

Alergije na antibiotike

Kristina Nadrah

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Ljubljana, 13. februar 2025

Col

- brez relevantnih konfliktov interesa

Alergijske reakcije

Takojšnje

Tip I

- Posredovane z IgE
- Premreženje IgE na mastocitih, degranulacija

- Anafilaksija
- Urtikarija
- Angioedem
- Bronhospazem

<1h do 6h po izpostavitvi

Zakasnjene

Tip II

- Vezava Ag na IgG ali IgM na celični površini
- Komplement=> fagocitoza, citotoksičnost

- citopenije, pemfigus

< 72h do 15 dni

Tip III

- Odlaganje Ag-Pt kompleksov na tkiva in kapilare

- Serumska bolezen
- Vaskulitis
- Artritis
- GNF

Dnevi - tedni

Tip IV

- Celična: aktivacija T-limfocitov

- Izpuščaj
- SDRIFE
- DRESS
- SJS/TEN
- AGEP
- IgA dermatoze
- intersticijski nefritis
- Jetrna okvara

Dnevi - tedni

Dejavniki povezani s pravo alergijo

- Pri odraslih se verjetnost alergije na antibiotik zmanjšuje s starostjo in časom od reakcije
- Reakcija, ki jo je zabeležilo zdravstveno osebje, je bolj verjetno prava alergija
- Anamneza alergije na cefalosporin je bolj verjetno prava kot anamneza alergije na penicilin
- Hujša reakcija – večja verjetnost, da gre za pravo alergijo
- Čas med reakcijo in alergološkim testiranjem je obratno sorazmeren z verjetnostjo, da gre za alergijo
 - Krajši interval med reakcijo in testiranjem je povezan z večjo verjetnostjo, da gre za pravo alergijo

Kaj so **težke/hude** reakcije?

Takojšnje

Zakasnjene

- Akuten nastanek (min-ure) s sočasno –koža, sluznice in vsaj 1 od:
 - Težave z dihanjem
 - Hipotenzija/disfunkcija organov (kolaps, inkontinenca)
 - Hudi GIT simptomi (hudi krči, neustavljivo bruhanje)
- Akuten nastanek hipotenzije/bronhospazma/prizadetosti grla (min-ure) po izpostavitvi alergenu
- Težka kožna reakcija (dnevi-tedni):
 - SJS/TEN
 - AGEP
 - Vaskulitis (purpura), GNF, jetrna okvara...
 - DRESS



Kaj so lažje reakcije?

- Simptomi prizadetosti samo 1 organa:
 - Urtikarija, eritem/toplota, srbenje, mravljinčenje, srbenje ustnic
 - Kihanje, rinoreja, srbenje nosu, kongestija, srbeče grlo, kašelj (ki ni bronhospazem)
 - Eritem, srbenje očesne veznice, solzenje
- Makulopapulozen eksantem
- Slabost, kovinski okus (niso alergija)

Kdaj pa res ni alergija?

- Bolnik je od reakcije dalje prejemal antibiotik, na katerega je „alergičen“ brez težav
- Bolnik ima oznako alergije le zato, ker so družinski člani alergični na ta antibiotik
- Simptomi niso skladni z alergijo (glavobol, slabost, kovinski okus...)
- Ni časovne povezave med jemanjem antibiotika in reakcijo

Kako pogosta je oznaka alergije na antibiotike?

- alergija na penicilin je najpogostejše zabeležena alergija na antibiotik v dokumentaciji bolnika
 - ocenjeno med 5-15% bolnikov
 - slovenska raziskava: 21% bolnikov z Rp za nepenicilinski antibiotik (le pri 26,9% dokazano s testiranjem)
- alergološko testiranje na penicilin pogosto negativno
 - meta analiza: 95,1% negativno kožno testiranje v bolnišnici (79% -100%)
 - slovenski podatki: 86,5% negativno alergološko testiranje (Golnik)

Zakaj je ta oznaka lahko problematična?

