

# Ispitivanje preosjetljivosti na betalaktamske antimikrobne lijekove

---

Pinoza, Hrvoje

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:715178>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Hrvoje Pinoza**

**Ispitivanje preosjetljivosti na betalaktamske  
antimikrobne lijekove**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku farmakologiju Klinike za internu medicinu KBC-a *Zagreb* pod vodstvom prof. dr. sc. Roberta Likića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

IgE – Imunoglobulin E

PBP - penicilin binding proteins

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

ISKRA – Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike

WAO – World Allergy Organization

DRESS - Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

DIHS - Drug-induced hypersensitivity syndrome

TEN – Toxic epidermal necrolysis

HIV – human immunodeficiency virus

VRE – vancomycin resistant enterococci

MRSA – methicilin resistant *Staphylococcus aureus*

PPL – peniciloil-poli-lizin

MDM – minor determinant mixture

LTT – lymphocyte transformation test

BAT – basophil activation test

CAST – cellular allergy stimulation test

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

# SADRŽAJ

<b>SAŽETAK.....</b>	<b>I</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>II</b>
<b>1. BETALAKTAMSKI ANTIMIKROBNI LIJEKOVI.....</b>	<b>1</b>
1.1. Klinička primjena betalaktamskih antimikrobnih lijekova.....	2
1.2. Potrošnja betalaktamskih antimikrobnih lijekova.....	4
<b>2. PREOSJETLJIVOST NA BETALAKTAME.....</b>	<b>6</b>
2.1 Vrste preosjetljivosti na betalaktamske antimikrobne lijekove.....	7
2.1.1 Neposredne reakcije na betalaktamske lijekove.....	7
2.1.2 Odgođene reakcije na betalaktamske lijekove.....	8
2.2 Imunološki mehanizmi preosjetljivosti na betalaktame.....	11
2.2.1 Reakcije preosjetljivosti tip I.....	11
2.2.2 Reakcije preosjetljivosti tip II.....	11
2.2.3 Reakcije preosjetljivosti tip III.....	12
2.2.4 Reakcije preosjetljivosti tip IV.....	12
2.2.5 Posebni slučajevi vezani uz betalaktame.....	13
2.3 Posljedice alergije na betalaktamske antimikrobne lijekove.....	13
<b>3. PRISTUP PACIJENTU S ALERGIJOM NA BETALAKTAMSKE ANTIMIKROBNE LIJEKOVE.....</b>	<b>15</b>
<b>4. KRIŽNA REAKTIVNOST BETALAKTAMSKIH SPOJEVA.....</b>	<b>19</b>
4.1 Antigenske komponente penicilina.....	19
4.2 Križna reaktivnost cefalosporina.....	20
4.3 Križna reaktivnost karbapenema.....	22
4.4 Križna reaktivnost monobaktama.....	23
<b>5. PENICILINSKI KOŽNI TEST.....</b>	<b>24</b>
5.1 Indikacije.....	24
5.2 Sigurnost testa i kontraindikacije.....	25
5.3 Izvođenje kožnog testa.....	26
5.3.1 Priprema pacijenta.....	26
5.3.2 Reagensi u kožnom testiranju.....	26

5.4 Interpretacija rezultata.....	27
5.5 Provokacijski test.....	29
5.6 In vitro testovi.....	30
5.7 Desenzitizacija.....	31
<b>6.ZAHVALE.....</b>	<b>33</b>
<b>7.LITERATURA.....</b>	<b>34</b>
<b>8.ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>40</b>

# SAŽETAK

## Ispitivanje preosjetljivosti na betalaktamske antimikrobne lijekove

**Autor: Hrvoje Pinoza**

U skupinu betalaktamskih spojeva spadaju penicilini, cefalosporini, monobaktami, karbapenemi te inhibitori  $\beta$ -laktamaza. Osnovna struktura svih navedenih tvari je četveročlani laktamski prsten. Betalaktami su najkorišteniji antimikrobni lijekovi u sustavu zdravstva Republike Hrvatske, bilo u vidu vanbolničke, ali i bolničke potrošnje. Alergija na betalaktamske antimikrobne lijekove, specifično na penicilin, na prvom je mjestu po broju prijava pacijenta od svih lijekova koji se koriste. Nova istraživanja pokazuju da je točan broj alergija na betalaktame puno manji od onog koji se prijavljuje. Velik je broj posljedica za zdravstveni sustav i pacijenta ukoliko se umjesto betalaktamskih antimikrobnih lijekova primjeni neki supstitucijski lijek kada to nije potrebno. Neke od tih su povećanje antimikrobne rezistencije, veći broj infekcija *Clostridium difficile*, povećanje dana provedenih u bolnici, povećanje broja prijema na jedinice intenzivne skrbi, povećanje ponovnih prijema u bolnicu te povećanog mortaliteta. S obzirom da sve navedeno narušava kvalitetu medicinske skrbi o pacijentu, ali i povećava trošak zdravstvenog sustava, bitno je imati na raspolaganju alate kojima se može brzo i efikasno detektirati preosjetljivost na betalaktame. Preosjetljivost pacijenta može se prezentirati kao neposredna reakcija koja uključuje preosjetljivost posredovanu IgE protutijelima poput anafilaktične reakcije ili poput odgođenih reakcija koje su najčešće blažeg intenziteta, ali mogu biti i opasne po život. Detaljna anamneza događaja koja opisuje preosjetljivost na betalaktame u nekim slučajevima može biti dovoljna da se utvrdi kakva je reakcija nastala i postoji li opasnost u naknadnom uzimanju betalaktama. Kada je utvrđena opasnost od IgE posredovane reakcije postoji razlog za provođenje kožnog testiranja s penicilinskim antigenom. Kao dodatni test može poslužiti provokacijski test gdje se pacijenta izlaže antigenu problematičnog lijeka i promatra reakcija pacijenta. Postoje i razni in vitro testovi za potvrdu elemenata stanične aktivacije pri reakcijama preosjetljivosti, ali njihova specifičnost i osjetljivost nije dovoljno istražena poput kožnog testiranja i provokacijskih testova. Ukoliko je pacijent alergičan na betalaktame, a ti su mu lijekovi potrebni jer ne postoje supstitucijski lijekovi jednake kvalitete za tu indikaciju, moguće je provesti desenzitizaciju kojom se kod pacijenta izaziva privremena tolerancija betalaktama koji inače izazivaju reakciju preosjetljivosti.

**KLJUČNE RIJEČI: betalaktamski antimikrobni lijekovi, preosjetljivost, ispitivanje**

## **SUMMARY**

### **Testing of hypersensitivity to betalactam antibiotics**

**Author: Hrvoje Pinoza**

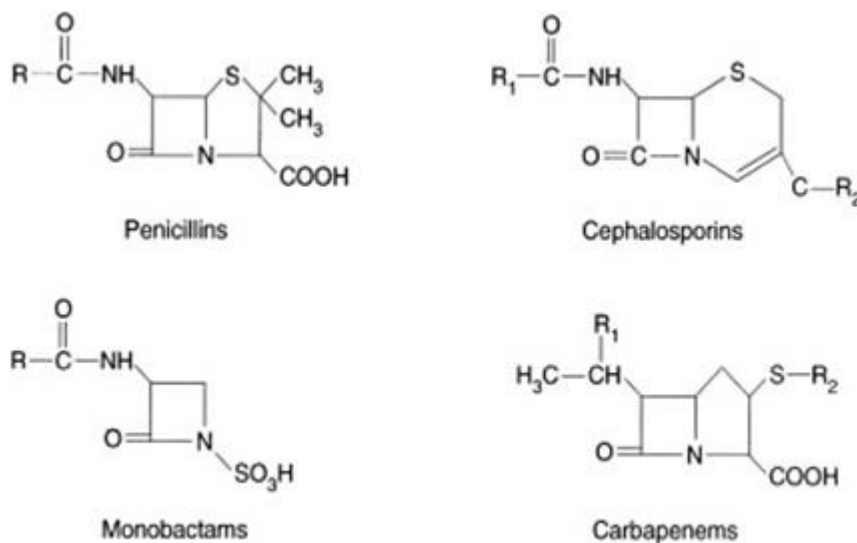
The group of beta-lactam compounds includes penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems and  $\beta$ -lactamase inhibitors. The basic structure of all these substances is a four-membered lactam ring. Betalactams are the most used antimicrobial drug in the health care system of the Republic of Croatia, both in the form of outpatient as well as inpatient consumption. Allergy to betalactam antimicrobial drugs, specifically to penicillins, ranks first in the number of patient reports of all drugs used. New research shows that the exact number of betalactam allergies is much lower than the one reported. There is a number of consequences for the health system and the patient if a substitution drug is used instead of betalactam antimicrobial drugs when this is not needed. Some of these are an increase in antimicrobial resistance, a higher number of *Clostridium difficile* infections, an increase in hospital days, an increase in the number of admissions to intensive care unit, an increase in hospital readmissions and increased mortality. Given that all of the above impairs the quality of medical care for the patients, but also increases the cost for the health system, it is important to have tools that can quickly and efficiently detect hypersensitivity to betalactams. Patient hypersensitivity may present as an immediate reaction involving hypersensitivity mediated by IgE antibodies such as anaphylactic reaction or as delayed reactions that are usually milder in intensity but may also be life-threatening. A detailed history of events describing hypersensitivity to betalactams may in some cases be sufficient to determine what reaction occurred and whether there is a risk of subsequent betalactam intake. When the risk of an IgE-mediated reaction is identified, there is a reason to perform skin testing with penicillin antigen. An additional test may be a provocation test where the patient is exposed to the antigen of the drug and the patient's reaction is observed. There are also various in vitro tests to confirm the elements of cellular activation in hypersensitivity reactions but their specificity and sensitivity have not been sufficiently investigated in comparison to skin testing and provocation tests. If the patient is allergic to betalactams and these drugs are needed because there are no substitution drugs of equal quality for this indication, it is possible to perform desensitization which causes temporary tolerance to betalactams which would otherwise cause a hypersensitivity reaction.

