

Tre myter om antibiotika

Freya Brodersen, Primärvård
Rebecka Widerström, Mikrobiologen
Gabriel Heyman, Infektionskliniken

STRAMA Västmanland



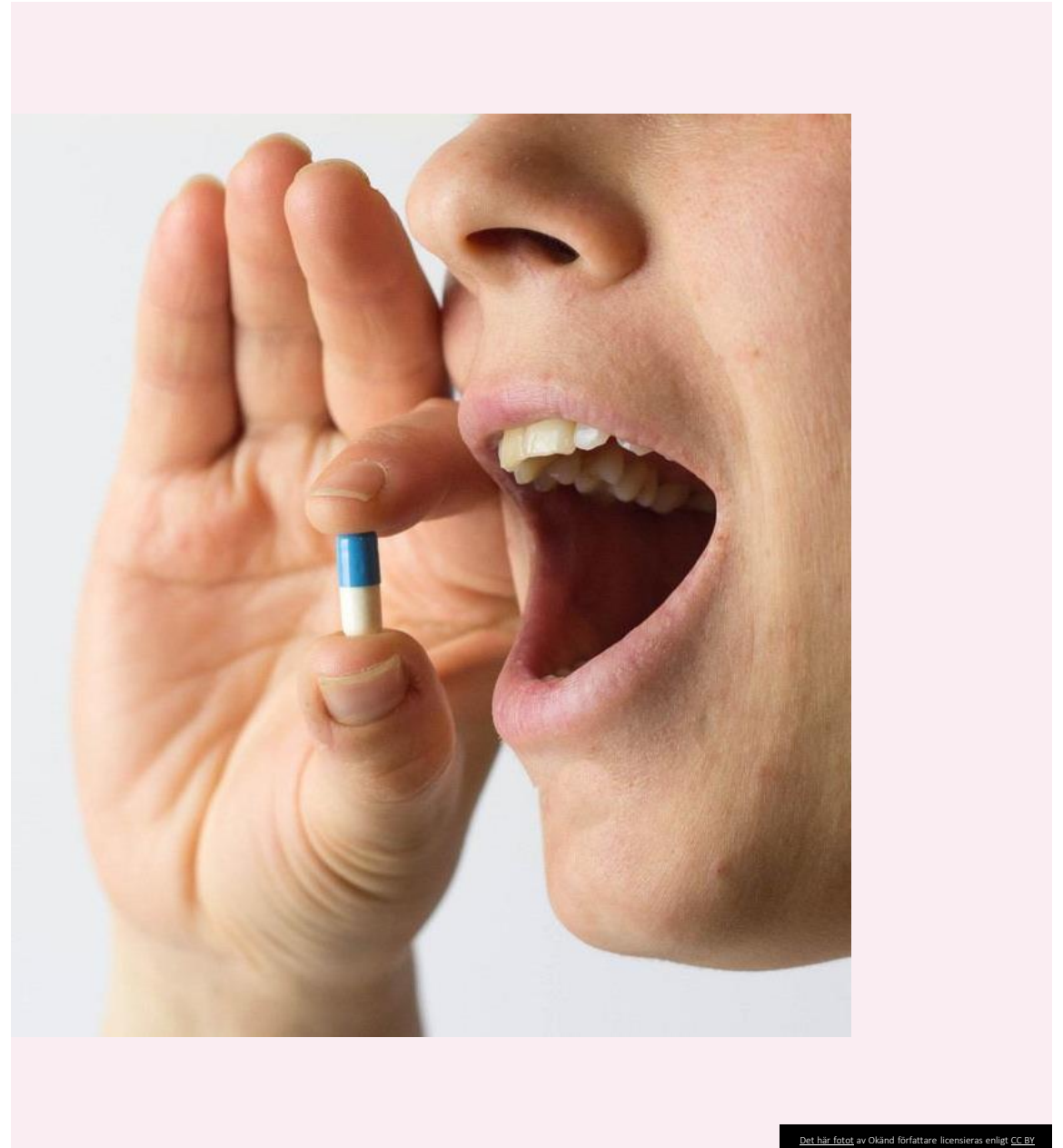
Modern sjukvård behöver effektiva antibiotika

- Neonatalvård
- Cancerbehandling
- Transplantationer
- Operationer
- Infektioner

Antibiotika räddar liv!