- Betalaktamski antibiotiki so večinoma prva izbira za zdravljenje okužb
 - ustrezen spekter, relativno varni
- alternativni antibiotiki:
 - več neželenih učinkov
 - slabši učinek
 - širši spekter -> več MRSA in VRE, več klostridijske driske
 - daljše hospitalizacije (slabši izidi + zapleti)
 - dražje
- oznake so trdovratne:
 - kljub negativnemu rezultatu testiranja – 56,1% bolnikov še vedno prejelo nepenicilinski antibiotik

Odstranjevanje oznake alergije na penicilin

del racionalne rabe antibiotikov

Zakaj?

- ker pogosto sploh ne gre za pravo alergijo
- oznaka alergije na penicilin => izbira drugega antibiotika
- zmanjšanje škode za bolnika

Kako?

- **ocena tveganja** za resno reakcijo
- ponekod svetujejo kožno testiranje na penicilin
- ponekod svetujejo peroralni odmerek amoksicilina in opazovanje (provokacijski test)

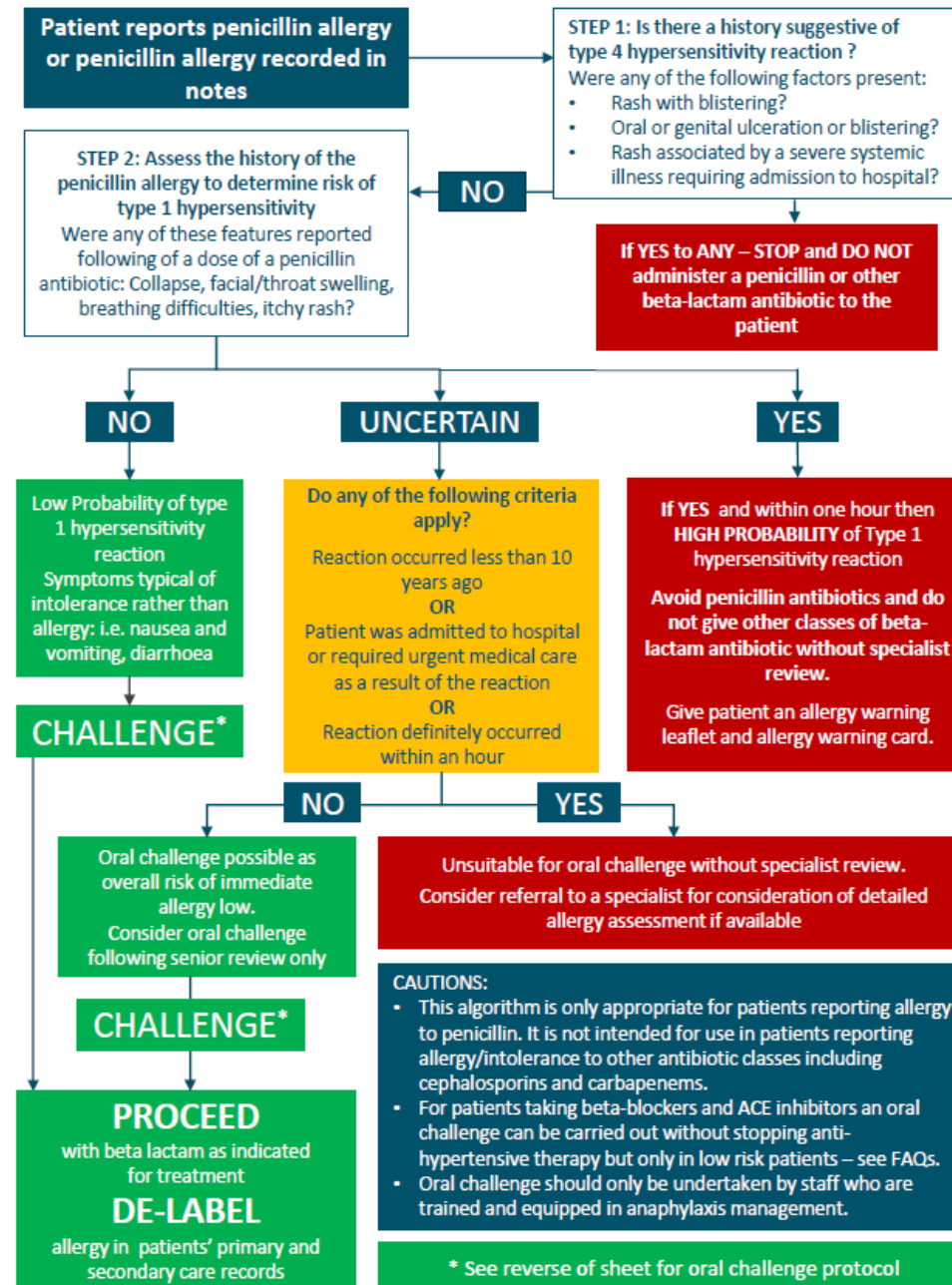
Kdo naj odstrani oznako alergije?