**KEY WORDS: betalactam antimicrobial drugs, hypersensitivity, testing**



# 1. BETALAKTAMSKI ANTIMIKROBNI LIJEKOVI

Betalaktamski antimikrobni spojevi sastoje se od nekoliko različitih grupa lijekova koji dijele svoju osnovnu strukturu, jedinstveni četveročlani laktamski prsten. Stoga su im i kemijska svojstva, mehanizam djelovanja, farmakološka i imunološka svojstva slična. Pod skupinom betalaktamskih spojeva spadaju penicilini, cefalosporini, monobaktami, inhibitori beta-laktamaza te karbapenemi.(1)



**Slika 1. Kemijska struktura različitih skupina betalaktamskih lijekova** (preuzeto sa: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/September2016/beta-lactam-antibiotic-cross-reactivity.htm>)(2)

Za otkriće penicilina, najpoznatije skupine betalkatmaskih spojeva, Fleming, Chain i Florey 1945. godine dobivaju Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu. Fleming je 1928. godine primjetio da plijesni *Penicillium* proizvode ekstrakt koji ima antibakterijsko djelovanje protiv stafilokoka. Dugi niz godina penicilin je korišten kao lokalni antispetik dok Florey i Chain nisu pojasnili strukturu penicilina i pokazali da je aktivan protiv streptokokne infekcije. Nakon tog otkrića penicilin se počeo koristiti sistemski te pokrenuo zlatno doba antimikrobnih lijekova.(3)

Mehanizam djelovanja svih betalaktamskih antimikrobnih lijekova je inhibicija rasta bakterija ometajući reakciju transpeptidacije tijekom sinteze stanične stijenke. Točan mehanizam stanične smrti nije u potpunosti poznat, ali uključuje autolizine i prekid

morfogeneze stanične stijenke. Betalaktamski antibiotici ubijaju bakterijske stanice samo u fazi njihova aktivnog rasta i sinteze stanične stijenke.(1)

Četiri su glavna mehanizma rezistencije na peniciline i druge betalaktame. Inaktivacija antimikrobnih lijekova  $\beta$ -laktamazama, modifikacija ciljnog PBP-a, smanjeni prodor lijeka do ciljnog PBP-a te izbacivanje lijeka iz stanice su načini kako se bakterije bore protiv djelovanja betalaktamskih lijekova. Najčešći mehanizam rezistencije je stvaranje  $\beta$ -laktamaza.

### **1.1. KLINIČKA PRIMJENA BETALAKTAMSKIH ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA**

Klinička primjena betalaktamskih antimikrobnih lijekova je vrlo raširena. Penicilini s klasičnim uskim spektrom djelovanja, od kojih je glavni predstavnik penicilin G, prvi je lijek izbora za liječenje infekcija uzrokovanih streptokokima, enterokokima, penicilin-osjetljivim pneumokokima, spirohetama i drugim anaerobnim organizmima koji ne stvaraju  $\beta$ -laktamazu. Penicilini proširenog spektra, koji su djelotvorni i protiv gram-negativnih mikroorganizama poput ampicilina i amoksicilina, lijekovi su izbora u liječenju infekcija gornjeg i donjeg dišnog puta, bakterijskom gastroenteritisu, bakterijskom endokarditisu, meningitisu i mokraćnim infekcijama uzrokovanim osjetljivim uzročnicima koji ne proizvode  $\beta$ -laktamazu. Uz njih značajan je i piperacilin koji je indiciran u liječenju ozbiljnih infekcija uzrokovanih osjetljivim gram-negativnim uzročnicima, posebno pseudomonasom i klebsielom, u abdomenu, u septicemiji, na području opsežnijih opekлина kože, kosti i zglobova te donjih dišnih puteva. Inhibitori  $\beta$ -laktamaza sadrže betalaktamski prsten, ali posjeduju vrlo slabu antibakterijsku aktivnost. Vrlo su efikasni u inhibiranju  $\beta$ -laktamaze, pa udruženi s drugim betalaktamskim antibioticima proširuju njihov spektar i prema onim uzročnicima koji stvaraju  $\beta$ -laktamaze (4,5)

Cefalosporini su slični penicilinima, ali su otporniji na djelovanja bakterijskih  $\beta$ -laktamaza te zbog toga imaju širi spektar djelovanja. Cefalosporini prve generacije, poput cefaleksina i cefazolina, vrlo su djelotvorni protiv gram-pozitivnih koka kako što su pneumokoki, streptokoki i stafilokoki. Lijekovi ove skupine mogu se rabiti za liječenje infekcija mokraćnih puteva, za stafilokokne ili streptokokne infekcije, poput celulitisa ili apcesa mekoga tkiva. Cefalosporini druge generacije su heterogena skupina lijekova i načelno su djelotvorni protiv organizama na koje djeluju i

cefalosporini prve generacije, ali su dodatno djelotvorniji protiv gram-negativnih organizama. Rabe se u liječenju sinusitisa uzrokovanim *H.influenzae* ili *Moraxella catarrhalis*, otitisa i infekcija donjih dišnih puteva gdje ovi uzročnici imaju značajnu ulogu. Zbog dobrog djelovanja protiv anaeroba mogu se upotrebljavati za liječenje miješanih anaerobnih infekcija poput peritonitisa ili divertikulitisa. Cefalosporini treće generacije upotrebljavaju se za liječenje različitih ozbiljnih infekcija koje su uzrokovane mikroorganizmima koji su rezistentni na većinu drugih lijekova.

Ceftriakson i cefotaksim odobreni su za liječenje meningitisa zbog dobrog prolaska krvno-moždane barijere. Koriste se i kod terapije sepse nepoznata uzročnika kod imunokompromitiranih pacijenata. Cefepim je primjer četvrte generacije cefalosporina te je on djelotvoran protiv pseudomonasa, enterobaktera, zlatnog stafilokoka i streptokoka. Ugrubo se može reći da spektar djelovanja cefalosporina obuhvaća sve više gram-negativne bakterije što su kasnije generacije u pitanju.(1,5)

