



Sekcija za upravljanje antimikrobnom terapijom

Hrvatsko društvo za infektivne bolesti
Hrvatskoga liječničkog zbora
Croatian Society for Infectious Diseases
of the Croatian Medical Association



Sekcija mladih

Hrvatsko društvo za infektivne bolesti
Hrvatskog liječničkog zbora
Croatian Society for Infectious Diseases
of the Croatian Medical Association

UPRAVLJANJE ALERGIJAMA NA ANTIBIOTIKE

12. prosinca 2024.

Neprikladna primjena antibiotika u bolnicama i u primarnoj zdravstvenoj zaštiti može dovesti do brojnih neželjenih reakcija, selekcije rezistentnih patogena, *Clostridioides difficile* infekcije i nepotrebnih troškova liječenja. Svaki peti bolesnik koji prima antibiotik ima štetu od njegove primjene. Anamnestički podatak o alergiji na antibiotike pridonosi neracionalnoj i neispravnoj primjeni antibiotika. Ovaj dokument raspravlja o upravljanju alergijama na antibiotike, naglašavajući važnost točne i precizne dijagnoze alergija na antibiotike te uklanjanja etikete alergije ako se ona isključuje.

Predodžba da su svi bolesnici s oznakom alergije na antibiotike zaista alergični vodi pretjeranoj upotrebi manje efikasnog antimikrobnog liječenja, povećanju upotrebe antibiotika širokog antimikrobnog spektra te ograničava mogućnosti liječenja u budućnosti (1). Posljedično pretjeranom označavanju (i prepisivanju nesigurnog podatka) alergije na antibiotike, često se nepotrebno ne primijenjuje antibiotik prvog izbora koji ima najbolje kliničke ishode za liječenje najčešćih infektivnih bolesti. Neracionalna primjena antibiotika širokog spektra vodi do veće učestalosti postantimikrobnog enterokolitisa uzrokovanog *C. difficile* te različitih infekcija uzrokovanih multiplerezistentnim mikroorganizmima koje je teško liječiti (2).

Uzimanjem detaljne anamneze može se znatno poboljšati procjena postojanja alergije na antibiotike. Potrebno je jasno razlikovati nuspojavu i alergijsku reakciju, kao i alergijsku reakciju blažeg stupnja u usporedbi s brzom i teškom (anafilačičkom) reakcijom. Također treba uzeti u obzir vrijeme proteklo od prethodne reakcije na antibiotik jer samo 10-30% ispitanika ima pozitivan kožni test na penicilin 10 godina nakon alergijske reakcije na beta-laktamski antibiotik (3, 4).

Uklanjanje etikete alergije na antibiotike

Prema nekim istraživanjima oznaka alergijske reakcije na penicilin neopravdana je u čak 80-90% osoba (5, 6).

U slučaju oznake alergije na betalaktamski antibiotik, potrebno je najveću pozornost staviti na propitivanje i konačno uklanjanje etikete alergije na antibiotik. Prvo je potrebno ispitati vrstu reakcije te vrijeme proteklo od reakcije. Od pomoći može biti i anamneza o antimikrobnom liječenju primjenjenom nakon navedene alergijske reakcije, a koja može pokazati da je pacijent uzimao isti ili slične lijekove s ili bez alergijske reakcije. Prema Nizozemskoj radnoj grupi o antibiotskoj politici, u slučaju da je osoba u međuvremenu koristila lijek na koji ima prijavljenu prethodnu alergijsku reakciju, etiketa alergije se treba ukloniti izravno, bez potrebe za alergijskim testiranjem (7). Etiketa alergije nije opravdana i treba je ukloniti bez testiranja i ukoliko postoji samo obiteljska povijest alergije (bez alergijske reakcije u osobe o kojoj je riječ), strah od alergije ili simptomi koji ne upućuju na alergijsku reakciju (poput gastrointestinalnih smetnja, palpitacija, mutnog vida, itd) (7, 8).

U slučaju da osoba navodi moguću alergijsku reakciju te se anamnestičkim podacima ista ne može isključiti (a ne radi se o jasnoj teškoj alergijskoj reakciji), savjetujemo takvu osobu uputiti na testiranje alergije na antibiotike kliničkom farmakologu ili alergologu.