- slaba dostopnost klasičnega testiranja:
 - premalo alergologov za testiranje vseh bolnikov z oznako
 - ponekod pravila, koga se sme napotiti na alergološko testiranje
- ali res vsi bolniki potrebujejo alergološko obravnavo (upravljanje virov)?
- ob stiku bolnika z zdravstveno službo – priložnosti za preverjanje oznake ali celo odstranjevanje
 - npr. med hospitalizacijo
 - bolniki z majhnim tveganjem

Smernice/priporočila - UK

- v smeri izobraževanja ne-alergologov za odstranjevanje oznake
- ključna je ocena tveganja za resno reakcijo (npr. Pen FAST, kriteriji...)
- direktna peroralna provokacija – le nizko rizični
- osebje mora znati zdraviti anafilaktično reakcijo in imeti dostop do EIT
- Obstajati morajo **minimalni varnostni standardi:**
 - opazovanje, merjenje vitalnih funkcij, pisna navodila bolniku od odpustu
 - osebje večje zdravljenja anafilaksije
 - možnost premestitve v EIT
- informiran pristanek bolnika za testiranje

Škotska



Bolnikova privolitev!

Smernice/priporočila - NL

- potrebno je vzeti **natančno anamnezo o alergijah**
- Ali gre za navzkrižno reaktivnost?
 - Pri betalaktamih je pomembna stranska veriga
- kdaj **lahko** poskusimo z istim/podobnim betalaktamom?
 - blage zakasnjene reakcije: po >1 letu
 - blaga takojšnja preobčutljivost: po >5 letih pod nadzorom
- Kdaj **ne smemo** bolniku dajati istega/podobnega betalaktama?
 - takojšnja preobčutljivost – blaga <5 let & težja oblika kadarkoli
- težke zakasnjene reakcije – konzultacija z multidisciplinarnim timom