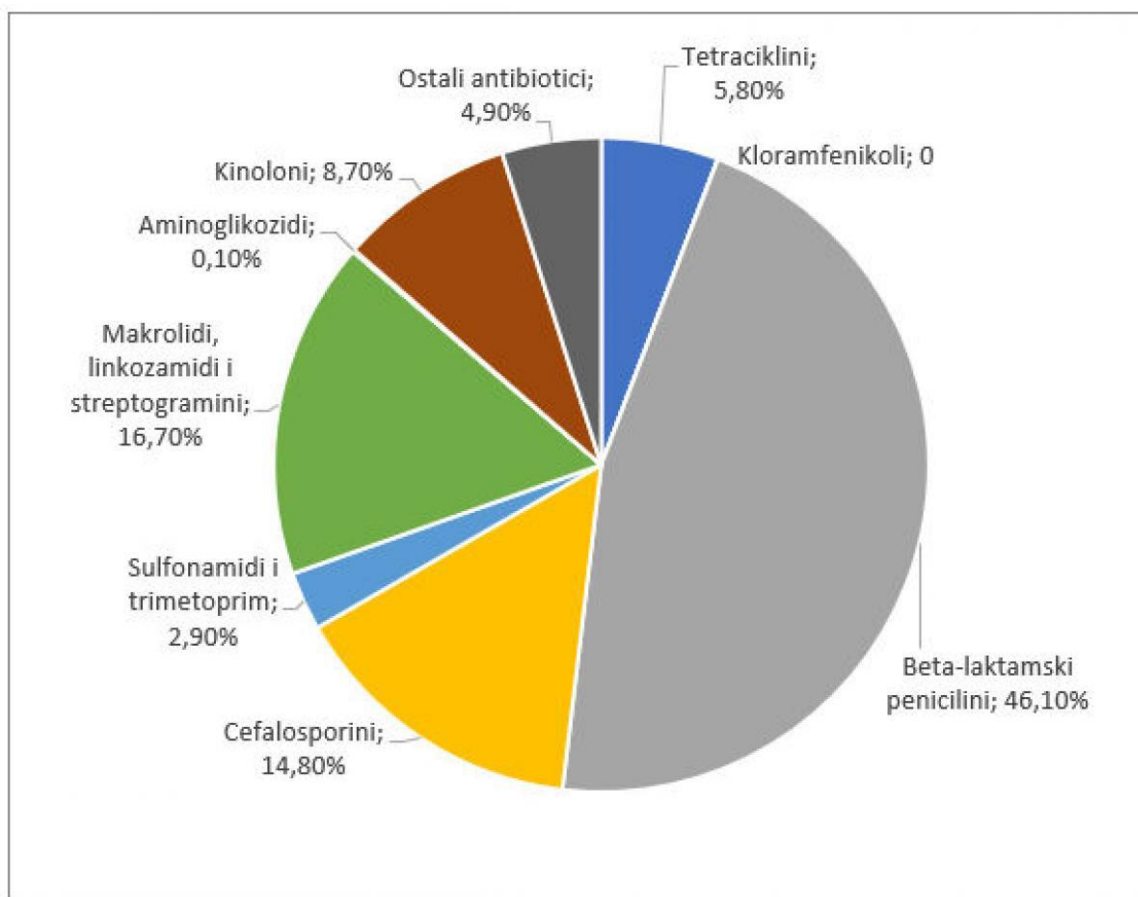
Monobaktami su spojevi s monocikličkim  $\beta$ -laktamskim prstenom. Spektar njihovog djelovanja je usmjeren na aerobne gram-negativne štapiće. Nisu djelotvorni na gram- pozitivne bakterije ili anaerobe poput ostalih betalaktama. Aztreonam je predstavnik ove skupine lijekova te se on koristi u liječenju teških infekcija poput pneumonije meningitisa i sepse uzrokovane gram-negativnim uzročnicima kod pacijenata koji su doživjeli anafilaktičku reakciju na penicilin. Predstavnici karbapenema su imipenem, meropenem, doripenem i ertapenem. Oni se koriste u infekcijama uzrokovanim osjetljivim uzročnicima koji su rezistentni na ostale lijekove, poput pseudomonasa i enterobaktera te za liječenje miješanih aerobnih i anaerobnih infekcija, kao npr. pri pankreatitisu. Imaju širok spektar djelovanja, posebno protiv gram-negativnih štapića.(1)

## 1.2 POTROŠNJA BETALAKTAMSKIH ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA

Prema Izvješću o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2018. godini Agencije za lijekove i medicinske proizvode kombinacija amoksicilina i inhibitora enzima (J01CR02) je na 36. mjestu od 50 najkorištenijih lijekova po DDD/ 1000 stanovnika/dan u 2018. godini. Od 50 navedenih lijekova, samo je amoksicilin sa inhibitorom enzima antimikrobni lijek. Prema istom izvješću na popisu prvih 30 lijekova prema financijskoj potrošnji izraženo u kunama u izvanbolničkoj potrošnji u 2018. godini kombinacija amoksicilina i inhibitora enzima nalazi se na 14. mjestu. Na popisu nema drugih antimikrobnih lijekova. U istom izvješću naveden je popis prvih 30 lijekova po DDD/1000 stanovnika/dan u bolničkoj potrošnji u 2018. godini. Amoksicilin i inhibitor enzima nalazi se na 16. mjestu, a piperacilin i inhibitor enzima nalazi se na 22. mjestu. Navedeni betalaktami su jedini antimikrobni lijekovi na popisu. U navedenom izvješću nalazi se i popis prvih 30 lijekova prema financijskoj potrošnji izraženo u kunama, na teret HZZO-a u 2018. godini. Amoksicilin sa inhibitorom enzima nalazi se na 13. mjestu kao jedini predstavnik antimikrobnih lijekova s 52.463.919 kn.(6)



**Slika 2. Ambulantna potrošnja lijekova - TOP 5 antimikrobnih lijekova** (preuzeto sa: <http://iskra.bfm.hr/upload/Knjiga%202018%20za%20WEB.pdf>)(7)



**Slika 3. Udio antimikrobnih lijekova prema ATK-klasifikaciji u vanbolničkoj potrošnji u Hrvatskoj u 2018. godini** (preuzeto sa: <https://www.zzjzdnz.hr/hr/hr/kampanje/antibiotici-danas-lijece-sutra-mozda-nece/1350>)(8)

Prema navedenim podacima iz izvješća HALMED-a (5) vidljivo je koliko je velika i raširena potrošnja betalaktamskih antimikrobnih lijekova u Republici Hrvatskoj. Zavod za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije izvještava kako vanbolnička potrošnja antimikrobnih lijekova pokazuje silazni trend izuzev betalaktamskih penicilina koji pokazuju uzlazni trend od 2010. godine.(9)

Prema izvještaju (10) Interdisciplinarne sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) prve 3 pozicije u ambulantnoj potrošnji lijekova zauzimaju betalaktami (Slika 2.). U relativnom udjelu vanbolničke potrošnje lijekova, betalaktami zauzimaju vodeće prvo mjesto iznad 50% ukupne potrošnje, s predstavnicima u penicilinima i cefalosporinima (Slika 3.)

## 2. PREOSLJETLJIVOST NA BETALAKTAMSKE ANTIMIKROBNE LIJEKOVE

Alergija na lijek je štetna reakcija lijeka koja je rezultat stimulacije imunološkog sustava lijekovima. Lijekovi mogu potaknuti imunološki sustav na dva načina; prvi je da se lijek ponaša kao antigen i potakne jedan od mnogih klasičnih imunih odgovora, a drugi način je da dođe u direktnu interakciju s imunim receptorima i u nekim situacijama dovede do odgovora specifičnih stanica imunskog sustava. Većina lijekova su tvari male molekularne mase s jednostavnim kemijskim strukturama koje se ne raspoznaju lako od strane stanica imunološkog sustava te ne posjeduju mogućnost aktivacije T ili B stanica. Stoga je većina lijekova inaktivna u svom nativnom stanju i nisu imunogeni. Ipak, postoje situacije kada male molekule mogu postati imunogene. To se događa kada se kovalentno vežu za veće makromolekule, uobičajno proteine domaćina koji su u plazmi ili unutar stanice. Tada se lijek naziva hapten i novonastali kompleks se naziva hapten-nosač kompleks. Molekule poput albumina i integrina mogu postati nosači haptena. Takvi kompleksi su imunogeni i puno reaktivniji za B stanice imunološkog sustava (putem reakcije protutijela), ali i za T-stanični odgovor. Betalaktamski penicilini su jedna od rijetkih skupina lijekova koji djeluju kao hapteni direktno na proteine domaćina. Betalaktami svojom nativnom strukturom nisu imunogeni, ali se betalaktamski prsten brzo razdvoji kada je penicilin unesen u organizam i stavljen u fiziološko stanje domaćina. Otvoreni prsten tada lako reagira sa lizinskim nastavcima proteina te se formira poseban kompleks hapten-nosač, koji je jedanko sposoban stimulirati T-stanični odgovor, kao i reakciju protutijelima putem B-stanica. Reakcijom kompleksa hapten-nosača s B-stanicama i T- pomagačkim stanicama nastaju specifična IgE protutijela koja se vežu za mastocite i bazofile, a taj se proces naziva senzibilizacija. Formiranje tih specifičnih protutijela na lijek stavlja osobu pod rizik za IgE-posredovanu reakciju, ali za njen nastanak potrebni su i drugi faktori, koji nisu poznati. Ukoliko ponovnim unošenjem penicilina u organizam dolazi do reakcije kompleksa hapten-nosača i stvorenih IgE molekula specifičnih za lijek na bazofilima i mastocitima, dolazi do neposredne reakcije preosjetljivosti. Većina neposrednih reakcija na penicilin i druge betalaktamske antimikrobne lijekove proizlazi iz ovog mehanizma. (11,12)

## 2.1 VRSTE PREOSJETLJIVOSTI NA BETALAKTAMSKE ANTIMIKROBNE LIJEKOVE

WAO je dala preporuke za kategoriziranje imunoloških reakcija lijekova bazirano na vremenu pojave simptoma. Takav sustav karakterizira dvije vrste reakcije: neposredne i odgođene. Ovaj je pristup namijenjen razlikovanju IgE posredovanih reakcija od ostalih vrsta reakcija, jer one reakcije koje su IgE posredovane nose najveći rizik za životno ugrožavajuću anafilaksu ukoliko je pacijent ponovo izložen lijeku.(11)

