

Allergi mot Betalaktamantibiotika

Simon Werner

Infektionsläkare

Skånes Universitetssjukhus

”Jag tål inte penicillin”

Hur gör vi?

- Vad behöver vi ta reda på (Anamnes?) (När allergiutreda?)
- Vilka antibiotika vågar vi använda, i olika situationer
- När och hur ska journalen varningsmärkas? Hur hanterar vi alla bristfälliga varningsmärkningar, där skälet till varningsmärkningen inte framgår?
- Hur liten är risken för korsallergi mellan Penicillingruppen och övriga Betalaktamantibiotika – främst Cefalosporiner och Karbapenemer?

Penicillinallergi

- Av läkemedel är Penicillin den vanligaste rapporterade anafylaxiorsaken, därefter NSAID, och därefter lokalanestetika och övriga antibiotika.
- Ca 10% uppger att de inte tål penicillin vid fråga
- Endast ca 10% **av dessa** visar sig verkligen ha allergi om de utreds närmare.
- Men allvarlig allergi är mycket ovanligt; Allvarlig anafylaxi <0,1% (varierar i olika studier)

Läkemedelsallergi

Enligt Coombs and Gell

Immunmekanism:

Typ 1. IgE-medierad – Mastcell - histaminfrisättning

Urtikaria. Angioödem/Quinckeödem. Anafylaxi.

Diagnostik: *Specifika IgE-antikroppar i serum. *Pricktest/Intrakutantest

Typ 2. IgG-medierad- cytotoxisk reaktion (blodceller)

cytolys

Ex - hemolytisk anemi av PC, Sulfa

Typ 3. Immunkomplex IgG, IgM

alveolit

Ex - Furadantinlunga

serumsjuka

Ex - Cefalosporiner

Typ 4. T-lymfocyt-medierad fördröjd överkänslighet

Kontaktallergiskt eksem Diagnostik: Lapptest

(Erythema multiforme, Blåndermatoser – Mukokutant syndrom (Steven Johnson) och Toxisk Epidermal Nekrolys (TEN/Lyell))

Ex Sulfa, cefalosporin

Penicillinallergi

Anamnes

Vilka symtom? Hudutslag – Utseende? Klåda? Utbredning?

Och framför allt tidsförloppet: **När under kuren började symtomen?**

*Typ 1-allergiska reaktioner har ett **snabbt förlopp** och debuterar **tidigt under kuren** (oftast första behandlingsdygnet, nästan alltid under första 72 timmarna) och oftast tätt efter den enskilda dosen.

Anafylaxi

*Mycket liten andel av anafylaxier som inträffar inom sjukvården leder till dödsfall/bestående men.

*Nästan alla anafylaxier som leder till dödsfall inträffade kort tid efter första dosen i en kur

*Dödsfall/bestående men av Toxisk Epidermal Nekrolys av läkemedel (ej typ 1-allergi) är också mycket ovanligt men faktiskt vanligare än dödsfall av Anafylaxi på sjukhus.

Varningsmärkning

- Enligt SoS föreskrifter ska varningsmärkning av journalen endast göras vid **ökad risk för allvarlig reaktion.**
- Vid varningsmärkning bör patienten även få ett varningskort att ha i plånboken

