

PREOBČUTLJIVOST ZA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA: Kaj predpisati bolniku?

4. preobčutljivost za protimikrobna zdravila (10-20%)

BLAGA (90%)

HUDA (10%)

Anafilaksija

Težke kožne reakcija

Prizadetost notranjih organov

Percepcija preobčutljivosti za protimikrobna zdravila (10% populacije)

1. manifestacija osnovne bolezni (na primer akutna urtikarija ob virozi, virusni izpuščaj, škrlatinka, sistemske bolezni veziva),
2. predvidljiv neugoden učinek PZ (na primer prebavne motnje),
3. neugoden učinek drugih zdravil, ki jih bolnik hkrati prejema

Zakaj je to pomembno

- Preobčutljivi prejemajo antibiotike, ki so
 - Manj varni
 - Dražji
 - Tvegani za razvoj rezistence mikroorganizmov

Diagnozo preobčutljivosti za antibiotike je treba čvrsto opredeliti

Drug Hypersensitivity Reactions: Response Patterns, Drug Involved, and Temporal Variations in a Large Series of Patients

I Doña,¹ N Blanca-López,² MJ Torres,¹ J García-Campos,¹ I García-Núñez,¹
F Gómez, M Salas,¹ C Rondón,¹ MG Canto,² M Blanca¹

J Investig Allergol Clin Immunol 2012; Vol. 22(5): 363-371

Drug
involved,
No. (%)
of patients

BLs 280 (24.8)

Penicillin 45 (3.98)

Amoxicillin 91 (8.06)

AX-clavulanic
acid 99 (8.76)

Cephalosporin 17 (1.5)

Non-BLs 204 (18.06)

Quinolones 52 (4.6)

Macrolides 70 (6.2)

Sulfonamides 6 (.53)

Le 10% napotnih bolnikov je imelo potrjeno diagnozo preobčutljivosti

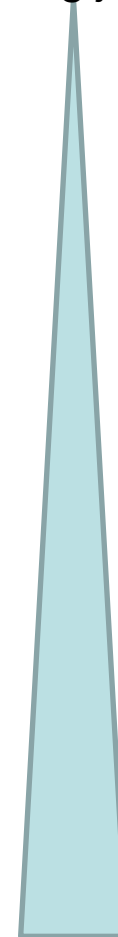
Analysis of confirmed allergy cases showed an increase in reactions produced by non-BLs (from 1.42% to 4.87%; $P<.0001$) and other drugs (from 3.21% to 5.58%; $P<.0.005$); there were no changes in those induced by NSAIDs (from 20.17% to 20.01%) or by BLs (from 8.03% to 6.99%) (data not shown in tables). This indicates that 1 out of every 5 cases initially reported as allergic to NSAIDs was confirmed, though in the case of BLs this proportion was lower (<1 out of every 10 individuals evaluated).

Vzorci klinične slike

- Navedba bolnika, da po penicilinu dobi drisko, soor...
- Zapis v kartoteki, da je imel v dojenčkovi dobi „alergijsko reakcijo po penicilinu“
- Bolnik se spomni, da je pred vrsto leti imel neke izpuščaje, ko je jemal penicilin
- Bolnik je pred kratkim imel urtike dan potem, ko je začel jemati penicilin, urtike so izzvenele v nekaj urah
- Bolnik je pred kratkim dobil makulopapulozen izpuščaj peti dan prejemanja penicilina, izpuščaj je trajal teden dni
- Bolnik je imel anafilaksijo, ko je vzel penicilin
- Bolniku so se pojavile vodene bule po koži, koža se je luščila

Verjetnost
alergije

0,1%



50%

Prvo pravilo: vprašaj, kako je „alergija“ izgledala

Cilji

- Fino je čim več bolnikom pokazati, da niso preobčutljivi. Ampak ni nujno, da to izvedemo pri vseh.
- Bolniku s tem ne smemo narediti škode.

Tudi bolnik brez anamneze preobčutljivosti lahko dobi preobčutljivostno reakcijo

Kako se lotiti?

- Koliko imamo izkušenj? In koliko imamo volje?
- Ali je bolnik ambulanten ali hospitalen?