### 2.1.1. NEPOSREDNE REAKCIJE NA BETALAKTAMSKE LIJEKOVE

Neposredne reakcije na penicilin uobičajno počinju unutar jednog sata od zadnje uzete doze, a mogu započeti i unutar nekoliko minuta. Neke neposredne reakcije započinju i nakon jednog sata od uzimanja penicilina, no većina neposrednih reakcija je pokrivena definicijom da započinju unutar jednog sata. Nakon što se razvila senzibilizacija, početni simptomi mogu se pojaviti tek zadnjih dana terapije, unutar jednog sata od zadnje uzete doze i dalje se pogoršavati s daljnjim uzimanjem.(11)

Većina neposrednih reakcija, nastalih unutar jednog sata, su posredovane IgE imunoglobulinima. Pacijenti se obično prezentiraju sljedećim simptomima i znakovima:

- Svrbež (*Slika 4.*)
- Crvenilo kože
- Urtikarija (uzdignuti crveni plakovi koji nestaju unutar nekoliko sati, *Slika 4.*)
- Angioedem (*Slika 4.*)
- Bronhospazam (otežano disanje, suhi kašalj, ekspiratorni fenomeni, pritisak u prsima)
- Edem larinksa (stezanje grla, promjena u kvaliteti glasa)
- Gastrointestinalni simptomi (grčevi, mučnina, povraćanje, proljev)
- Hipotenzija
- Anafilaktički šok



**Slika 4. Simptomi preosjetljivosti na betalaktame** (preuzeto sa: <https://haifo0.wordpress.com/2015/02/23/antibiotic-alternatives-for-penicillin-allergies/>)(13)

Iako IgE posredovane reakcije nisu rijetke kod pacijenata koji uzimaju penicilin, anafilaktična reakcija je rijetka (otprilike 0.001% za parenteralnu upotrebu i 0.0005% za per os). IgE posredovane reakcije na betalaktame su rjeđe nego što se opisivalo u prijašnjim istraživanjima, a prevalencija anafilaktične reakcije također je manja. Smatra se da promjena u načinu uzimanja betalaktama, kao i proizvodnja manje alergenijskih formulacija lijekova imaju utjecaj na promjenu epidemiologije IgE posredovanih reakcija na penicilin.(14)

#### 2.1.2 ODGOĐENE REAKCIJE NA BETALAKTAMSKE LIJEKOVE

Odgođene reakcije na betalaktamske lijekove uobičajno se pojavljuju nakon više od jedne doze lijeka i tipično nakon nekoliko dana terapije. Kožni makulopapulozni osip koji nastaje zbog amoksicilina počinje 7 do 10 dana nakon početka terapije te čak može započeti 1 do 3 dana nakon prestanka uzimanja terapije. Simptomi odgođenih reakcija ne smiju započeti unutar jednog sata od prve uzete doze. Različiti su mehanizmi koji dovode do odgođenih reakcija preosjetljivosti na betalaktame, ali ne uključuju poredovanje IgE protutijelom.(15)



Najčešće reakcije na betalaktame su odgođene kožne reakcije. One ne uključuju simptome sistemske bolesti, niti upućuju na zahvaćanje pojedinog organa, osim kože. Mehanizam kojim dolazi do tih reakcija posredovan je T-stanicama u koži. (14,15) Dva su tipa čestih odgođenih kožnih reakcija na betalaktame:

**1) Makulopapulozni kožni osipi (Slika 4.)** – najčešća reakcija na preosjetljivost betalaktamima. Nastali medikamentni egzantem sastoji se od eritematoznih makula ili papula. Pojedinačne lezije su relativno fiksirane na mjestu i ostaju nekoliko dana nakon što se razviju. Svrbež može biti prisutan. Betalaktami su jedni od najčešćih uzroka makulopapuloznih lezija, konkretnije amoksicilin koji je uključen u najviše zabilježenih slučajeva. (15,16) Početak osipa započinje unutar jednog do dva tjedna nakon početka terapije, a ponekad i ranije ukoliko je osoba već reagirala. Osip se povlači nakon što se betalaktam koji ga je skrivio makne iz terapije, a ponekad i prestaje spontano.

**2) Urtikarija s odgođenom pojavom (Slika 4.)** – drugi česti oblik kožne reakcije na betalaktame. Bitno je utvrditi da reakcija nije uključivala druge simptome IgE posredovane reakcije poput otežanog disanja, bronhospazma, kašlja, stezanja u grlu, promjena u boji glasa, povraćanja, promjene u mentalnog statusu i hipotenzije.

Betalaktami su prepoznati kao potencijalni okidači raznih rijetkih odgođenih reakcija, neke od kojih mogu biti ozbiljne, čak i životno ugrožavajuće. Ljudi koji dožive takve reakcije ne bi smjeli, osim u životno ugrožavajućim okolnostima, ponovo uzimati betalaktamske antimikrobne lijekove. Rijetke reakcije povezane s betalaktamima su:

**a.) DRESS/DIHS** – preosjetljivost na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, odnosno sindrom preosjetljivosti potaknut lijekom je sindrom koji uobičajno počinje dva do šest tjedana nakon uzimanja lijeka, što je puno duži period od drugih odgođenih reakcija. Rani simptomi uključuju povišenu temperaturu (38 do 40°), malaksalost, limfadenopatiju, edem lica i kožne osipe. Zahvaćenost jednog organa, poput jetre, bubrega ili pluća prisutna je kod otprilike 90% pacijenata. Mortalitet je 5-10%, a pacijenti se oporavljaju nakon nekoliko tjedana ili mjeseci od prestanka uzimanja betalaktama. (15)

**b.) Steven-Johnson sindrom i TEN** – nasreću rijetka manifestacija preosjetljivosti na amoksicilin i ampicilin, karakterizirana je akutnom erupcijom bula i ekfolijacijom kože i sluznica, febrilnošću i teškim općim stanjem. Pacijenti su obično uzimali lijek 1

do 4 tjedna prije pojave simptoma. Mortalitet je 10-30%, a preživjeli mogu imati dugoročne kožne, sluzničke, očne i plućne komplikacije.(15,16)



**Slika 5. Toksična epidermalna nekroliza** (preuzeto sa: <https://www.healthline.com/health/toxic-epidermal-necrolysis/>.) (17)

**c.) reakcije poput serumske bolesti-** prezentiraju se prstenatim edematoznim plakovima, povišenom temperaturom, slabošću, poliatralgijama ili poliartritisom koji se javlja 1 do 2 tjedna nakon prvog uzimanja lijeka. Amoksicilin i cefaclor su povezani s ovom vrstom reakcije. Kod pacijenata koji su ranije bili izloženi lijeku sindrom počinje ranije i bolest ima teži i akutniji početak. Kad se prestane s uzimanjem betalaktama koji je uzrokovao reakciju prestaju se formirati nove kožne lezije unutar 2 dana, a povišena temperatura i artralgie nestaju unutar nekoliko dana.(1,15)

**d.) vrućica („drug fever“)** – vrućica koja se javlja u vrijeme uzimanja lijeka i prestaje nakon prekidanja lijeka. Može biti praćena kožnim simptomima ili samostalno.(15)

**e.) citopenije uzrokovane betalaktamima** – trombocitopenija, hemolitička anemija, neutropenija i agranulocitoza su pripisane betalaktamima kao moguće nuspojave.(15)

## 2.2 IMUNOLOŠKI MEHANIZMI PREOSJETLJIVOSTI NA BETALAKTAME

Prema Gellu i Combsu postoje 4 vrste reakcije preosjetljivosti. Većina lijekova sposobna je potaknuti jedan tip preosjetljivosti, ali betalaktamski penicilin je prepoznat kao lijek koji je sposoban inducirati sva 4 tipa preosjetljivosti.

### 2.2.1 REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI TIP I

Reakcije preosjetljivosti tip I zahtijevaju prisutnost za lijek specifičnog imunoglobulina E. U početku ovog poglavlja bilo je govora o nastanku penicilinskih haptena, molekula koje imaju puno veću sposobnost reaktivnosti sa stanicama imunološkog sustava. Nastali kompleks haptena i nosača dolazi u interakciju s antigen-prezentirajućim stanicama. (18) Reakciju preosjetljivosti tipa I moguće je podijeliti u 2 faze:

1) faza senzibilizacije – asimptomatska faza formiranja specifičnog IgE imunoglobulina za betalaktame nakon 1. dodira s njima. Zahtijeva koordinirane mehanizme između T-pomagačkih limfocita i B-stanica. Krajnji produkt su IgE molekule koje cirkuliraju i dolaze na površinu mastocita i bazofila u cijelom organizmu.

2) efektorska faza – razvija se nakon što pojedinac, koji je već bio u dodiru s betalaktamskim antigenima, dođe u ponovni susret s njima. Betalaktam, najčešće penicilin, na svom nosaču dolazi u interakciju s IgE na površini mastocita i bazofila, što rezultira burnom aktivacijom i otpuštanjem cijelog niza vazoaktivnih medijatora. (19)

U ovu grupu reakcija spadaju simptomi i znakovi opisani u 2.1.1, nastali IgE posredovanim mehanizmom.