Varningsmärkning

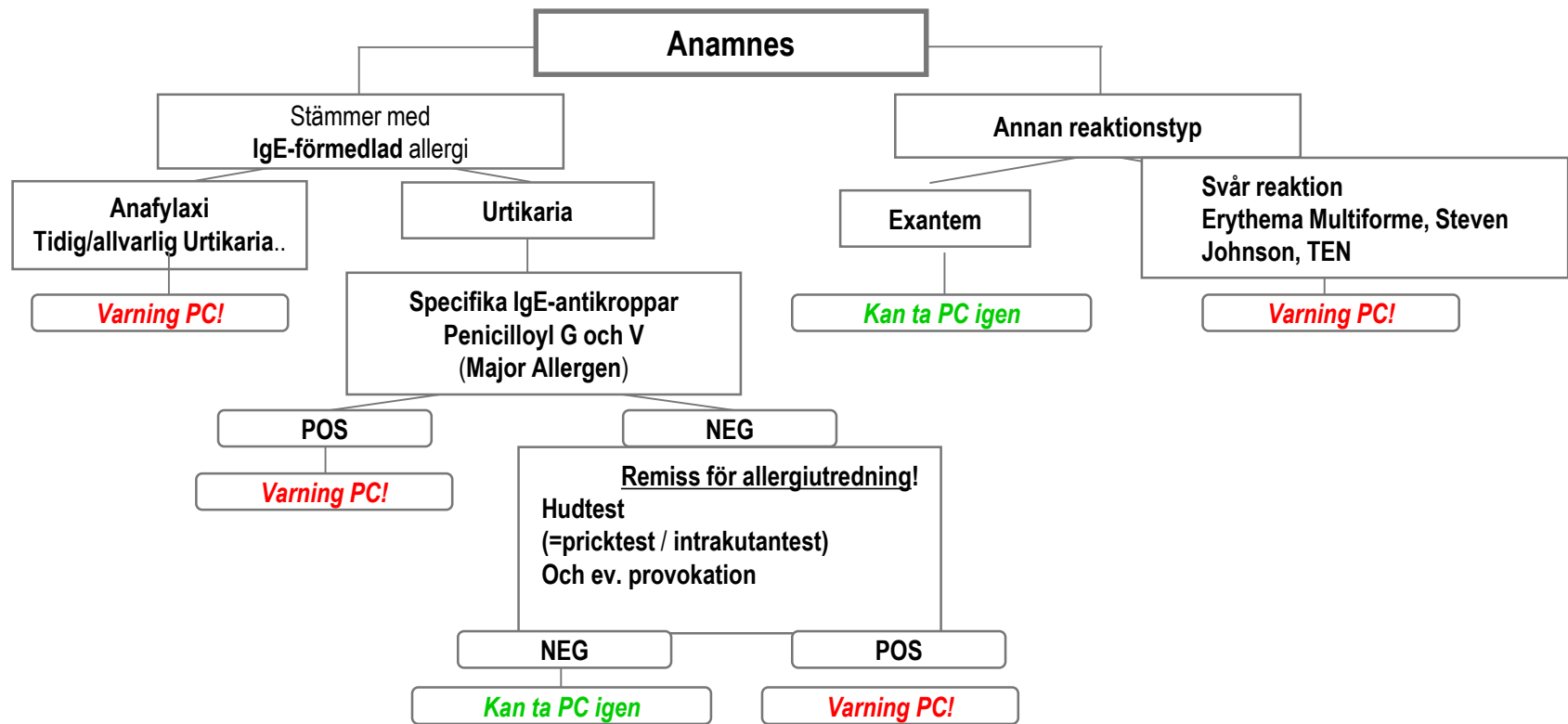
Av en läkemedelsvarning ska alltid framgå:

***Vilket preparat**

***När reaktionen inträffade**

***Tidsförlopp**

Ex: ”2009 Bensylpenicillin, 20 minuter efter andra dosen generell urtikaria och kraftig klåda samt svullnadskänsla i svalget”



Flödesschema för penicillin-allergiutredning

Hur liten är risken för korsallergi mellan penicilliner och cefalosporiner respektive karbapenemer?

Rekommenderad Översiktsartikel:

T. Tängdén et al. Korsallergi mellan penicilliner och övriga betalaktamantibiotika. *Läkartidningen*. 2015;112

Mycket liten risk för korsallergi mellan Pc och Cefalosporiner...

- Reaktionen i form av klåda, hudutslag (ofta makulopapulösa), eller urtikaria hos 1-3% av behandlade patienter.
- Allergiska reaktioner är ungefär 10 gånger vanligare av Pc än av Cefalosporiner (3:e generationen)
- Ungefär 3% av patienter med konstaterad PC-allergi reagerade vid exponering för cefalosporiner

(Solensky et al. *J Allergy Clin. Immunol.* 2012;130)

- Sammanställning av 23 studier - ingen påvisad ökad risk för allergi för andra och tredje generationens cefalosporiner vid Pc-allergi.