Upoštevati:

- Ali se nam mudi?
 - Raje testiranje „v zdravem“.
 - Hospitalizacija je dobra priložnost za „delabeling“.
- Kakšen je interes bolnika? Strah pred testiranjem...
- Najprej zdravimo, nato naredimo provokacijski test?
- Napotnica za alergologa?

Tudi bolnik brez anamneze preobčutljivosti lahko dobi preobčutljivostno reakcijo

Kako se lotiti?

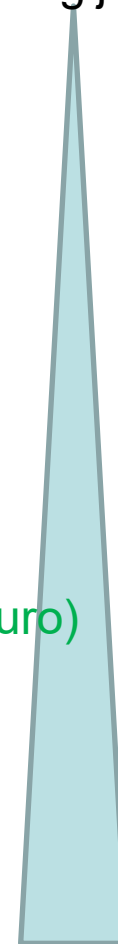
- Anamneza:
 - blaga vs težka reakcija (anafilaksija, prizadetost notranjih organov, luščenje kože)
 - Takojšnja (ure) vs dnevi
 - Precej vs malo verjetna
- sIgE: majhna občutljivost (ničesar ne izključijo). Kadar so pozitivni, so ponavadi lažno pozitivni.
- Kožni testi: Dobra specifičnost, majhna občutljivost 50% pri takojšnjih, 30 pri kasnih reakcijah, potrebuješ večščino za izvajanje in ocenjevanje. Pri kasnih reakcijah odčitanje čez 1-3 dni.
- Provokacijski test (če imamo čas)
Tudi bolnik brez anamneze preobčutljivosti lahko dobi preobčutljivostno reakcijo

Vzorci klinične slike

- Bolnik je imel anafilaksijo, ko je vzel penicilin
Nobenega penicilina brez testiranja
Cefalosporin ob nadzoru (1/100, 1/10, 1/2, polna doza, na 1 uro)
- Bolniku so se pojavile vodene bule po koži, koža se je luščila

Verjetnost
alergije

0,1%



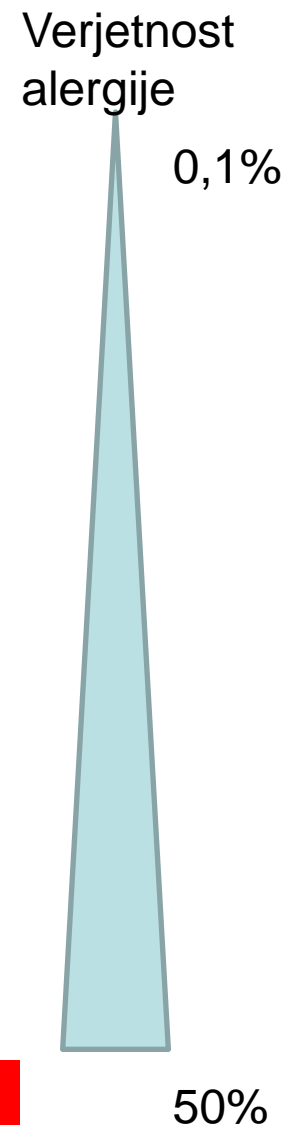
50%

Prvo pravilo: vprašaj, kako je „alergija“ izgledala

Vzorci klinične slike

POGLEJ SEZNAM IZDANIH ZDRAVIL!

- Bolnik je pred kratkim imel urtike dan potem, ko je začel jemati penicilin, urtike so izzvenele v nekaj urah
- Bolnik je pred kratkim dobil makulopapulozen izpuščaj peti dan prejemanja penicilina, izpuščaj je trajal teden dni



Prvo pravilo: vprašaj, kako je „alergija“ izgledala

Ocena navzkrižne reaktivnosti

Takojsnje reakcije:

- **Urtikarija po penicilinu** → verjetnost navzkrižnosti s cefalosporinom II je 2%, navzkrižnost s amoksicilinom pomembna.
- **Urtikarija po amoksicilinu**, → verjetnost navzkrižnosti s cefalosporinom II je 2%, navzkrižnost s penicilinom 20%.

Dati cefalosporin, nadzor 1 uro

? Naslednji dan lahko naredimo kožne teste. Če so negativni, provokacijski test z izbornim antibiotikom (1/100, 1/10, 1/2, polna doza, na 1 uro)

Pozne reakcije: navzkrižna reaktivnost med antibiotiki je zelo redka.