Ključna vprašanja

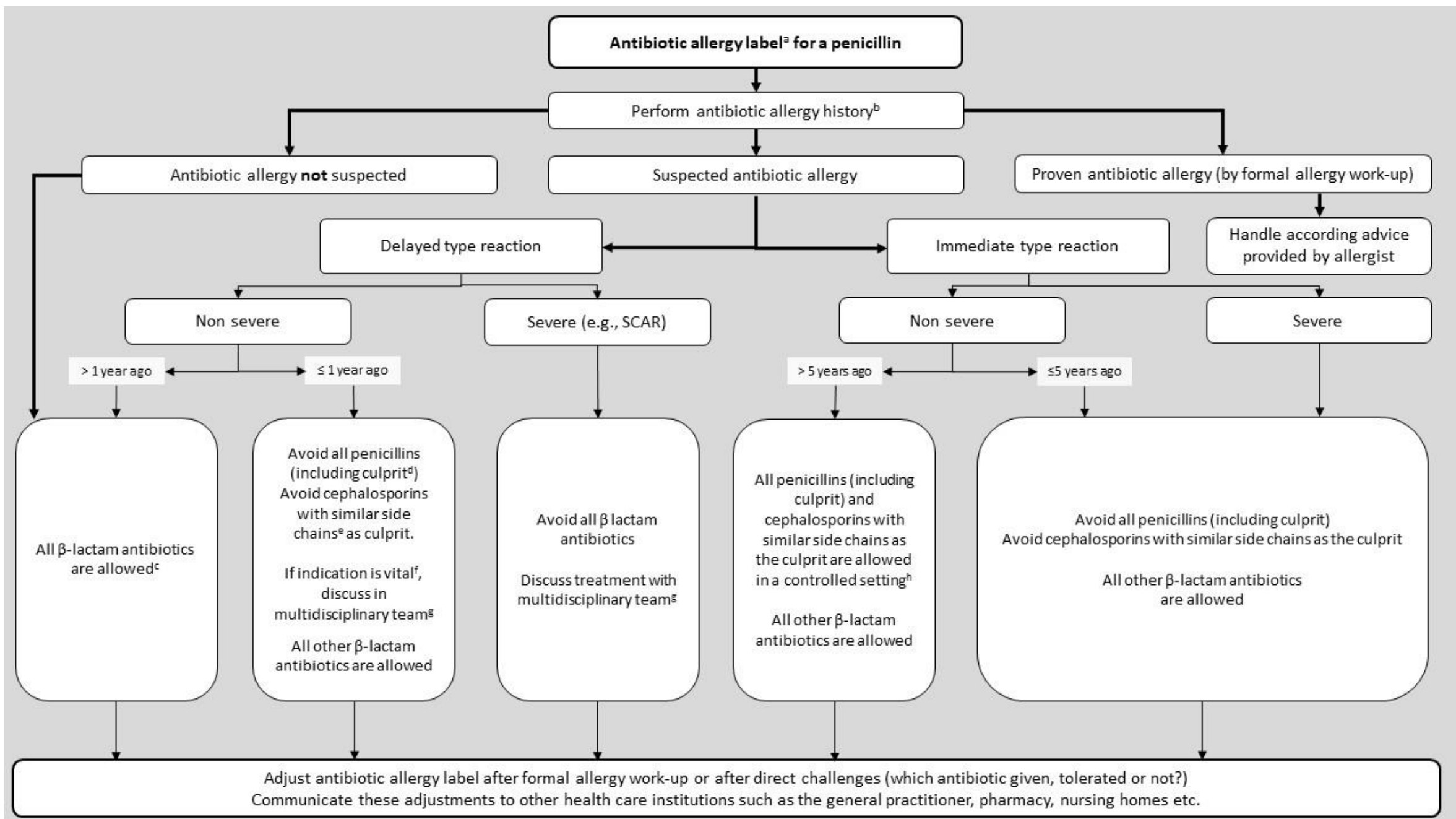
- Ali gre za pravo alergijo (in ne za neželeni učinek ali virusni izpuščaj)?
- Vrsta alergije (takojšnja/zakasnjena) in kako huda je reakcija?
- Kakšno je tveganje, da se reakcija ponovi, če spet damo ta antibiotik?
- Kakšno je tveganje za navzkrižno alergijo z drugimi antibiotiki?
- Prednosti/slabosti alternativnih antibiotikov?

Kaj je natančna anamneza alergije?

- **KATERI** antibiotik je povzročil reakcijo?
- **KDAJ**?
 - pred koliko leti/starost bolnika?
 - kako hitro po prvem odmerku je bila reakcija?
 - trajanje reakcije?
- **KAKŠNA** je bila reakcija?
- **KDO**
 - je videl reakcijo (zdravstveni delavci)?
- **ZAKAJ** je bolnik/ca prejemal antibiotik pred reakcijo?
- **KAJ** je reakcija povzročila?
 - sprejem v bolnišnico/EIT?
 - aplikacija adrenalina?
- Ali je še kdaj po reakciji bolnik/ca prejel ta antibiotik?
 - Če ja, ali se je pojavila reakcija?
- Ali je še kdaj po reakciji prejemal/a antibiotik iste skupine(npr. betalaktam)?
 - Če ja, ali se je pojavila reakcija?