(Pichiero et al. *Microbiol. Infect. Dis.* 2007;57)

...och ännu mindre risk mellan Penicillin och Karbapenemer!

- 110 patienter med anamnes på IgE-medierad penicillinallergi varav 51 anafylaktisk reaktion
- Samtliga fick Meropenem i terapeutisk dos 1–4 veckor, alla tolererade behandlingen som gavs utan föregående pricktest.

(Cunha et al. *J. of Chemotherapy* 2008;20)

- 112 patienter med bekräftad typ 1-allergi mot Penicillin – Allergiutredning
Positivt hudtest
- 1 hade positivt hudtest mot Imipenem-Cilastatin, 111 negativt, 110 genomgick provdos i tre steg, ingen fick en allergisk reaktion.

(Romano et al. *N.Engl.J.Med.* 2006;354)

Vid liten risk för allergisk reaktion: Ge Testdos!

På avdelningen: Parenteral behandling

Första timmen $1/100$ av terapeutisk dos

Andra timmen $1/10$ av terapeutisk dos

Tredje timmen full dos

På mottagningen/Vårdcentralen Peroral testdos

Däremot är korsallergiriskerna större för antibiotika som är mera närbesläktade med penicillin:

- Ampicillin/Amoxicillin **Stor risk**
- Piperacillin
- Cloxacillin
- Mecillinam = Selexid
- Cefadroxil - Första generationens cefalosporin
större risk än för cefotaxim

Liten risk
14

Praktisk handläggning av penicillinreaktioner

A Utslag av exantemtyp utan klåda

Magbesvär – Illamående/Diarré

Fullfölj pågående behandling. Ny peroral pc-kur kan ges utan föregående utredning. Ej risk för allvarlig allergisk reaktion **Varningsmärk EJ!**

Praktisk handläggning av penicillinreaktioner

B Urtikaria/Utslag med klåda Kan vara typ 1-allergi men har ofta andra orsaker (t.ex. infektionsutlöst urtikaria)

Detta talar för typ 1-allergi:

- Snabbt förlopp
- Reaktion under de tre första behandlingsdygnet med Penicillin
- Reaktion inom en timme efter given dos (särskilt snabbt vid intravenös behandling)
- Kraftig urtikaria, uttalad klåda

Avbryt då behandlingen, Vid misstanke om typ 1-allergi överväg: 1. Specifika IgE-antikroppar (=RAST) 4 veckor efter reaktionen 2. Remiss för allergiutredning 3. Provdos

Handläggningen beror på hur stark misstanken är. Vid liten eller måttlig misstanke – Varningsmärk endast om RAST, allergiutredning eller provokation utfallit positivt. OBS! skriv kommentar!

Praktisk handläggning av penicillinreaktioner

**C Tydlig och snabbt förlöpande Typ 1-reaktion:
Första tre behandlingsdygnet och i nära
anslutning till given dos: angioödem, anafylaxi eller
kraftig urtikaria/kraftig klåda**

Avbryt behandlingen. Vid så tydlig reaktion behövs
ingen allergiutredning. Ge **ej** provdos!

Varningsmärk! Glöm inte kommentar!

Biverkningsanmälan.

Praktisk handläggning av penicillinreaktioner



D Erythema multiforme, Mukokutant syndrom, Toxisk epidermal nekrolys

Svåra allergiska reaktioner som inte är typ 1-reaktioner

Mindre snabb reaktion, som oftast inträffar senare under kuren

Avbryt behandlingen! Patienten skall under resten av livet inte ta betalaktamantibiotika.

Varningsmärkning! Biverkningsanmälan.

Penicillinallergi - utredning



1. Symtom / Anamnes!
2. Specifik IgE-analys i serum = RAST. Varningsmärk vid positivt resultat! Däremot dåligt negativt prediktivt värde
3. På allergimottagning: Hudtest; pricktest och intrakutantest. Ex bensylpc i olika spädning. Bättre negativt prediktivt värde jämfört med RAST
4. Provokation vårdavdelning, i ett eller flera steg
5. På allergimottagning gör man dessutom dubbel-blind provokation placebo/aktiv substans i flera steg.