Vzorci klinične slike

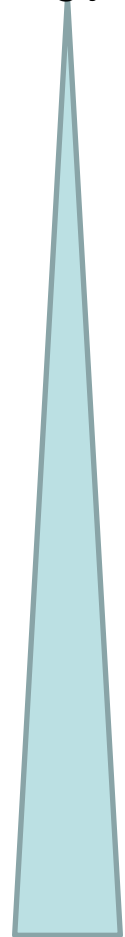
- Navedba bolnika, da po penicilinu dobi drisko, soor...
damo izborni antibiotik
- Zapis v kartoteki, da je imel v dojenčkovi dobi „alergijsko reakcijo po penicilinu“
damo izborni antibiotik
- Bolnik se spomni, da je pred vrsto leti imel neke izpuščaje, ko je jemal penicilin
damo izborni antibiotik, prvo dozo v ambulanti, počakamo 1 uro

POGLEJ SEZNAM IZDANIH ZDRAVIL!

Prvo pravilo: vprašaj, kako je „alergija“ izgledala

Verjetnost
alergije

0,1%



50%

Ziheraški scenarij: Diagnostiko izvedemo v času, ko bolnik ne potrebuje PZ

- Alergološko testiranje 3 tedne do 6 mesecev po reakciji.
- Diagnostika temelji na podatkih anamneze. Zelo prav pridejo podatki, ki smo jih dokumentirali v akutni epizodi.
- Iz anamnestičnih podatkov moramo razbrati verjetnost, ali je res šlo za preobčutljivostno reakcijo:
 - pričakovan stranski učinek zdravila?
 - manifestacija osnovne bolezni?
 - katero zdravilo je osumljeno?
 - po katerem tipu preobčutljivosti je reakcija najverjetneje potekala?

Diagnostični testi

- Določanje sIgE ima majhno diagnostično vrednost:
 - Negativen rezultat nima velike negativne napovedne vrednosti.
 - Pozitiven rezultat je zelo redek, dostikrat lažno pozitiven.
- Kožno testiranje alergije:
 - pogosto nefiziološke osmolarnosti, pH ali celo neposredni aktivatorji mastocitov, zato povzročajo lažno pozitivne reakcije pri kožnem testiranju (kinoloni, TMP-SMX).
- Provokacijski test:
 - zelo velika diagnostična vrednost,
 - uporabimo ga le, kadar želimo v primeru majhne predtestne verjetnosti preobčutljivosti pokazati dobro prenašanje zdravila.



Protokol, ki temelji na predtestni verjetnosti (penicilin)

- **Anamneza ne govori v prid alergije:** testov alergije ne izvajamo. Prenašanje lahko potrdimo z odprto provokacijo polnega odmerka PZ v alergološki ambulanti.
- **Anamneza značilna za takojšnjo preobčutljivost / anafilaksijo (40%):** iščemo slgE proti osumljenemu PZ.
 - Če je test pozitiven, bolniku odsvetujemo prejetje tega PZ in se s testiranjem morebiti opredelimo do prenašanja sorodnih PZ.
 - Če so testi negativni, pri bolniku izvedemo stopnjujoči se oralni provokacijski test.
- **Anamneza pozne reakcije (60%):** intradermalni test odčitamo še po 48 urah. Če je test negativen, nadaljujemo s provokacijskimi testi, ki pa morajo trajati več dni.

Kaj storiti, če ima bolnik anamnezo zapleta po PZ in potrebuje PZ

- >10 % ljudi meni, da so »alergični na penicilin«.
 - Precej jih opiše pričakovane neugodne učinke antibiotika.
 - Nekateri bolniki naštejejo, katere antibiotike so pozneje prenašali, in neredko med njimi omenijo tudi kakšnega penicilinskega. **POGLEJ SEZNAM IZDANIH ZDRAVIL!** Tem bolnikom torej lahko predpišemo tudi penicilinski antibiotik.
- Če bolnik v anamnezi navede simptome, ki vzbuja utemeljen sum preobčutljivosti:
 - Danes osumljenega zdravila ne predpišemo.
 - Razmislimo, ali bolnik res potrebuje PZ.
 - Po končanem zdravljenju bolnika napotimo k alergologu, da se opredeli morebitna preobčutljivost.
- Če ni ustrezne alternative (npr preobčutljivost za protipsevdomonasne cefalosporine pri bolnikih s cistično fibrozo ali preobčutljivost za TMP-SMX pri okužbi s *Pneumocystis jirovecii*) → desenzibilizacija. **Kontaktirati: Klinika Golnik oziroma Pediatrična klinika**