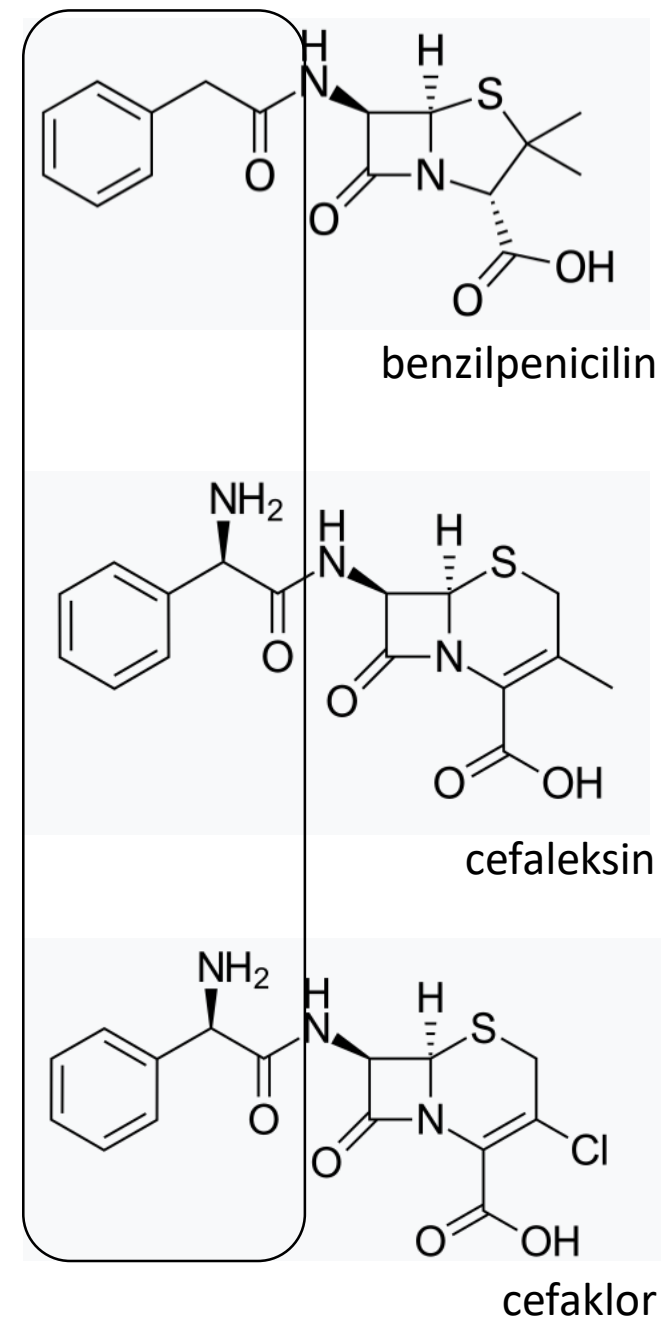
NL smernice na kratko - betalaktami

- navzkrižne reakcije med razredi najpogostejše posledica **podobnosti stranske verige**
- takojšnje alergije na penicilin:
 - lahko uporabimo cefalosporin z **drugačno stransko verigo**
 - lahko uporabimo aztreonam ali karbapeneme
- zakasnjene reakcije:
 - samo blage – lahko cefalosporin z drugačno stransko verigo ali aztreonam ali karbapenem
- podobno tudi pri cefalosporinih, monobaktamih in karbapenemih
 - navzkrižna reakcija **aztreonam – ceftazidim, cefiderokol!**
- huda zakasnjena reakcija na penicilin/
cefalosporine/monobaktame/karbapeneme: izogibamo se **vsem** betalaktamom



