

Överkänslighet mot antibiotika - vad är vanligt och vad är farligt?

Eva Wikström Jonsson
Överläkare, docent
Klinisk farmakologi

1

Misstänkt betalaktamallergi i litteraturen

Uppges av 5-10 % i befolkningen; 19 % av inlagda! Bekräftas hos <10 %

Längre sjukhusvistelse
Högre återinläggningsrisk

Högre prevalens
antibiotikaresistenta bakterier

2

Indelning baserat på kliniskt tidsförlopp

Omedelbara inom 1(-6) timmar efter senaste dos
urtikaria, angioödem, rinit, konjunktivit,
bronkospasm, GI-symtom, anafylaxi, anafylaktisk chock

Födröjda efter > 1 timme efter senaste dos
födröjd urtikaria, makulopapulöst exantem, vaskulit, fixt
läkemedelsutslag, SJS/TEN, AGEP, DRESS etc.

Demoly et al Allergy 2014;69:420-437.

Eva Wikström Jonsson 2023



3

Läkemedelsallergi

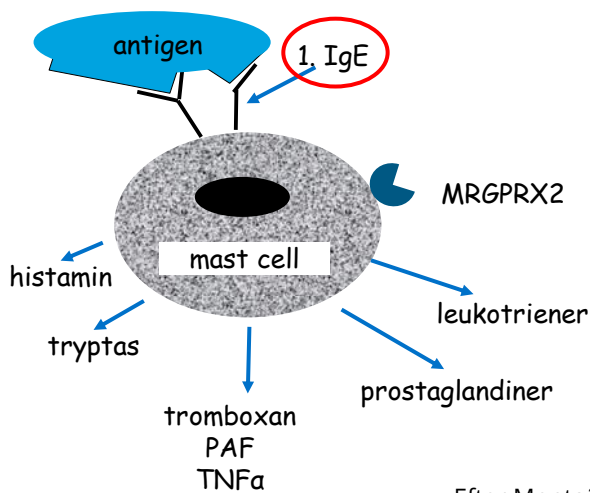
Typ	Immunsvär	Patofys.	Klinik	Tid till symtom
I	IgE	Mastcell, basofil degran.	Anafylaxi, urtikaria, astma	1-6 tim
II	IgG, komplement	cytotox	cytopeni	5-15 dgr
III	IgM/IgG, komplement/FcR	Immun-komplex	Serumsjuka Vaskulit urtikaria	7-21 dgr
IVa	Th1	monocyt	eksem	1-21 dgr
IVb	Th2	eosinofil	MPE, DRESS	1 dag, 2-6 v
IVc	T cytotox	Keratinocyt-död	SJS/TEN	4-28 dgr
IVd	T-celler	Neutrofil inflamm	AGEP	1-2 dgr

Eva Wikström Jonsson 2023



4

Mastcellsaktivering



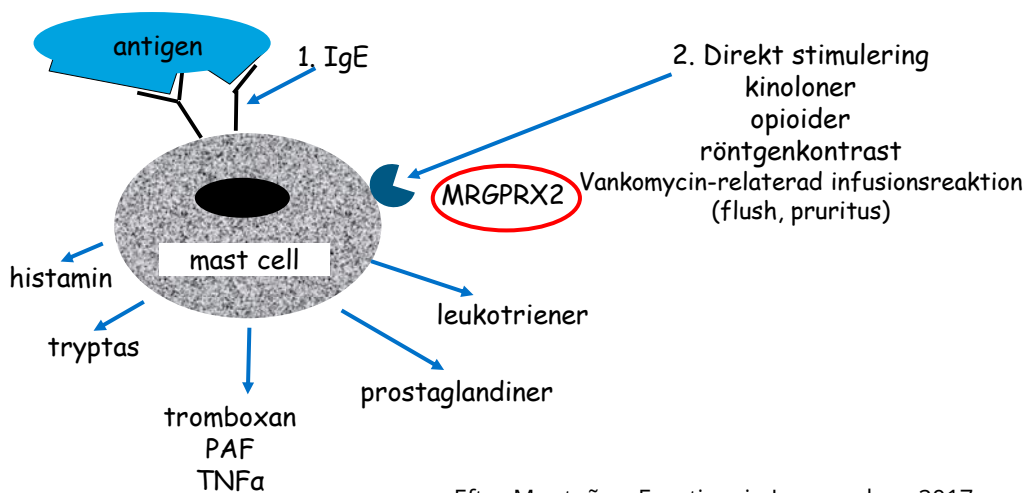
Efter Montañes. Frontiers in Immunology 2017.