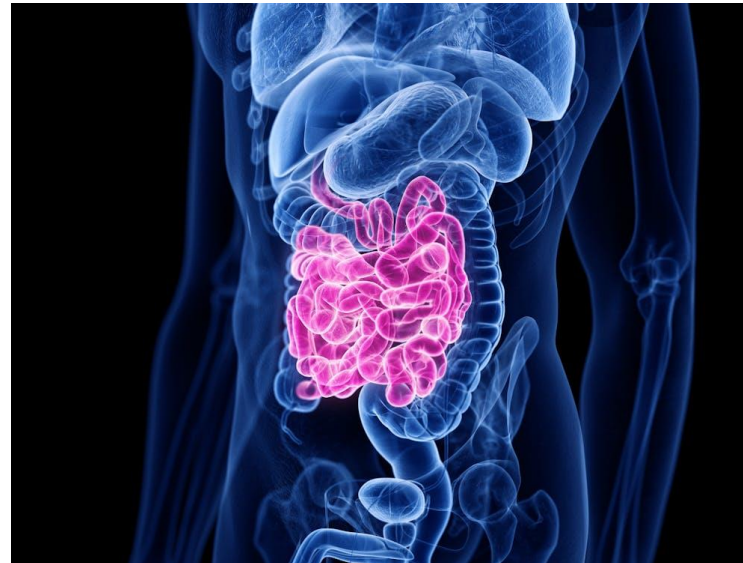
Myt nr 1

Lite Penicillin skadar väl ändå inte



Mikrobiotia

- >1000 bakteriearter i en frisk tarmflora
- Varierar individuellt (ålder, kön, ärftliga egenskaper, matvanor, läkemedel)
- Har många uppgifter (immunförsvar, näringsupptag, tillverkning av energi och signalsubstanser)
- Mångfald är bra!



Det här fotot av Okänd författare licensieras enligt [CC BY-SA](#)

Antibiotika rubbar tarmfloran

- Slår ut både bra och dåliga bakterier
- Upprepade kurer försvårar återhämtningen av tarmfloran
- Även korta kurer påverkar floran under lång tid, både peroral och intravenös behandling.
- Diarré en vanlig biverkning.
- Antibiotiketryck ökar risken för bärarskap av resistenta bakterier
- Men Penicillin påverkar väl inte så mycket?

Forskning finns

- Svensk studie 2023
 - Penicillin V-behandling vid tonsillit
 - F-odlingar före och efter kuren
 - Fler enterobakterier med nedsatt känslighet för 3:e generationens Cefalosporiner (ex. Cefotaxim) och Ampicillin
 - Ökad kolonisering med gramnegativa arter
- Svensk studie (Umeå) 2022
 - Antibiotikabehandling små barn (ffa Penicillin V)
 - Frågeformulär (symtom, antibiotika)
 - 18 månader: IgE-test (Phadiatop + födoämnespanel)
 - Signifikant samband antibiotika och astma/väsande andning

Behandla bara om du måste, och så smalt som möjligt

- Fördelar med smalspektrumantibiotika:
 - Mindre påverkan på normalfloran
 - Mindre risk för resistensutveckling

The antibiotic course has had its day

With little evidence that failing to complete a prescribed antibiotic course contributes to antibiotic resistance, it's time for policy makers, educators, and doctors to drop this message, argue **Martin Llewelyn and colleagues**

Don't keep taking the tablets?

H P Lambert

Myt 2: "Fullfölj alltid hela antibiotikakuren, annars uppstår resistens"

Should we abandon "finishing the course" of antimicrobials?

It depends on the type of infection

Chris Del Mar *professor of public health*¹, David F M Looke *infectious disease physician*²

¹Bond University, Gold Coast, Australia; ²Princess Alexandra Hospital, University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

The New Antibiotic Mantra—"Shorter Is Better"

Brad Spellberg, MD

Los Angeles County+University of Southern California Medical Center, Los Angeles; Department of Medicine, Keck School of Medicine at University of Southern California, Los Angeles.

Resistensutveckling: 3 viktiga steg

1. Mutationer eller upptag av resistensgener (horisontell genöverföring)
2. Selektion ← Antibiotika påverkar mest detta steg
3. Spridning mellan människor/ i naturen

Vilka bakterier är det som kan bli resistenta under en antibiotikakur?

1. Den bakteriestam som orsakar den aktuella infektionen?


SÄLLAN!