### 2.2.2 REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI TIP II

Ove reakcije su rijetke, a mehanizam djelovanja im je citotoksičnost posredovana protutijelima. Klinička manifestacija ovih reakcija preosjetljivosti zahtjeva prisutnost visokih titara za lijek specifičnih imunoglobulina, i to razreda G ili rjeđe M. Predisponirajući faktori za nastanak ovih antitijela nisu do kraja jasni, ali reakcije nastaju kod pojedinaca koji dugoročno uzimaju lijek, u višim dozama. Kod

betalaktama ove se reakcije prezentiraju kao hemolitička anemija i trombocitopenija.(19)

### 2.2.3 REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI TIP III

Reakcije preosjetljivosti tipa III ili preosjetljivost uzrokovana imunokompleksima je tip preosjetljivosti koji nastaje reakcijom topljivih antigena i protutijela. Betalaktami djeluju poput topljivih antigena koji vežu specifične IgG i formiraju male komplekse koji imaju sposobnost aktiviranja komplementa i taloženja u raznim tkivima, uključujući krvne žile, zglobove i bubrežne glomerule. Klinička manifestacija ove vrste preosjetljivosti kod betalaktama vidljiva je u reakcijama poput serumske bolesti i vaskulitisa. Vaskulitisi uzrokovani betalaktamima prezentiraju se palpabilnim purpurama ili petehijama, povišenom temperaturom, urtikarijama, artralgijskim, limfadenopatijom i povišenom sedimentacijom. Lezije obično zahvaćaju donje ekstremitete i često je uključen i neki od internih organa gastrointestinalnog sustava ili bubreg.(19,20)

### 2.2.4 REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI TIP IV

Ovaj tip reakcije nije posredovan protutijelima kao prethodne tri, već uključuje aktivaciju i ekspanziju T-stanica, što zahtijeva vrijeme te se prema tome naziva reakcija odgođene preosjetljivosti ili preosjetljivost ovisna o stanicama. Reakcije tip IV mogu uključivati druge stanice poput makrofaga, eozinofila i neutrofila. Tipično se javljaju od 24 sata pa do nekoliko dana od ekspozicije betalaktamu. Brzina pojave simptoma ovisi o tome koliko je lijek u mogućnosti stimulirati T-stanice, ukoliko je ta stimulacija jaka i brza, tako će se pojaviti i simptomi.

Reakcije koje uključuju T-stanice imaju najizraženije simptome u koži jer je ona nepresušan izvor T-stanica koje su u mogućnosti brzo reagirati ukoliko imunogena tvar prođe kroz barijeru kože ili difundira u kožu kroz cirkulaciju (19)

Kliničke manifestacije betalaktama koje uključuju reakciju preosjetljivosti tipa IV su makulopapulozni osipi odgođenih reakcija, „*drug fever*“, Stevens-Johnson sindrom i TEN, DiHS i DRESS. Ponekad su s ovim reakcijama vezani simptomi uz pojedinačni organ koji nije koža, ili su nalazi na koži toliko minorni da se previde. Kombinacija amokscilina s klavulanskom kiselinom te flukloksacilin dovodi u nekim slučajevima do kolestatskog hepatitisa (19,24)

## 2.2.5 POSEBNI SLUČAJEVI VEZANI UZ BETALAKTAME

Akutna infekcija Epstein-Barr virusom silno povisuje rizik od senzibilizacije na aminopeniciline (ampicilin i amoksicilin), koja se javi u obliku genaraliziranog makulopapuloznog osipa kod 70-100% oboljelih ako u akutnoj fazi dobiju lijek.(18) Iako mehanizam ove reakcije nije poznat, smatra se da virusna infekcija mijenja imunosti status domaćina. U ovakvim slučajevima betalaktami se mogu koristiti sigurno nakon što prođe virusna infekcija.(24) Povećana frekvencija reakcija preosjetljivosti na razne antimikrobne lijekove, uključujući amoksicilin, nađena je kod pacijenata s HIV infekcijom (24) Penicilamin se povezuje s posebnom vrstom reakcije preosjetljivosti koja se svrstava u skupinu autoimunih bolesti uzrokovanih lijekovima, uzrokujući stanje slično pemfigusu.(19) Kod otprilike 30% pacijenata s cističnom fibrozom razvije se neki oblik preosjetljivosti na jedan ili više antimikrobnih lijekova. Piperacilin, ceftazidim i tikarcilin su prepoznati kao antibiotici koji uzrokuju najviše reakcija, a parenteralna upotreba povezana je s višim rizikom nastanka reakcije od oralnog unosa. Ponavljani unos antimikrobnih lijekova i preosjetljivi imuni sustav se pretpostavljaju da su u podlozi više prevalencije alergijskih reakcija na betalaktame kod bolesnika s ovom bolešću.(24)

## 2.3. POSLJEDICE ALERGIJE NA BETALAKTAMSKE ANTIMIKROBNE LIJEKOVE

Alergija na betalaktamske peniciline je najčešća prijavljena alergija od svih lijekova. Otprilike 10% svih pacijenata i 15% hospitaliziranih pacijenta prijavljuje neku vrstu preosjetljivosti na betalaktamske peniciline. Za većinu pacijenata koji imaju anamnezu alergije na betalaktame, nakon provedenog testiranja ispostavlja se da nema preosjetljivosti. Razlozi koji vode do toga su brojni. Jedna od mogućnosti je da se reakcija kojoj je u podlozi bila intolerancija betalaktama (neimunološke prirode), virusna bolest ili interakcije bolesti i betalaktama, bila pripisana pravoj alergijskoj reakciji. Druga mogućnost je da čak i ako je prvotna reakcija bila prava imunološka reakcija, postoji šansa da se neće ponoviti s ponovnim unosom betalaktama. IgE poredovane reakcije se mogu utišati tokom vremena.(11,14,21) Otprilike 80% pacijenata koji su pozitivni na penicilinski kožni test i 60% pacijenata koji su pozitivni na cefalosporinski kožni test, prestanu biti osjetljivi u periodu od 5, odnosno 10

godina, mjereno kožnim testovima. Unatoč činjenici da lažna anamneza alergija na lijekove nosi sa sobom puno negativnih posljedica na pacijente, zdravstveni sustav i društvo, samo se nešto manje od 1% prijavljenih alergija šalje na evaluaciju alergološkim metodama(14)

Precizna procjena i dokumentiranje alergija na lijekove glavni su način kako se pacijenta može zaštititi od primanja lijekova na koje je alergičan. Pacijenti s dokumentiranom alergijom na penicilin primaju antimikrobne lijekove šireg spektra koji imaju smanjenu efikasnost za konkretnu indikaciju ili veći broj nuspojava poput klindamicina, vankomicina, gentamicina i florokinolona. Kanadski pacijenti s anamnezom preosjetljivosti na betalaktame imali su 3 puta veću šansu za nepoželjni događaj poput produljenog boravka u bolnici, infekcija *Clostridium difficile*, povećanje broja prijema na jedinice intenzivne skrbi, povećanje ponovnih prijema u bolnicu te povećanog mortaliteta u usporedbi s ljudima bez dokumentirane betalaktamske alergije. (14,21)

Uz posljedice na zdravlje pacijenata, brojna istraživanja su pokazala veliku financijsku štetu uzrokovanu anamnezom alergije na betalaktamske lijekove (21). King i suradnici su izračunali da bi se moglo uštedjeti prosječnih 297\$ po pacijentu kada bi se mogli prebaciti s nebetalaktamskih antimikrobnih lijekova na betalaktame.(22) Macy i Contreras su izvjestili kako penicilin alergični pacijenti ostali 0.59 dana dulje u bolnici od kontrolnih pacijenata, što rezultira u dodatnom trošku od 64.6 milijuna dolara. Autori navode kako su ti pacijenti imali 23% više infekcija *Clostridium difficile*, 30% više VRE infekcija i 14% više MRSA infekcija.(23)

### 3. PRISTUP PACIJENTU S ALERGIJOM NA BETALAKTAMSKE ANTIMIKROBNE LIJEKOVE

Prvi korak u identifikaciji preosjetljivosti na betalaktamske lijekove je uzimanje detaljne anamneze. Podaci dobiveni iz anamneze trebaju odgovoriti na nekoliko ključnih pitanja koji će pomoći u otkrivanju prirode reakcije koja je nastupila.