Beta-lactam Antibiotic	Amoxicillin	Penicillin G	Penicillin V	Flucloxacillin	Feneticillin	Piperacillin	Cefalexin	Cefazolin	Cefalothin	Cefuroxime	Cefaclor	Cefamandole	Ceftibuten	Ceftriaxone	Cefotaxime	Ceftazidime	Cefepime	Cefiderocol	Ceftaroline	Ceftolozane	Meropenem	Imipenem	Ertapenem	Aztreonam
Amoxicillin								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Penicillin G								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Penicillin V								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Flucloxacillin							✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Feneticillin							✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Piperacillin								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cefalexin								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cefazolin								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cefalothin								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cefuroxime								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cefaclor								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cefamandole								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ceftibuten								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ceftriaxone								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cefotaxime								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ceftazidime								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cefepime								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cefiderocol								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ceftaroline								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ceftolozane								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Meropenem								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Imipenem								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ertapenem								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Aztreonam								✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

	Cross-tabulation similar.
	Allergy possible based on formation of PPL
	Potential cross allergy based on identical R1 side chain
	Potential cross allergy based on similarity in R1 or R2 side chains or clinical studies
✓	No risk of a cross allergic reaction



Orodja za oceno tveganja – PEN FAST

- Kožni test -> p.o.
- Nizko tveganje alergije na penicilin: 3.7% pozitiven alergološki test
- NNV 96.3%(95%CI, 94.1%-97.8%).

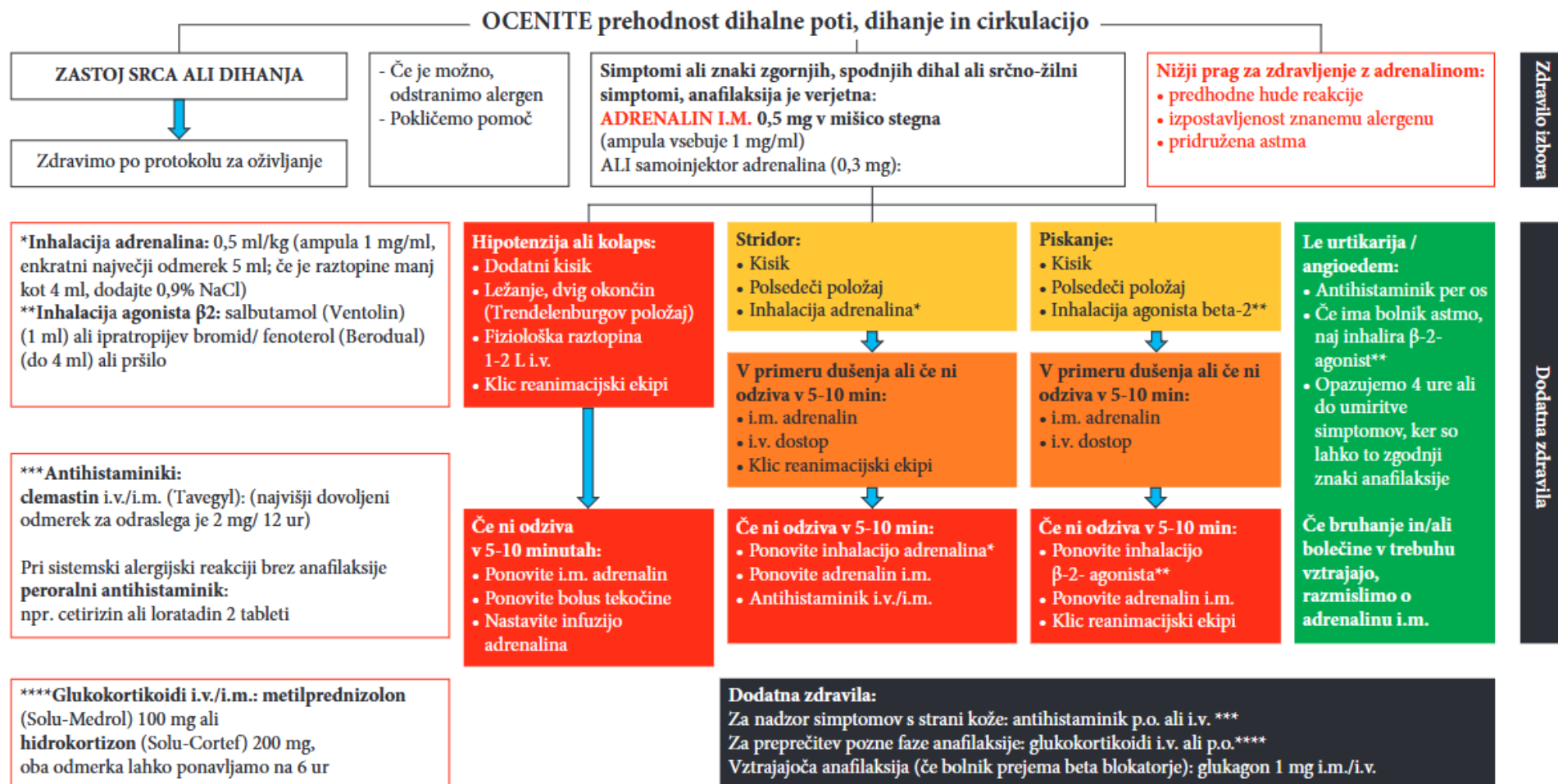
PEN	Penicillin allergy reported by patient	☐ If yes, proceed with assessment
F	Five years or less since reaction ^a	☐ 2 points
A	Anaphylaxis or angioedema	☐ 2 points
S	OR Severe cutaneous adverse reaction ^b	
T	Treatment required for reaction ^a	☐ 1 point
		☐ Total points
Interpretation		
Points		
0	Very low risk of positive penicillin allergy test <1% (<1 in 100 patients reporting penicillin allergy)	
1-2	Low risk of positive penicillin allergy test 5% (1 in 20 patients)	
3	Moderate risk of positive penicillin allergy test 20% (1 in 5 patients)	
4-5	High risk of positive penicillin allergy test 50% (1 in 2 patients)	

