/j.1600-0536.2001.450601.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2001.450601.x)
36. Fransson S, Bredtoft Boes J, Mosbech HF. Safe de-labeling of patients at low risk of penicillin allergy in Denmark, *International Archives of Allergy and Immunology*, 2022. Doi: [10.1159/000521708](https://doi.org/10.1159/000521708)
37. Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML, Urbancic K, Slavin MA, Thursky KA, et al. The 3 Cs of Antibiotic Allergy-Classification, Cross-Reactivity, and Collaboration. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2017;5(6):1532-42. Epub 2017/08/28. doi: [10.1016/j.jaip.2017.06.017](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.06.017).
38. Depta JP, Pichler WJ. Cross-reactivity with drugs at the T cell level. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2003;3(4):261-7. doi: [10.1097/00130832-200308000-00005](https://doi.org/10.1097/00130832-200308000-00005)
39. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, Valluzzi RL. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Current allergy and asthma reports*. 2016;16(3):24. DOI: [10.1007/s11882-016-0594-9](https://doi.org/10.1007/s11882-016-0594-9)
40. Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2013;45(1):131-42. DOI: [10.1007/s12016-013-8367-x](https://doi.org/10.1007/s12016-013-8367-x)
41. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *The New England journal of medicine*. 2001;345(11):804-9. DOI: [10.1056/NEJMr993637](https://doi.org/10.1056/NEJMr993637)
42. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *The Journal of emergency medicine*. 2012;42(5):612-20. DOI: [10.1056/NEJMr993637](https://doi.org/10.1056/NEJMr993637)
43. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007;136(3):340-7. DOI: [10.1016/j.otohns.2006.10.007](https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.10.007)
44. Caimmi S, Galera C, Bousquet-Rouanet L, Arnoux B, Demoly P, Bousquet PJ. Safety of cefuroxime as an alternative in patients with a proven hypersensitivity to penicillins: a DAHD cohort survey. *International archives of allergy and immunology*. 2010;153(1):53- DOI: [10.1159/000301579](https://doi.org/10.1159/000301579)
45. Terico AT, Gallagher JC. Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity. *Journal of pharmacy practice*. 2014;27(6):530-44. doi: [10.1177/0897190014546109](https://doi.org/10.1177/0897190014546109).



46. Patriarca G, Schiavino D, Lombardo C, Altomonte G, De Cinti M, Buonomo A, et al. Tolerability of aztreonam in patients with IgE-mediated hypersensitivity to beta-lactams. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2008;21(2):375-9. doi: [10.1177/039463200802100215](https://doi.org/10.1177/039463200802100215).
47. Hemstreet BA, Page RL, 2nd. Sulfonamide allergies and outcomes related to use of potentially cross-reactive drugs in hospitalized patients. *Pharmacotherapy*. 2006;26(4):551-7. DOI: [10.1592/phco.26.4.551](https://doi.org/10.1592/phco.26.4.551)
48. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S, et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *The New England journal of medicine*. 2003;349(17):1628-35. doi: [10.1056/NEJMoa022963](https://doi.org/10.1056/NEJMoa022963).
49. Hagen NT, Spigset O. Sulfonamide allergy - which drugs must patients avoid?. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2016;136(10):915-8. doi: [10.4045/tidsskr.15.0848](https://doi.org/10.4045/tidsskr.15.0848).
50. Venturini Diaz M, Lobera Labairu T, del Pozo Gil MD, Blasco Sarramian A, Gonzalez Mahave I. In vivo diagnostic tests in adverse reactions to quinolones. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2007;17(6):393-8.
51. Lobera T, Audicana MT, Alarcon E, Longo N, Navarro B, Munoz D. Allergy to quinolones: low cross-reactivity to levofloxacin. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2010;20(7):607-11.
52. Blanca-Lopez N, Andreu I, Torres Jaen MJ. Hypersensitivity reactions to quinolones. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2011;11(4):285-91. doi: [10.1097/ACI.0b013e3283489bc3](https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283489bc3)
53. Neuman MG, Cohen LB, Nanau RM. Quinolones-induced hypersensitivity reactions. *Clinical biochemistry*. 2015;48(10-11):716-39. DOI: [10.1016/j.clinbiochem.2015.04.006](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.04.006)
54. Mori F, Pecorari L, Pantano S, Rossi ME, Pucci N, De Martino M, et al. Azithromycin anaphylaxis in children. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2014;27(1):121-6. DOI: [10.1177/039463201402700116](https://doi.org/10.1177/039463201402700116)
55. Unal D, Demir S, Gelincik A, Olgac M, Coskun R, Colakoglu B, et al. Diagnostic Value of Oral Challenge Testing in the Diagnosis of Macrolide Hypersensitivity. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2018;6(2):521-7. DOI: [10.1016/j.jaip.2017.06.036](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.06.036)
56. Hsiao SH, Chou CH, Lin WL, Lee EJ, Liao LH, Chang HJ, et al. High risk of cross-reactivity between vancomycin and sequential teicoplanin therapy. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2012;37(3):296-300. DOI: [10.1111/j.1365-2710.2011.01291.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2011.01291.x)
57. Hung YP, Lee NY, Chang CM, Lee HC, Wu CJ, Chen PL, et al. Tolerability of teicoplanin in 117 hospitalized adults with previous vancomycin-induced fever, rash, or neutropenia: a retrospective chart review. *Clinical therapeutics*. 2009;31(9):1977-86. Epub 2009/10/22. doi: [10.1016/j.clinthera.2009.09.010](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.09.010).
58. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in beta-Lactam Allergy. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2018;6(1):72-81.e1.
59. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy*. 2010;65(11):1357-66. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2010.02441.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02441.x)
60. Cernadas JR. Desensitization to antibiotics in children. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2013;24(1):3-9. doi: [10.1111/pai.12001](https://doi.org/10.1111/pai.12001)



Område D. Tillstånd-utredning och behandling

Utredning av överkänslighet/allergi mot antibiotika med särskilt fokus på pencilliner



2023

Giltig 3 år

Urticaria resp Maculopapulöst utslag