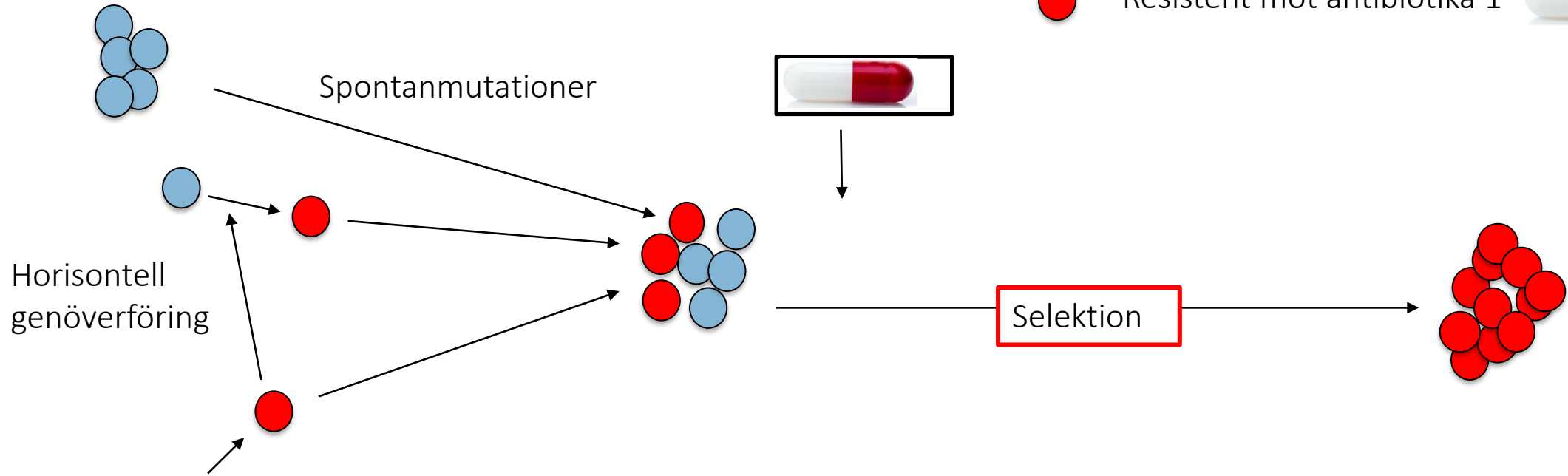
Tex tuberkulos

2. Bakterier i normalfloran?





JÄ!

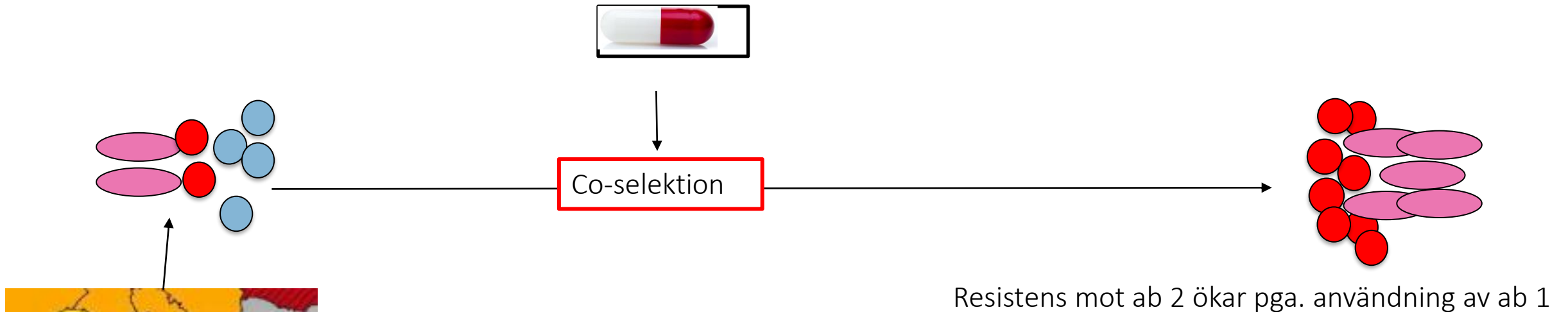
Vad sker i normalfloran?

- Känslig
- Resistent mot antibiotika 1 



Vad sker i normalfloran?