1) Odrediti da li je opisana reakcija ima imunološke mehanizme u pozadini- izolirana mučnina, proljev ili gljivični vaginitis nisu alergijske reakcije nego nuspojave antimikrobnih lijekova. Neki pacijenti izbjegavaju uzimanje penicilina na temelju obiteljske anamneze u kojoj je netko imao reakciju na peniclin. Takvi bolesnici smiju uzimati betalaktame jer alergija na njih nije nasljedno svojstvo.(11,25)

2) Odrediti simptome uključene u reakciju preosjetljivosti – pojava izdignutih, crvenih lezija koje svrbe i traju manje od 24h (urtikarija); oteknuće usta, očiju, usana ili jezika (angioedem); skidanje epidermisa kože s prisutnim čirevima i općin simptomima (Stevens-Johnson sindrom ili TEN); respiratorne i hemodinamske promjene (anafilaksa); bolovi u zglobovima (serumska bolest); zahvaćenost pojedinih organa poput pluća, bubrega ili jetre (DRESS/DiHS).(25)

3) Vrijeme nastanka reakcije nakon uzimanja betalaktama – početak nakon nekoliko minuta, sati ili dana može pomoći u razlučivanju koji je tip reakcije nastupio. Brz i nagli početak nakon prve doze upućuje na neposredne reakcije, dok je reakcija koja nastaje nakon nekoliko dana ili tjedana odgođenog tipa.(25)

4) Prije koliko vremena se reakcija dogodila – vrijeme proteklo od zadnje reakcije je važno zbog toga što betalaktamska specifična protutijela nestaju tokom vremena stoga pacijenti s nedavnim reakcijama su vjerojatniji da će reagirati od onih kojima je prošlo dugo vremena od reakcije. Otprilike 50% pacijenata s IgE posredovanom preosjetljivosti na betalaktame gubi senzibiliziranost nakon 5 godina, dok nakon 10 godina čak njih 80 %.(11)

5) Terapija reakcije – da li je postojala potreba za davanjem adrenalina koja bi upućivala na anafilaktičnu reakciju kao i potreba za hitnom medicinskom pomoći i hospitalizacijom.

Nakon što je uzeta detaljna anamneza i pregledana medicinska dokumentacija te su dobiveni odgovori na ova pitanja, moguće je pacijente podijeliti u nekoliko kategorija.

1) Reakcije koje nisu alergične prirode – već prije spomenuti, izolirani proljev i povraćanje te gljivični vaginitis nisu reakcije alergijske prirode nego dobro poznate nuspojave betalaktama. Pacijentima treba objasniti da to nije alergijska reakcija te im treba maknuti etiketu alergije na betalaktame što je prije moguće. Oni pacijenti koji dožive nealergijske reakcije na betalaktame mogu ih primati u budućnosti no trebalo bi paziti da se izbjegava specifični agens koji je uzrokovao prije nastalu nuspojavu i štetni efekt lijeka.(25)

2) Odgođene reakcije na betalaktame s potencijalno ozbiljnim posljedicama – pacijenti mogu opisati reakcije na betalaktame koje su nastale nakon dana ili tjedana uzimanja terapije. Ozbiljni oblici odgođenih reakcija uključuju Stevens-Johnson sindrom i TEN, DRESS/DiHS, reakcije poput serumske bolesti, citopenije uzrokovane lijekovima, ozljede organa uzrokovane lijekovima (bubreg, jetra). Ove reakcije se dijagnosticiraju pojedinostima iz uzete anamneze i medicinske dokumentacije, te po potrebi laboratorijskim testovima ili biopsijom kože. Za pacijente koji su imali neku od ovih reakcija na peniciline, sva buduća upotreba te skupine antimikrobnih lijekova treba se izbjegavati. Ponovnim njihovim uzimanjem može doći do iste reakcije koja može biti bržeg tijeka nego prošla. Kožno testiranje se ne koristi u dijagnostici ovih reakcija i ne postoje testovi koji ih mogu potvrditi retrospektivno. Ukoliko postoji hitna potreba za uzimanjem srodnih skupina lijekova poput cefalosporina i karbapenema kod pacijenta s alergijom na peniciline koje su se prezentirale odgođeno s potencijalno ozbiljnim posljedicama, potrebna je klinička procjena prednosti i nedostataka te evaluacija alergologa. Solensky R. navodi kako je u svojoj kliničkoj praksi proveo nekolicinu provokacijskih testova s cefalosporinima kod pacijenata koji su imali reakciju sličnu serumskoj bolesti na amoksicilin te su bili tolerirani. Isti autor navodi 5 pacijenta sa Stevens-Johnson sindromom u anamnezi koji su bili podvrgnuti provokacijskom testu s cefalosporinima i koje su tolerirali.(15,25) Postoji izvještaj koji uključuje 3 pacijenta s akutnim intersticijskim nefritisom i 1 pacijent s reakcijom sličnom serumskom bolesti kao reakcija na nafcilin koji su tolerirali cefazolin.(26)

3) Blage reakcije (bez znakova neposrednih reakcija) – većina tih reakcija uključuje blage kožne reakcije, poput makulo-papuloznih osipa, s ili bez svrbeža, te manjak drugih obilježja IgE-posredovane reakcije poput urtikarije, angioedema,



brohospazma, hipotenzije i sl. Drugi simptomi poput kihanja ili izoliranog svrbeža očiju ili nosa mogu biti zabilježeni. S obzirom da postoji mogućnost da je uzeta anamneza kriva ili nepotpuna, ovoj vrsti reakcija treba pristupiti s oprezom. Križna reaktivnost između penicilina i cefalosporina je mala, a između penicilina i karbapenema još manja. Dobro dizajnirane studije procjenjuju da 99% pacijenata koji prijavljuju alergiju na penicilin mogu tolerirati cefalosporine. Ukoliko kožno testiranje nije izvodljivo, a pacijenti imaju potrebu za antimikrobnim lijekom prema medicinskoj indikaciji moguće je dati penicilin ili cefalosporin prve ili druge generacije koristeći test provokacije. Ako se test doza tolerira bez simptoma to je dokaz da pacijent nema reakciju preosjetljivosti na dani antimikrobni lijek. Cefalosporine treće i četvrte generacije, karbapeneme i aztreonam ti pacijenti mogu primiti normalno. Ukoliko je kožno testiranje moguće, konzultacija s alergologom i primjena testa je poželjna jer se na taj način utvrđuje sa sigurnošću da li pacijent reagira neposrednim reakcijama. Većina testiranja je negativna te to omogućuje i olakšava uzimanje svih betalaktamskih antimikrobnih lijekova u budućnosti (25)

4) Reakcije s znakovima neposredne preosjetljivosti – uključuju simptome poput crvenila, svrbeža, urtikarije, angioedema, bronhospazma, edema larinksa, hipotenzije. Ove se reakcije tipično događaju unutar nekoliko minuta do jednog sata od inicijalnog uzimanja lijeka. Prije započinju kod parenteralnog davanja u odnosu na oralni unos. Najčešći su opisi poput „nisam mogao/la disati“, „netekao/la sam“ ili „umalo sam umro/la“. Pacijenti koji prijavljuju teže i vremenski bliže reakcije su u većoj opasnosti od ponovnog reagiranja od onih koji prijavljuju umjerenije i vremenski dalje reakcije. Izvođenje kožnog testa i konzultacija s alergologom je poželjna jer se tada može sa sigurnošću utvrditi postoji li kod pacijenta reakcija na penicilin ili betalaktame, što može olakšati upotrebu antimikrobnih lijekova u budućnosti. To je potrebno u slučajevima kada je indicirana upotreba penicilina ili cefalosporina prve i druge generacije te je odabir tih antimikrobnih lijekova bolji u odnosu na alternativne antimikrobne lijekove. U tom slučaju moguće je i pretpostaviti da je pacijent alergičan te provesti empirijsku desenzitizaciju da bude u mogućnosti primiti penicilin. Cefalosporine prve generacije moguće je na taj način uvesti i provokacijskim testovima. Ukoliko kožno testiranje nije moguće, kao niti konzultacija s alergologom, tada treba odluku donijeti u skladu s dostupnim kliničkim podacima. Iako istraživanja tvrde da je križna reaktivnost na cefalosporine pacijenta kod kojih je kožnim testom

potvrđena penicilniska alergija tek 2-3%, bitno je uzeti u obzir i činjenicu da je dolazilo do „*selection biasa*“ u odabiru pacijenta u tim istraživanjima, koja su isključivala pacijente s najtežim posljedicama. Stoga je ovim pacijentima u slučaju medicinske indikacije moguće dati samo cefalosporine treće i četvrte generacije, s obzirom da se oni smatraju manje križno reaktivnim s penicilinima od cefalosporina prijašnjih generacija te aztreonam koji se smatra da nema križnu reaktivnost s penicilinima.(25)

5) Pacijenti s nejasnom reakcijom – neki pacijenti s reakcijama na lijekove u prošlosti ne mogu se prisjetiti dovoljno detalja da bi se moglo zaključiti o prirodi kožnih lezija. Bitno je utvrditi da pri njihovoj pojavi nije došlo do stvaranja mjehura na koži, te da se slojevi kože nisu počeli ljuštiti, što su detalji kojih se pacijenti obično sjećaju. Reakcije u ovoj kategoriji nose određeni rizik za pojavu budućih neposrednih reakcija, a taj je rizik manji ako su simptomi bili ograničeni na kožu te ako se reakcija dogodila prije više od 10 godina.