Desenzibilizacija

Table 5 Intravenous penicillin desensitization protocol using a continuous infusion pump

Step	Penicillin (mg/ml)	Flow rate (ml/h)	Dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	0.01	6	0.015	0.015
2	0.01	12	0.03	0.045
3	0.01	24	0.06	0.105
4	0.1	50	0.125	0.23
5	0.1	10	0.25	0.48
6	0.1	20	0.5	1.0
7	0.1	40	1.0	2.0
8	0.1	80	2.0	4.0
9	0.1	160	4.0	8.0
10	10.0	3	7.5	15.0
11	10.0	6	15.0	30.0
12	10.0	12	30.0	60.0
13	10.0	25	62.5	123.0
14	10.0	50	125.0	250.0
15	10.0	100	250.0	500.0
16	10.0	200	500.0	1000.0

Observe patient for 30 min, then give full therapeutic dose by the desired route.

*The interval between doses is 15 min (ref. 22).

Table 4 Oral penicillin desensitization protocol

Step	Penicillin (mg/ml)	Amount (ml)	Dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	0.5	0.1	0.05	0.05
2	0.5	0.2	0.1	0.15
3	0.5	0.4	0.2	0.35
4	0.5	0.8	0.4	0.75
5	0.5	1.6	0.8	1.55
6	0.5	3.2	1.6	3.15
7	0.5	6.4	3.2	6.35
8	5.0	1.2	6.0	12.35
9	5.0	2.4	12.0	24.35
10	5.0	5.0	25.0	49.35
11	50.0	1.0	50.0	100.0
12	50.0	2.0	100.0	200.0
13	50.0	4.0	200.0	400.0
14	50.0	8.0	400.0	800.0

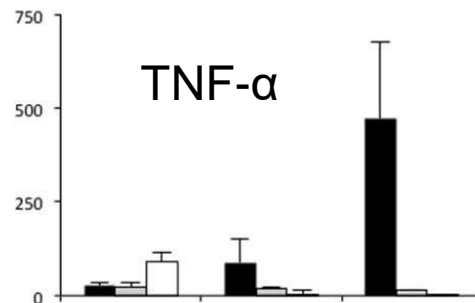
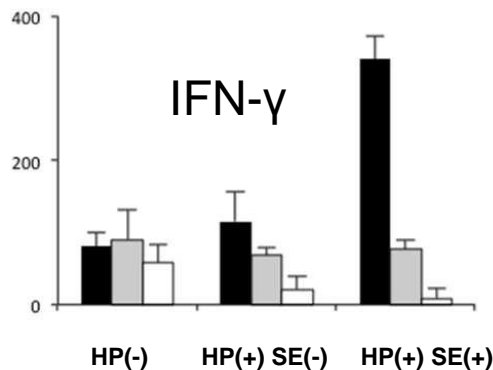
Observe patient for 30 min, then give full therapeutic dose by the desired route.

*The interval between doses is 15 min (ref. 59).

Scenarij 3: Kaj storiti, če ima bolnik anamnezo zapleta in danes ne potrebuje antibiotika

- Zdravnike družinske medicine spodbujamo, naj med svojimi pacienti identificirajo tiste, ki imajo v kartoteki zapis, da so preobčutljivi za antibiotike (največkrat je to penicilin), ter jih napotijo k alergologu. Na ta način v miru izvedemo diagnostični postopek in pripravimo navodila glede jemanja protimikrobnih zdravil za čas, ko jih bo bolnik potreboval. S testiranjem namreč v več kot 80 % ugotovimo, da bolnik dobro prenaša penicilinske antibiotike.