-  Känslig
-  Resistent mot antibiotika 1 
-  Resistent mot antibiotika 1 och antibiotika 2



De stora resistensproblem vi har idag kommer utifrån!
Bakteriekloner/plasmider får fäste i miljöer med högt antibiotiketryck

Vad är då syftet med att äta hela kuren?

1. Utläkning
2. Minska risken för recidiv

Kurernas längd revideras!
Febril UVI hos kvinnor 7 d (föret 14d)
Septisk artit 4 v (6v föret)

”Så kort vi vågar utan risk för recidiv”

Tänk på att:

Våra stora resistensproblem beror på *selektionstryck* snarare än underbehandling

Myt 3:
**”Säkrast att avstå penicillin och övriga
betalaktam-antibiotika vid misstänkt
penicillin-allergi...”**

Penicillin-allergi – safety first?

- Fler penicillin-allergivarningar än allergiska patienter
- Allergivarning för penicillin – risk för sämre kliniskt utfall
- Låg-risk patienter med misstänkt allergi - provdos penicillin med obs utan föregående allergiutredning
- Äkta penicillin-allergi ej kontraindikation för cefotaxim- eller meropenem-behandling

Vanlig varning – ovanlig allergi

- Antalet journalvarningar >> antalet äkta penicillin-allergiker
- 10% / 1% / 0,1% - USA
- 1% i öppenvård, 6% i slutenvård – Nederländerna

Den farliga Pc-allergin

- Dödligheten i anafylaxi på sjukhus <1%, allvarligt men behandlingsbart
- Pc-allergi-märkningens risker – farligt att avstå betalaktam-antibiotika och penicilliner
 - Bred behandling vid enkla infektioner
 - Sämre behandling vid svåra reaktioner
 - Biverkningar
 - Ökad mortalitet
 - Resistent bärarskap
 - *C. difficile*
 - Sämre ESBL-behandling

Tabell 1. Antibiotikas risk för utlösande av CDI enligt två publicerade metaanalyser (44, 47).

Antibiotika	Odds ratio Sjukhus (44)	Odds ratio Samhälle (47)
Klindamycin	2,8	20,4
Cefalosporiner	1,9	4,4
-1a generationen, ex cefadroxil	1,3	
-2a gen, ex cefuroxim	2,2	
-3:e gen, ex cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon, ceftibuten	3,2	
-4:e gen, ex cefepime	2,1	
Karbapenemer	1,8	
Fluorokinoloner	1,6	5,6
Trimetoprim/sulfonamider	1,7	1,8
Penicillinkombinationer ex piperacillin/tazobactam, amoxicillin/klavulansyra	1,5	
Penicilliner med utvidgat spektrum ex ampicillin, amoxicillin, mecillinam, temocillin	1,0	
Betalaktamasresistenta penicilliner ex kloxacillin, flukloxacillin	1,0	
Betalaktamaskänsliga penicilliner ex pcG, pcV	0,4	
Aminoglykosider	1,1	
Tetracykliner	0,7	0,9
Makrolider		2,5

”VARNING: Allergi Pc”

- Om det är farligt att avstå penicillin...
- Om antalet allergivarningar >> antalet penicillin-allergiker...
- Hur hanterar vi otydliga gamla varningar många år efter reaktionen?

PEN FAST-score

- Framtaget från en Pc-allergitestad cohort på 622 patienter i Australien
- Syfte: Identifiera lågrisk-patienter som kan gå direkt till provdos utan att passera allergiutredning
- PEN FAST <3 – NPV 96% att falla ut negativt i antingen provokation, skin test eller IgE
- Inga livshotande reaktioner

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule

Jason A. Trubiano, MBBS, PhD; Sara Vogrin, MBBS, MBIostat; Kyra Y. L. Chua, MBBS, PhD; Jack Bourke, MBBS; James Yun, MBBS, PhD; Abby Douglas, MBBS; Cosby A. Stone, MD; Roger Yu, MD; Lauren Groenendijk, MD; Natasha E. Holmes, MBBS, PhD; Elizabeth J. Phillips, MD

[+ Supplemental content](#)

IMPORTANCE Penicillin allergy is a significant public health issue for patients, antimicrobial stewardship programs, and health services. Validated clinical decision rules are urgently needed to identify low-risk penicillin allergies that potentially do not require penicillin skin testing by a specialist.