## 4. KRIŽNA REAKTIVNOST BETALAKTAMSKIH SPOJEVA

Spektar reakcija preosjetljivosti na betalaktame vrlo je širok. Proteže se od blažih odgođenih reakcija makulo-papuloznih osipa, rijetkih i opasnih sistemskih odgođenih reakcija poput Stevens-Johnson sindroma i TEN-a te životno ugrožavajućih IgE posredovanih reakcija koje mogu uzrokovati anafilaktični šok. Kod grupe pacijenata koji su imali IgE posredovanu reakciju na peniciline potvrđenu kožnim testiranjem, dostupne studije ukazuju da će ih 97% tolerirati cefalosporine i 99% karbapeneme. Unatoč tome, betalaktami su glavni uzrok anafilaksije uzrokovane lijekovima.(27)

**Sindrom multiple antibiotske alergije** je termin koji se koristi za pojedince koji razviju alergijske reakcije neposrednog i odgođenog tipa na 2 ili više križno nereaktivnih antimikrobnih lijekova. Pojedinci s ovim sindromom imaju veću sklonost reagiranju na lijekove općenito zbog razloga koji još nisu do kraja poznati. U istraživanjima pacijenata s alergijama na strukturno povezane antimikrobne lijekove ovaj sindrom može biti čimbenik zabune (*confounding factor*) koji može precijeniti veličinu križne reaktivnosti.(27) U studiji (Macy & Burchette 2002.) koja je uključivala pacijente s dokumentiranom alergijom na peniciline, rizik za događaj alergijskog tipa nije bio povišen samo za cefalosporine nego i za strukturno nepovezane sulfonamide.(28) Druga studija (Apter et al. 2006) je evaluirala incidenciju alergijskih reakcija na antimikrobne lijekove kod pacijenata koji su prošli kožno testiranje za peniciline. Kod pacijenata s pozitivnom kožnom reakcijom, alergijske su se reakcije na prvu terapiju antibioticima nakon testiranja pojavljivale češće s nebetalaktamskim antibioticima nego cefalosporinima.(29)

### 4.1 ANTIGENSKE KOMPONENTNE PENICILINA

Alergenski epitopi mogu dolaziti iz strukture betalaktamskog prstena i njegove blizine, što se pronalazi u penicilinima, ali i cefalosporinima, karbapenemima i monobaktamima.(27) Nakon što je unesen u organizam, betalaktamski prsten brzo se razgradi u fiziološkim uvjetima, haptinizirajući s proteinima domaćina. Jedan takav kompleks, nazvan PPL (peniciloil-poli-lizin) najčešći je uzročni haptent jer se većina penicilina veže za lizinske ostatke u proteinima. Nazvan je i *major*

determinantom. Niz drugih haptenskih inačica poput benzilpeniciloila, benzilpeniciloata te sam benzilpenicilin čine takozvanu *minor* determinantu i na njih reagira samo 10% alergičnih pacijenta.(11,18)

Osim osnovne strukture betalaktamskog prstena kao antigen mogu poslužiti i R-grupe bočnih lanaca aminopenicilina. Takvi pojedinci razvijaju neposredne reakcije na amoksisilin ili ampiclin ali su u mogućnosti tolerirati peniciline te su selektivno alergični na aminopeniciline. Opisani su pacijenti koji imaju pozitivan kožni test na aminopeniciline, ali negativan kožni test na reagencije penicilina G, što se pripisuje senzibilizaciji na R-grupe bočnih lanaca amoksicilina. Pojedini cefalosporini dijele navede R-grupe. Amoksisilin ima bočne lance koji su identični cefadroksilu, cefprozilu i cefatrizinu. Amoksisilin i cefaklor, cefaleksin, cefradin dijele svoje bočne lance.(27)

## 4.2 KRIŽNA REAKTIVNOST CEFALOSPORINA

Katzung & Masters navode kako je učestalost križne reakcije između penicilina i cefalosporina između 5 i 10%.(1) Mardešić i sur. navode kako u slučaju alergije na penicilin ili aminopenicilin križna preosjetljivost s cefalosporinima iznosi između 10 i 40% te je ona veća što je niža generacija cefalosporina u pitanju.(18) Blumenthal i Solensky u svom članku (27) analiziraju studije koje su se tokom godina bavile proćavanjem križne reaktivnosti betalaktama. Smatraju da određeni broj studija sadrži limite koji dovode do precijenjivanja križne reaktivnosti. To su:

- Cefalosporini stvoreni prije 1980-tih su često bili kontaminirani tragovima penicilina
- Studije in vitro i kožnih testiranja s penicilinom i cefalosporinima pokazale su veći stupanj imunološke križne reaktivnosti iako se to ne mora nužno prevesti u klinički manifestiranu križnu reaktivnost
- Većina studija nije pružila informacije o detaljima i težini reakcija na cefalosporine
- Većina provokacijskih testova s cefalosporinima u dostupnim studijama je izvedena bez kontrola ili dvostruko slijepog dizajna

Autori (27) također navode faktore koji mogu dovesti do smanjenja u procijeni križne reaktivnosti. To su već spomenuti „selection bias“ u retrospektivnim studijama koji

izlazi iz činjenice da su kliničari pacijente koji su imali reakcije koja je nalikovala anafilaktičkom šoku češće liječili nebetalaktamskim antibioticima. Kao drugi faktor koji može dovesti do umanjenja veličine križne preosjetljivosti je navedena činjenica da veliki broj pacijenata u studijama nije bio alergičan na penicilin u vrijeme kad su tretirani cefalosporinima pošto su velike studije pokazale kako više od 90% svih pacijenata koji navode alergijsku reakciju na penicilin imaju negativan rezultat na kožnom testiranju.

Za utvrđivanje činjenice da li pacijent s zabilježenom neposrednom alergijom na peniciline može sigurno primiti cefalosporin, preporučuje se kožno testiranje na peniciline. Većina pacijenata imat će negativne rezultate što će znatno olakšati buduću upotrebu penicilina i drugih betalaktama.(27)

Ukoliko je rezultat kožnog testa negativan tada pacijent nije u znatnom riziku za neposrednu reakciju na betalaktame. Izostanak neposredne reakcije treba se potvrditi davanjem jedne doze penicilina prikladne za dob na koju je pacijent prije reagirao, nakon čega slijedi 2 sata opservacije. Ovaj korak je potreban jer negativna prediktivna vrijednost penicilinskog kožnog testa nije 100%, iznosi 98%. (27)

Kod pozitivnog kožnog testa postoji velika vjerojatnost da je pacijent alergičan na penicilin, a 2 do 3% tih pacijenata će reagirati i na cefalosporine. Ta je vrijednost dobivena iz studija u kojima su pacijenti testirani cijelim panelom penicilinskih reagensa, PPL-om i minornom determinantom i tada podvrgnuti provokacijskom testu s cefalosporinima za ukupni rezultat reaktivnosti od 3.4%. Ukoliko se rezultati limitiraju na studije nakon 1980. godine, postotak reaktivnosti se smanjuje na 2%. Daljnje su mogućnosti izvođenje kožnog testa s indiciranim cefalosporinima prve ili druge generacije čiji će rezultati odrediti nastavak terapije. Moguće je izvesti i test provokacije s cefalosporinima koji je potreban samo prvi put kad se daje cefalosporin nakon kožnog testiranja. Ako provokacijski test prođe bez simptoma, pacijent je bez alergijske preosjetljivosti na cefalosporine i može ih normalno koristiti u budućnosti. Cefalosporine je moguće uvesti i pomoću empirijske desenzitizacije. To je najsigurniji pristup i obično je sačuvan za pacijente čije su prošle reakcije na penicilin bile teške ili pacijenti koji imaju komorbiditete ili akutne bolesti koje ga čine manje sposobnim da preživi anafilaktičnu reakciju. (27)

Pacijenti s alergijom na amoksisilin ili ampicilin mogu imati oblik alergije gdje su razvijena IgE protutijena specifična na R-grupe bočnih lanaca te je tada mogućnost reakcije na cefalosporine s identičnim bočnim lancima puno veća. Selektivna alergija na aminopeniciline može se potvrditi sa sigurnošću pomoću kožnog testiranja koji bi dao negativan rezultat na PPL, a pozitivan na reagense aminopenicilina. Drugi način potvrde bio bi provokacijski test aminopenicilina nakon što je kožni test s benzilpenicilinom bio negativan. Pacijenti s potvrđenom selektivnom alergijom na amoksisilin ili ampicilin bi trebali izbjegavati cefalosporine s podjednakim R-grupama bočnih lanaca ili ih primiti putem desenzitizacije.(27)

### **4.3 KRIŽNA REAKTIVNOST KARBAPENEMA**

Karbapenemi dijele zajednički betalaktamski prsten s penicilinima i stoga imaju potencijal za alergijsku križnu reaktivnost. Unatoč tome, prikupljeni podaci govore da će manje od 1% penicilin alergičnih pacijenata reagirati na karbapeneme.(27)