Primjena drugih betalaktamskih antibiotika u slučaju oznake alergije na jedan betalaktamski antibiotik

U slučaju blage alergijske reakcije na penicilinski antibiotik, mogu se primjenjivati cefalosporini (7). U pregledu 15 istraživanja u kojim su ispitanici s pozitivnim kožnim testom na penicilin dobili cefalosporin peroralno, 2% je razvilo brzu (IgE) reakciju (9). Križna reaktivnost između betalaktamskih antibiotika bazira se na imunološkom odgovoru na male determinante, tj. R1 bočni lanac. S obzirom na to, razvijene su tablice koje procjenjuju rizik križne reakcije (Slika 1) koje ukazuju na podudarnost bočnih lanaca cefalosporina prve i druge generacije s penicilinima, ali ne i treće generacije (7). U slučaju teže alergijske reakcije na penicilin preporučuje se ne primjenjivati cefalosporine, no primjena karbapenema je sigurna, bez potrebe za kožnim testiranjem (7).

U slučaju teške alergijske reakcije na cefalosporin, savjetuje se ne primjenjivati cefalosporine sa sličnim ili identičnim bočnim lancem, a cefalosporini s različitim bočnim lancem mogu se primjenjivati uz medicinski nadzor (7, 9, 10, 11). Za izdvojiti je da je bočni lanac cefazolina različit od svih do sada dostupnih cefalosporina. Stoga se on može koristiti čak i u slučaju sumnje na alergiju na cefalosporine.

Slika 1. Očekivana križna alergijska reakcija temeljem sličnosti bočnih lanaca beta laktama, prilagođeno od Romano i sur (10)

		PEN	AMX/AM	CLOX	TZP	CEX	CFZ	CXM	CRO	CAZ	CFX	FEP	CPT	FDC	MPM	ETP
Penicilini	PEN	■	x	x	x											
	AMX/AM	x	■	x	x	x										
	CLOX	x	x	■	x											
	TZP	x	x	x	■											
Cefalosporini: generacije	1. CEX		x			■										
	CFZ						■									
	2. CXM							■								
	3. CRO								■			x	x			
	CAZ									■			x			
	CFX										■		x			
	4. FEP											■	x			
	5. CPT												■	x		
	FDC													■	x	
Karba- penemi	MPM														■	x
	ETP														x	■

X = postoji križna reaktivnost, PEN = penicilin, AMX = amoksicilin / ampicilin, CLOX = kloksacilin, TZP = piperacilin tazobactam, CEX = cefaleksin, CFZ = cefazolin, CXM = cefuroksim, CRO = ceftriakson, CAZ = ceftazidim, CFX = cefiksim, FEP = cefepim, CPT = ceftarolin, FDC = cefiderokol, MPM = meropenem, ETP = ertapenem

Zaključak

Većina prijavljenih reakcija na antibiotike zapravo nisu alergijska reakcija. Pogrešno dodjeljivanje oznake alergije na antibiotik može se izbjeći pažljivim preispitivanjem, najprije anamnestičkim, a po potrebi i uz alergološko testiranje.

Učinkovito upravljanje alergijama na antibiotike dovodi do boljeg ishoda za bolesnika zbog toga što vodi primjeni antimikrobne terapije prvog izbora, užeg antimikrobnog spektra, te smanjuje poticanje razvoja rezistencije na antibiotike.

Reference

1. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019;321(2):188-199.
2. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):790-6.
3. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, Vega JM, Miranda A, Juarez C. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt 1):918-24.
4. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68(3):171-80.
5. Heil EL, Bork JT, Schmalzle SA, Kleinberg M, Kewalramani A, Gilliam BL, Buchwald UK. Implementation of an Infectious Disease Fellow-Managed Penicillin Allergy Skin Testing Service. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(3):ofw155.
6. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA*. 2001;285(19):2498-505.
7. Wijnakker R, van Maaren MS, Bode LGM, Bulatovic M, Hendriks BJC, Loogman MCM, i sur. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected antibiotic allergy. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(7):863-875.
8. Jeimy S, Ben-Shoshan M, Abrams EM, Ellis AK, Connors L, Wong T. Practical guide for evaluation and management of beta-lactam allergy: position statement from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16(1):95.
9. Blumenthal K.G., Solensky R. (2024) Allergy evaluation for immediate penicillin allergy: Skin test-based diagnostic strategies and cross-reactivity with other beta-lactam antibiotics. UpToDate. Raspoločivo na: <https://www.uptodate.com/contents/allergy-evaluation-for-immediate-penicillin-allergy-skin-test-based-diagnostic-strategies-and-cross-reactivity-with-other-beta-lactam-antibiotics#H3368614373>, [25.9.2024.]
10. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Zaffiro A, Caruso C, Quaratino D. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):685-691.e3.