Potential role of extracellular vesicle-mediated antigen presentation in *H. pylori* hypersensitivity during eradication therapy



HP
 E. coli
 PBS

HP(-); no HP carrier
 HP(+); HP carrier
 SE(+); skin eruption

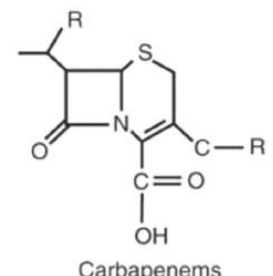
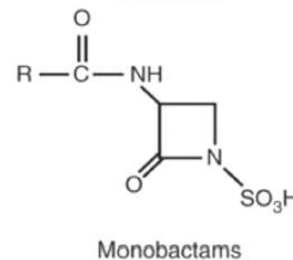
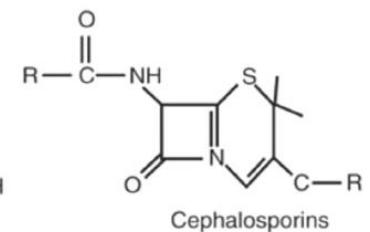
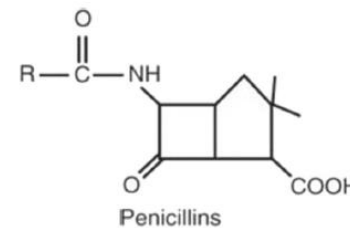
Ocena navzkrižne reaktivnosti

Takojsnje reakcije (IgE):

- Pri pozitivnih testih s penicilinom V/G opredelimo bolnika kot alergičnega za vse peniciline.
- Če so testi pozitivni samo z aminopenicilinom, je bolnik najverjetneje preobčutljiv le za tega, zato preverimo prenašanje penicilina V s provokacijskim testom.
- Prva generacija cefalosporinov je do 2 % navzkrižno reaktivna s penicilini. Višje generacije so redko navzkrižne.

Table 2
Aminopenicillins and cephalosporins with identical R/R1 group side chains

Aminopenicillin	Ampicillin
Cefadroxil	Cefaclor
Cefprozil	Cephalexin
Cefatrizine	Cephradine
	Cephaloglycin
	Loracarbef (a carbacephem)



DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

- Predvsem natančna anamneza:
 - kdaj je bolnik začel prejemati osumljeno zdravilo;
 - za katero indikacijo;
 - katera zdravila je sočasno še prejemal;
 - koliko časa po zadnjem odmerku zdravila se je pojavil zaplet;
 - ali je bolnik enako zdravilo pred tem že jemal in kako ga je prenašal;
 - kako prenaša sorodna zdravila;
 - ali je po zapletu prejemal enako ali sorodno zdravilo.
- Ocenimo vitalne znake, opišemo izpuščaj (fotografija!) in morebitne otekline, povečane bezgavke.
- Pozornost na „znake ogroženosti“
 - Anafilaksija
 - Edem obraza
 - Prizadetost sluznic
 - Bulozni izpuščaj
 - Hemoragičen izpuščaj
 - Eritrodermija
 - Boleča koža
 - Prizadetost notranjih organov
 - Poslabšanje klinične slike (visoka temperatura, sistemski simptomi)

1. Diagnostika v času akutne preobčutljivostne reakcije

- Preverimo morebitno prizadetost jeter ali ledvic in prisotnost eozinofilije.
- Povišana triptaza je kazalnik anafilaksije.
- Pri bolnikih z imunsko hemolitično anemijo po zdravljenju je pozitiven direktni Coombsov test.
- Histologija kožnih sprememb?
- Laboratorijski testi preobčutljivosti v tej fazi so le redkokdaj koristni.

Scenarij 1: Kaj narediti v primeru zapleta med zdravljenjem z antibiotikom

- Najprej simptomatska terapija
 - Anafilaksija → intramuskularni adrenalin (0,3 do 0,5 mg).
 - Urtikarija → antihistaminik per os, lahko v večjem odmerku (2–4 tablete).
 - Makulopapulozni izpuščaj: srbež blažimo z antihistaminikom, če pa so simptomi izrazito moteči, dodamo glukokortikoid lokalno ali sistemsko (metilprednizolon 16 mg).
- Načeloma bomo prenehali zdravljenje z osumljenim PZ.
- Razmislimo, ali je nadaljevanje zdravljenja s PZ sploh potrebno. Če je, izberemo PZ iz druge skupine.
- Če ni terapevtske alternative → desenzibilizacija.
 - **Kontaktirati: Klinika Golnik oziroma Pediatrična klinika**
- Po končanem zdravljenju napotiti k alergologu

PATOGENEZA PREOBČUTLJIVOSTI ZA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA

- Takojšnje reakcije (<1 ura po PZ) potekajo po tipu I
- Pozne reakcije lahko potekajo po tipih II, III ali IV.