OBJECTIVE To develop and validate a penicillin allergy clinical decision rule that enables point-of-care risk assessment of patient-reported penicillin allergies.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS In this diagnostic study, a multicenter prospective antibiotic allergy–tested cohort of 622 patients from 2 tertiary care sites in Melbourne, Australia (Austin Health and Peter MacCallum Cancer Centre) was used for derivation and internal validation of a penicillin allergy decision rule. Backward stepwise logistic regression was used to derive the model, including clinical variables predictive of a positive penicillin allergy test result. Internal validation of the final model scoring derived from the coefficients. External retrospective penicillin allergy–tested cohorts consisted of patients from Perth, Australia, and Nashville, Tennessee. Patients underwent penicillin allergy testing using skin prick challenge (direct or after skin testing). Data were collected from January 9 to 12, 2019, and analyzed from January 9 to 12, 2019.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary outcome was the proportion of penicillin allergy testing performed during outpatient visits.

Five years or less since reaction	No 0	Yes +2
Anaphylaxis or angioedema OR Severe cutaneous adverse reaction	No 0	Yes +2
Treatment required for reaction	No 0	Yes +1

0 points
PEN-FAST Score

<1 %
Very low risk of positive penicillin allergy test

[Copy Results](#) [Next Steps >>>](#)

PEN-FAST

- Patienter där mer än 5 år gått sen reaktionen.
- Reaktionen var *inte* anafylaxi, angioödem eller SCAR (TEN, Steven Johnson etc)
- Om PEN-FAST < 3 poäng
 - Ge provdos, IV eller po.
 - Om ingen reaktion under observation *avlägsna märkningen*

Penicillin Allergy Decision Rule (PEN-FAST)



Identifies low-risk penicillin allergies.

INSTRUCTIONS

Apply this calculator to patients who have reported a penicillin allergy.