Eva Wikström Jonsson 2023



5

Mastcellsaktivering



Efter Montañes. Frontiers in Immunology 2017.

Eva Wikström Jonsson 2023



6

Akut urtikaria och angioödem

	Histaminmedierat angioödem	Bradykininmedierat angioödem
debut	Snabb (minuter)	Långsam (timmar)
duration	12-24 tim	≥ 48-72 tim
Samtidig urtikaria	vanligt	nej
Antihistaminbehandling, glukokortikoider och adrenalin	Hjälper	Hjälper inte
Utlösande faktor	Allergi/idiopatiskt	ACE-hämmare C1-esterashämmande m.fl.

Eva Wikström Jonsson 2023



7

Anafylaxi hos vuxna

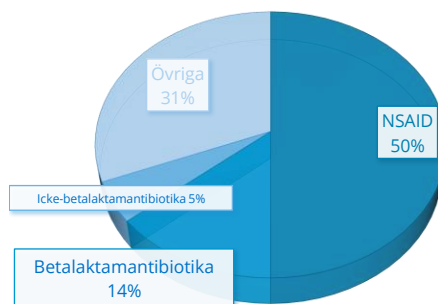
Symtom från *minst 2 olika organ* krävs för anafylaxidiagnos:

Hud 88 %
 Andning 76,1 %
 Kardiovaskulära 41,9 %
 Gastrointestinala 12,8 %

Läkemedelsutlöst ca 10 % i öppenvård
 Läkemedelsutlöst 27-60 % på akuten/slutenvård

Pc-anafylaxi 1/255 000 p.o.; 1/124 000 parenteralt

Montañez MI et al. Front. Immunol. 2017; 8:614.
 Gülen, Läkartidningen. 2016;113:DTED
 Macy E et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Feb;11(2):405-413. PMID: 36116763.
 Liang EH et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:1302-13.e2.



Eva Wikström Jonsson 2023



8

Beta-laktamantibiotika - korsreaktivitet?

Korsreaktivitet relaterad till beta-laktam ringen?

IgE-medierad allergi: mycket ovanlig

T-cellsmedierad allergi: ej påvisad

Korsreaktivitet relaterad till sidokedjan mycket vanligare

Sensibilisering individuellt mot flera strukturellt olika beta-laktamer

Romano A et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy*. 2020 Jun;75(6):1300-1315

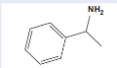
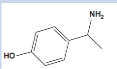
PMID: 31749148.

Eva Wikström Jonsson 2023



9

Betalaktamantibiotika - korsreaktivitet relaterad till sidokedjor Aminopenicilliner & aminocefalosporiner

Cefalosporin	R1-Struktur	Penicillin	
		Identisk R1-kedja	Liknande R1-kedja
(cefaklor, cefalexin, lorakarbef)		ampicillin	piperacillin
cefadroxil		Amoxicillin (Amimox, Imacillin)	piperacillin

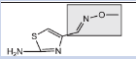

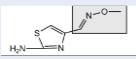

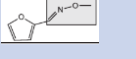

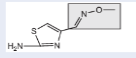

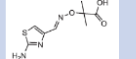

Zagursky & Pichichero *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:72-81

Eva Wikström Jonsson 2023



10

"Grupp A cefalosporiner"

Cefalosporin	R1-struktur	R2-struktur
ceftriaxon		
cefotaxim		
cefuroxim		
cefepim		
ceftazidim		

OBS! R1 hos aztreonam lika

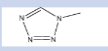


Romano et al. J Allergy Clin Immunol 2015;136:685-91

Eva Wikström Jonsson 2023



11

"Grupp C cefalosporiner" sannolikt låg korsreaktivitet m grp A o B

Cefalosporin	R1-struktur	R2-struktur
cefazolin		
ceftibuten		

Romano et al. J Allergy Clin Immunol 2015;136:685-91

Eva Wikström Jonsson 2023



12

Vid IgE-medierad penicillinallergi:

Hög risk för korsreaktivitet inom penicillinfamiljen

< 1 % risk för karbapenemer

meropenem

imipenem

ertapenem

eller

Aztreonam (monobaktam)

Zagursky & Pichichero J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:72-81

Eva Wikström Jonsson 2023



13

Sulfametoxazol – en sulfonamid

Sulfonamider

Aromatiska:

antibiotika

sulfasalazin

Icke-aromatiska

celecoxib

glibenklamid

sumatriptan

furosemid

Eva Wikström Jonsson 2023



14

Utredning av misstänkta omedelbara läkemedelsreaktioner

Noggrann anamnes

Klar uppfattning om symtom och tidsförlopp underlättar bedömning

Status

S-tryptas snarast (efter 1-2, 5-6 respektive 24 tim)

Markör för mastcellsaktivering

Värde inom referensintervall utesluter inte anafylaxi

Utredning vid misstänkt IgE-medierad reaktion

Provtagning 4v-6 mån efter misstänkt reaktion

Analys av specifika IgE
("RAST", "ImmunoCAP")

PcG

PcV

amoxicilloyl
(cefaklor)

Pricktest på allergimottagning

Att utesluta läkemedelsallergi, eller hitta alternativ?

Negativ analys av relevant specifikt IgE

Negativ pricktest

Provokation (oftast peroral, s.c. testdos lokalanestetika, i.v. järn)

Enda sättet att säkert utesluta snabballergisk reaktion

Resurskrävande

Risk/nytta

Hur svår var reaktionen?

Finns säkra likvärdiga alternativ?

Hur ser det förväntade behandlingsbehovet ut?

Eva Wikström Jonsson 2023



17

PEN-FAST

Penicillinallergi

Fem eller färre år sedan 2p

Anafylaxi/Angioödem 2p

Severe Cutaneous Adverse Reaction (SCAR) 2p

Treatment required for allergy episode 1p

Poäng	Risk för positivt test
0	Mycket låg (< 1 %)
1-2	Låg risk (5 %)
3	Måttlig risk (20 %)
4-5	Hög risk (50 %)

Trubiano et al. *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):745-752. doi:[10.1001/jamainternmed.2020.0403](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0403)

Eva Wikström Jonsson 2023



18

Överkänslighetsreaktioner enligt Coombs & Gell

Typ	Immunsvär	Patofys.	Klinik	Tid till symptom
I	IgE	Mastcell, basofil degran.	Anafylaxi, urtikaria, astma	1-6 tim
II	IgG, komplement	cytotox	cytopeni	5-15 dgr
III	IgM/IgG, komplement /FcR	Immun-komplex	Serumsjuka Vaskulit urtikaria	7-21 dgr
IVa	Th1	monocyt	eksem	1-21 dgr
IVb	Th2	eosinofil	MPE, DRESS	1 dag, 2-6 v
IVc	T cytotox	Keratinocyt-död	SJS/TEN	4-28 dgr
IVd	T-celler	Neutrofil inflamm	AGEP	1-2 dgr

Eva Wikström Jonsson 2023

Efter Demoly et al Allergy 2014;69:420-437.



19

"Flare up"

Typexempel: Nisse Febrig behandlades med pcV och drabbades av hudutslag. Kontaktade vårdcentralen, som uppmanade till prompt behandlingsstopp med pcV. Nisse fick istället erytromycin. Tyckte att prickarna blev värre och kontaktade vårdcentralen som...osv.

Ffa beskrivet vid exantern och misstänkt fördröjda reaktioner

Eva Wikström Jonsson 2023



20

Frågor om patienter med önskemål om patientbesök?

Misstänkt snabballergisk läkemedelsreaktion
patientbesök med ev. pricktest och provokation
allergimottagningen på Karolinska i Huddinge

Misstänkt cellmedierad läkemedelsreaktion
patientbesök med ev. epicutantest
hudkliniken, inflammationsenheten i Solna

Fråga utan patientbesök: e-remiss i TC till Karolic:
läkemedelsinformation-farmakologisk konsultation-H Läkemedelsinformation

Eva Wikström Jonsson 2023



21

Alarmsymtom vid läkemedelsallergi – undvik reexponering!