Preobčutljivost 1. tipa lahko po več letih izzveni

	Reaktant	Efektor	Primeri reakcij
I (takojšnja preobčutljivost)	IgE	mastociti	anafilaksija, urtikarija, angioedem
II (citotoksična protitelesa)	IgG, IgM	fagociti, celice NK	hemolitična anemija
III (imunski kompleksi)	IgG	imunski kompleksi	serumska bolezen, akutni intersticijski nefritis
IV (pozna preobčutljivost)	IV a	citokini Th1	makrofagi
	IV b	citokini Th2	eozinofilci
	IV c	citotoksični mehanizem	celice T
	IV d	citotoksični mehanizem	nevtrofilci
			kontaktni dermatitis
			makulopapulozni izpuščaj z eozinofilijo
			Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
			pustulozne reakcije

PATOGENEZA PREOBČUTLJIVOSTI ZA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA

- Takojšnje reakcije (<1 ura po PZ) potekajo po tipu I
- Pozne reakcije lahko potekajo po tipih II, III ali IV.

		Reaktant	Efektor	Primeri reakcij
I	(takojšnja preobčutljivost)	IgE	mastociti	anafilaksija, urtikarija, angioedem
II	(citotoksična protitelesa)	IgG, IgM	fagociti, celice NK	hemolitična anemija
III	(imunski kompleksi)	IgG	imunski kompleksi	serumska bolezen, akutni intersticijski nefritis
IV	IV a	citokini Th1	makrofagi	kontaktni dermatitis
	IV b	citokini Th2	eozinofilci	makulopapulozni izpuščaj z eozinofilijo
	IV c	citotoksični mehanizem	celice T	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
	IV d	citotoksični mehanizem	nevtrofilci	pustulozne reakcije

Alergija poznega tipa z leti praviloma ne izzveni.



An epidemiological and clinical analysis of cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia

Siew-Eng Choon¹, Nai-Ming Lai²

IJDVL
Indian Journal of Dermatology,
Venereology and Leprology



Culprit drug	SJS	TEN	DRESS	Total
Allopurinol	18	5	15	38
Carbamazepine	21	3	1	25
Cotrimoxazole	13	1	3	17
Phenytoin	5	1	6	12
Lamotrigine	5	2	1	8
Penicillins	3	2	2	7
Mefenemic acid	3	2	0	5
Dapsone	2	0	3	5
Salazopyrin	4	0	0	4
Sulfadoxine	2	2	0	4
Cephaxelin	2	0	0	2
Diclofenac sodium	2	0	0	2
Naproxen	2	0	0	2
Sodium valproate	0	0	1	1
Nevirapine	0	1	2	3
Others	8	2	0	11
Total	89	21	34	144

SJS: Stevens Johnson syndrome, TEN: Toxic epidermal necrolysis, DRESS: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. One case of SJS/TEN overlap classified under SJS

Ocena navzkrižne reaktivnosti

Takojsnje reakcije:

- Pri pozitivnih testih s penicilinom V/G opredelimo bolnika kot alergičnega za vse peniciline.
- Če so testi pozitivni samo z aminopenicilinom, je bolnik najverjetneje preobčutljiv le za tega, zato preverimo prenašanje penicilina V s provokacijskim testom.
- Prva generacija cefalosporinov je do 2 % navzkrižno reaktivna s penicilini. Višje generacije so redko navzkrižne.
- Karbapenemi in aztreonam so večinoma varni za osebe, ki so preobčutljive za penicilin.
- Navzkrižnost med fluorokinoloni različnih generacij je 25 %.
- Navzkrižnost med makrolidnimi antibiotiki je 10 %.

Pozne reakcije: navzkrižna reaktivnost med antibiotiki je zelo redka.