When to Use ▾

Five years or less since reaction

No 0

Yes +2

Anaphylaxis or angioedema

OR

Severe cutaneous adverse reaction

No 0

Yes +2

Treatment required for reaction

No 0

Yes +1

0 points

PEN-FAST Score

<1 %

Very low risk of positive penicillin allergy test

Copy Results 📄

Next Steps >>>

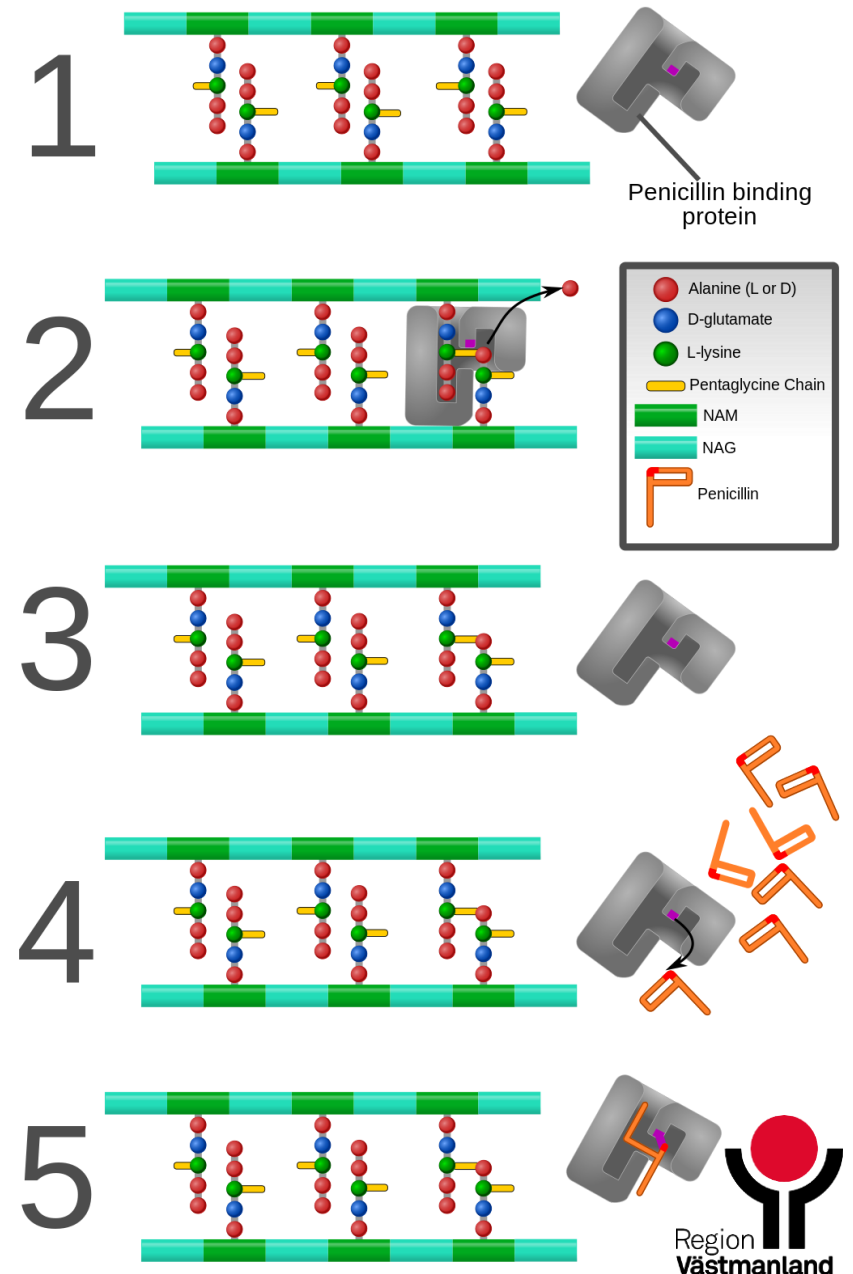
>> Next Steps

📄 Evidence

👤 Creator Insights

Betalaktam-antibiotika

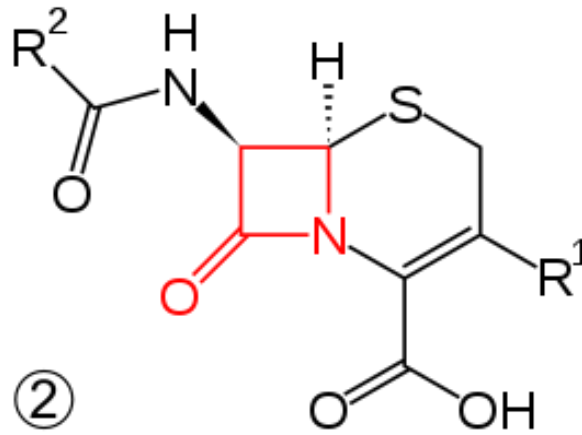
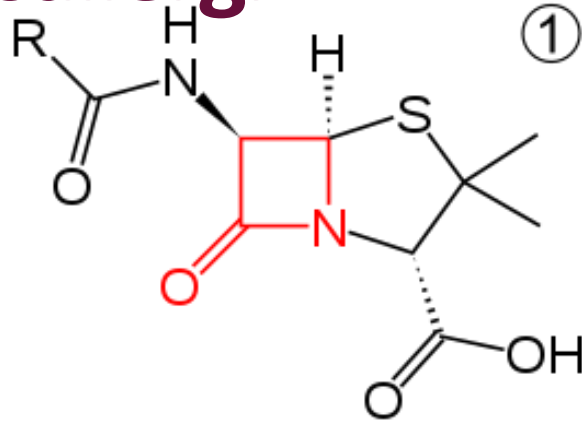
- Penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer
- Smalaste, bredaste och vassaste
- Lättdoserade – stort terapeutiskt fönster
- Rygggraden i akut infektionsmedicin
- Alternativa preparat - biverkningar och toxicitet



Korsallergi mellan betalaktam-antibiotika

- Överkänslighet mot penicillin är *inte* mot betalaktam-övergripande strukturer.
- Likartade sidokedjor ökar risken för korsallergi
- **Varning för en rörig bild om biokemi och korsallergi**