Plötsliga symtom från flera organsystem	Blodtrycksänkning	Anafylaktisk chock
Inspiratorisk dyspné, odyfoni, salivation		Larynxödem
Smärtande hud Atypiska lesioner Slimhinneerosioner	Hudblåsor Nikolskys tecken Blodbildspåverkan Njurfunktionspåverkan	SJS/TEN
Feber >38,5 > 50 % av huden Centrofacialt ödem	Lyfadenopati Eosinofili Leverpåverkan Proteinuri	HSS/DRESS/DIHS
Purpura, infiltrerade papler Nekros	Blodbild Njurfunktion Hypokomplementemi	Vaskulit

Efter Demoly et al Allergy 2014;69:420-437

Eva Wikström Jonsson 2023



22

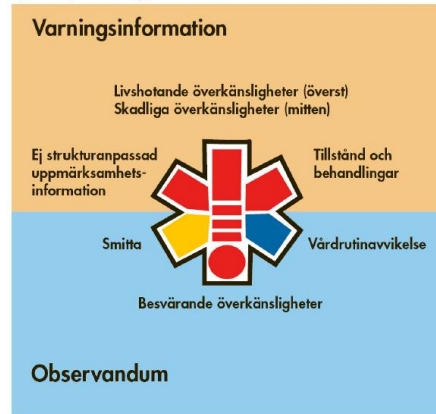
Varningsinformation

Vårdgivaren ska vidare säkerställa att patientjournalen innehåller en markering som ger en varning om att en patient har visat intolerans eller har en överkänslighet som innebär en **allvarlig risk för hans eller hennes liv eller hälsa**. Markeringen ska göras på ett sådant sätt att den är lätt att uppmärksamma.

HSLF-FS 2016:40 5 Kap 5 §

Eva Wikström Jonsson 2023

Figur 3. Symbol för uppmärksamhetsinformation i NPÖ.



Socialstyrelsen 2019-6-26. Förbereda implementering av uppmärksamhetsinformation i hälso- och sjukvården.



23

Gradering av allvarlighet

Livshotande: det som kan riskera att patienten dör.

Skadlig: det som inte är livshotande men som kan riskera att organ skadas resulterande i viss funktionsnedsättning och med viss utsträckning i tid.

Besvärande: det som inte är livshotande eller skadligt men som kan riskera en reaktion som måste undvikas

Observera att många besvärande reaktioner är biverkningar (typ A) som kan hanteras med dosjustering, ex illamående / klåda av opioider,

Varningsmärke för besvärande reaktioner endast om upprepning **måste** undvikas!

Eva Wikström Jonsson 2023



24

Anamnesen är grunden i utredningen och vid remiss!

NÄR?

Hur länge hade patienten tagit läkemedlet vid reaktionstillfället (år/månader/dagar/första dosen)?

Tidigare behandlingsperioder med samma läkemedel?

Hur länge efter senaste dos inträffade reaktionen?

VAD?

Läkemedel som givits i anslutning till reaktionen (så specifikt som möjligt – styrka, tillverkare etc.)

HUR?

Beskriv reaktionen! Finns dokumentation (foto, journalanteckning etc.)?

Vid omedelbar reaktion värde på S-tryptas (e. 1-2 tim, 5-6 tim, 24 tim)

Regress av symtom: spontant, eller vilken behandling gavs?,

BAKGRUND

Andra tidigare läkemedelsreaktioner?

Har patienten tagit medlet efter reaktionen och hur gick det i så fall?

Eva Wikström Jonsson 2023



25

Sammanfattning

Anamnes! Risk/nytta?

Mål: råd för framtiden. Patientsäkerhet.

Snabba reaktioner utreds av allergimottagningen

Fördröjda hudreaktioner av hudmottagningen

Teoretiska utredningar av klinisk farmakologi

Varningsmärkning med ATC-kod

Info till patienten

Eva Wikström Jonsson 2023



26