Kaj je aplikacija pod nadzorom?

- osebje, ki zna prepoznati in zdraviti anafilaksijo
- na voljo oprema za hitro ukrepanje (reanimacijski voz, kisik, adrenalin odrasli: 0,3 mg - 0,5 mg i.m., antihistaminiki, steroidi)
- merjenje vitalnih funkcij: RR, pulz, sO₂, simptomi

OBRAVNAVA ANAFILAKSIJE PRI ODRASLEM

ANAFILAKSIJA JE RESNA, ŽIVLJENJE OGROŽAJOČA, GENERALIZIRANA PREOBČUTLJIVOSTNA REAKCIJA.
ADRENALIN (0,5 mg) i.m. je zdravilo izbora. Adrenalin apliciramo vedno, kadar so prisotni simptomi in znaki prizadetosti dihal ali srčno-žilnega sistema: hripavost, lajajoč kašelj, težko požiranje, občutek težke sape, stridor, piskanje, cianoza, prenehanje dihanja, nizek krvni tlak, kolaps, huda bradikardija, motnje srčnega ritma, srčni zastoj.



Po akutni epizodi sprejem v bolnišnico (urgentni, internistični ali intenzivni oddelek). Pri nejasni klinični sliki odvzeti vzorec krvi za določitev triptaze.

Kaj pa ostali antibiotiki?

- nekatere reakcije niso alergija: vankomicin „red man sindrom“
- malo podatkov:
 - če je bila reakcija huda, svetujejo izogibanje
 - če reakcija ni bila huda – lahko poskus reaplikacije pod nadzorom
- če urtikarija po fluorokinolonih – svetujejo izogibanje vsem fluorokinolonom

Zaključki

- oznaka alergije na penicilin je zelo pogosta in pogosto napačna
- ključna je dobra anamneza za natančno opredelitev alergije
- betalaktamski antibiotiki so prva izbira zdravljenja večine okužb
 - relativno netoksični
 - alternative pogosto nimajo enakega spektra
- pogosto se lahko dajejo betalaktami drugega razreda z drugačno stransko verigo