Korsallergi



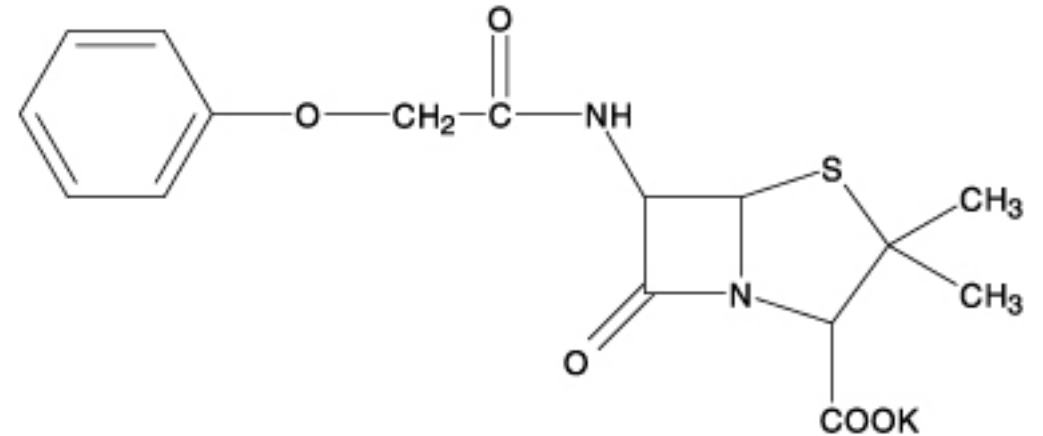
<i>β-Lactam Antibiotic</i>	Amoxicillin	Penicillin G	Penicillin V	Flucloxacillin	Feneticillin	Piperacillin	Cephalexin	Cefazolin	Cefalothin	Cefuroxime	Cefaclor	Cefamandol	Ceftibuten	Ceftriaxone	Cefotaxime	Ceftazidime	Cefepime	Cefiderocol	Ceftaroline	Ceftolozane	Meropenem	Imipenem	Ertapenem	Aztreonam
Amoxicillin	■						■	✓	✓	✓	■	■	✓	✓	✓	✓	■	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Penicillin G		■						✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Penicillin V			■					✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Flucloxacillin				■			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Feneticillin					■		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	■	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Piperacillin						■	■	✓	✓	✓	■	■	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cephalexin	■	■	■	✓	✓	■	■	✓	✓	✓	■	■	✓	✓	✓	✓	✓	■	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cefazolin	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	■	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cefalothin	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	■	■	✓	✓	✓	✓	■	■	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cefuroxime	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	■	■	✓	✓	✓	■	■	■	■	■	■	■	✓	✓	✓	■
Cefaclor	■	■	■	✓	✓	■	■	✓	✓	✓	■	■	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cefamandole	■	■	■	✓	✓	■	■	✓	✓	✓	■	■	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ceftibuten	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	■	■	■	■	■	■	■	■	✓	✓	✓	■
Ceftriaxone	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	■	✓	✓	■	■	■	■	■	■	■	■	✓	✓	✓	■
Cefotaxime	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	■	■	✓	✓	■	■	■	■	■	■	■	■	✓	✓	✓	■
Ceftazidime	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	✓	✓	✓	■
Cefepime	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	✓	✓	✓	■
Cefiderocol	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	✓	✓	✓	■
Ceftaroline	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	✓	✓	✓	■
Ceftolozane	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	✓	✓	✓	■
Meropenem	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	■	■	■	■	■	■	✓
Imipenem	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	■	■	■	✓
Ertapenem	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	■	■	■	■	■	■	✓
Aztreonam	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	✓	✓	✓	■

Korsallergi vid penicillinallergi

- Ingen ökad risk för allvarliga allergiska reaktioner för IV cefalosporiner (cefotaxim) eller karbapenemer (meropenem) vid allvarlig penicillin-allergi (inkl anafylaxi)
- Ge cefotaxim eller meropenem direkt, utan provdos
- Undantag: Allvarliga sena reaktioner (TEN, Steven Johnson etc) – avstå hela betalaktamgruppen
- Undantag #2: Cefadroxil – po cefalosporin med gemensam sidokedja med penicilliner

Provdos?

- 1/10 – 1/100 av IV-dos, full po dos
- Obs 30-60 min med anafylaxi-beredskap, 1-2h vid po provkation
- 8% nocebo-effekt (misstänkt reaktion vid var 12:e provdos!)
 - vanligare med nocebo hos pat med multipla läkemedelsallergier



Molecular Formula: C₁₆H₁₇O₅KN₂S Molecular Weight: 388.5

Huvudbudskap

- Varje antibiotikakur påverkar vår mikrobiota negativt!
- Undvik antibiotika om möjligt och behandla så smalt det går
- Långa kurer *ökar* risken för resistenta bakterier
- Misstänkt penicillinallergi – ökad risk för sämre behandling
- Lågriskpatienter kan få provdos penicillin utan allergiutredning (PEN FAST)
- Ingen riskökning för korsallergi mellan penicillin och cefotaxim eller meropenem