Sistematski pregled literature iz 2014. godine je utvrdio kako među 854 pacijenata s reakcijom na penicilin u prošlosti, uključujući dokazane, one na koje se sumnja i IgE poredovane, 4.3 % imalo je neki tip preosjetljivosti na karbapeneme. Od 295 pacijenata koji su bili pozitivni na kožni penicilinski test, samo je jedna osoba (0.3%) imala reakciju na karbapenem koja je moguće IgE posredovana.(30)

U studiji od 212 pacijenata, među kojima je bio relativno visok postotak anafilaktične reakcije, alergija na penicilin je potvrđena anamnezom i pozitivnim kožnim testiranjem i svi su pacijenti nakon toga trestirani imipenemom, meropenemom i ertapenemom. Niti jedan pacijent nije imao pozitivnu kožnu reakciju na karbapeneme. Od 212 pacijenata, 211 ih je pristalo na provokacijski test sa svim navedenim karbapenemima i svi su pacijenti tolerirali navedene lijekove.(31)

Na temelju navedenih podataka, algoritam primanja karbapenema kod pacijenata koji imaju alergiju na penicilin, sličan je onom kod cefalosporina. Ukoliko je kožni test na peniciline izvodljiv i negativan, pacijent može sigurno primiti karbapeneme. Ako je kožni test na peniciline pozitivan, pacijentova šansa da reagira s karbapenemima je manja od 1% te se tada karbapenemi mogu administrirati davanjem test doza. Nakon penicilniskog kožnog testa moguće je provesti i karbapenemski kožni test koji bi

dodatno potvrdio ili isključio alergiju na karbapeneme. Ukoliko kožni test nije opcija, tada se karbapenemi mogu dati normalno ako je pacijentova reakcija bila blaga ili davno u prošlosti, ili u slučaju jače reakcije mogu se aplicirati putem provokacijskog testa.

#### **4.4 KRIŽNA REAKTIVNOST MONOBAKTAMA**

Aztreonam je jedini klinički dostupan monobaktam koji sadrži monociklički betalaktamski prsten. In vitro testovi i kožna testiranja nisu pokazala križnu reaktivnost između penicilina i aztreonama, kao ni provokacijski testovi aztreonamom kod pacijenata koji su pozitivni na penicilin kožni test. Stoga pacijenti s anamnezom penicilinskih alergija mogu sigurno uzimati aztreonam (27)

## 5. PENICILINSKI KOŽNI TEST

Penicilinski kožni test je alat korišten u detekciji alergije na peniciline. Kožno testiranje je biološki test koji se provodi na koži prilikom kojeg se detektira prisutnost IgE protutijela specifičnih za određeni antigen na mastocitima pacijenta. Prilikom testiranja alergen dođe u kontakt s kožom pacijenta te s kožnim mastocitima. Vezanje alergena se događa ako su pacijentovi mastociti obloženi s IgE protutijelima koja detektiraju taj specifični antigen. Ako su i alergen i IgE protutijela prisutna u dovoljnim količinama, tada se stanice mogu aktivirati. Ta aktivacija dovodi do pozitivnog kožnog testa što se vidi snažnog reakcijom unutar 15 do 20 minuta od unošenja alergena. Pacijenti koji imaju detektibilna IgE protutijela specifična na penicilin su senzibilizirani na penicilin i pod povećanim su rizikom za neposrednu reakciju na taj lijek.(32)

Ciljana kožna testiranja pacijenata s anamnezom alergija na penicilin otkriva činjenicu da ih većina ima negativan prick i intradermalni test te toleriraju provokacijski test. To potvrđuje da trenutno nemaju penicilinsku alergiju što može značiti ili da nikad nisu bili alergični, ili su izgubili senzibiliziranost tokom vremena. (32) Vraćanje betalaktama kao terapijsku opciju jednog pacijenta nosi puno benefita, što je detaljnije objašnjeno u poglavlju 2.3.

### 5.1 INDIKACIJE

Penicilinsko kožno testiranje treba izvoditi samo posebno izučeno osoblje, obično specijalist alergolog, s obzirom da uključuje namjerno izlaganje pacijenata potencijalno štetnoj supstanci koja može izazvati određene reakcije.

Ovaj oblik testiranja na neposredne penicilinske alergije i srodne lijekove je najbrži, najsigurniji i najisplativiji način za njihovo dokazivanje. Kožno testiranje je najbolja metoda detekcije onih pacijenata koji su pod povišenim rizikom za nastanak anafilakse inducirane betalaktamima jer su puno osjetljiviji nego in vitro testovi. Test je koristan i kod pacijenata koji imaju nejasnu anamnezu reakcije na betalaktame, poput izolirane urtikarije i angioedema ili nespecifičnog osipa jer ima sposobnost isključenja neposrednih reakcija. Kožni test nema vrijednost u dijagnozi Stevens-



Johnson sindroma, TEN-a i drugih sistemnih odgođenih reakcija poput intersticijskog nefritisa i citopenija.(32)

Idealno vrijeme za izvođenje kožnog testa je kad je pacijent u dobrom stanju i nema hitne potrebe za antibiotskom terapijom. Indikacije za kožno penicilinsko testiranje se mijenjaju te se pojavio trend testiranja pacijenata koji imaju alternativu betalaktamskim lijekovima u svojoj terapiji, ali zbog brojnih pozitivnih strana korištenja betalaktama, a ne drugih antimikrobnih lijekova širokog spektra, kožno testiranje nije rezervirano samo za one kojima su betalaktami jedini terapijski izbor.(32)

## **5.2 SIGURNOST TESTA I KONTRAINDIKACIJE**

Kožni test proveden po proceduri rijetko vodi do sistemnih reakcija, iako sva alergološka testiranja trebaju biti obavljena na mjestu koje je spremno liječiti posljedice alergijskih reakcija, uključujući anafilaktični šok. Sistemne reakcije češće su kod intradermalnog testa jer je više alergena unešeno u kožu, ali fatalne posljedice u odgovoru na test nisu zabilježene otkad je moderan test u upotrebi. Test se može koristiti kod trudnica, iako je sačuvan za situacije u kojima je penicilin apsolutno neophodan, poput liječenja sifilisa. Kožno testiranje moguće je izvesti sigurno i kod kritično bolesnih pacijenata te imunokomprimitiranih pacijenata s malignitetom. Terapija antihistaminicima mora biti zaustavljena nekoliko dana prije testiranja, ali kortikosteroidi i većina drugih imunosupresiva ne ometa rezultate kožnog testiranja. Bitno je na početku ustvrditi da je pacijentova koža reaktivna na pozitivnu histaminsku kontrolu jer se pokazalo da pacijenti u JIL-u imaju veću šansu nereagiranja na histamin. Mehanizam nije u potpunosti jasan.(32)

Kontraindikacije za penicilinsko kožno testiranje slične su onima kod drugih formi kožnih testiranja te uključuju određene kožne bolesti (kronična urtikarija, dermatografizam) u kojima je koža preraaktivna i može dati lažno pozitivne rezultate; nemogućnost privremenog prekida uzimanja lijekova koji mogu ometi provođenje testiranja ili liječenje anafilakse ukoliko dođe do nje kao posljedica testiranja; teške sistemske reakcije poput TEN-a u kojima izlaganje čak i najmanjim količinama lijeka može dovesti do povratka simptoma.(32)

### 5.3 IZVOĐENJE KOŽNOG TESTA

Rezultati kožnog testa su poznati u roku od jednog sata uz minimalnu neugodnost pacijenta. Moguće ga je provesti i kod odraslih i kod djece. Standardna procedura uključuje dva koraka. Prvi je epikutani prick test te ukoliko je on negativan slijedi intradermalno testiranje.(32)

#### 5.3.1 PRIPREMA PACIJENTA

Kožno testiranje na penicilin ne bi se trebalo izvoditi u tjednima nakon anafilaktnog šoka jer takva vrsta alergične reakcije dovodi do masovne aktivacije mastocita koji mogu biti reaktivni dulji vremenski period. Običaj je pričekati barem 4 tjedna nakon anafilaktnične reakcije prije nego se provodi kožno testiranje. Nakon proučavanja koje lijekove pacijent uzima trebalo bi, ukoliko je moguće, privremeno ukinuti one koje mogu omesti rezultate testa, poput antihistaminika. Također, bilo koji lijekovi koji mogu omesti liječenje anafilakse trebaju se privremeno isključiti iz terapije (poput beta-blokatora, ACE-inhibitora i sl.).(32)

#### 5.3.2 REAGENSI U KOŽNOM TESTIRANJU

Kao što je već rečeno, većina alergija na peniciline ne potječe od same izvorne molekule penicilina, već nastaju protutijela na degradacijske produkte penicilina koji se kovalentno vežu za proteine. Stoga kožno testiranje sa otopinom lijeka koji se daje nije dovoljna da se identificira alergen kod većine pacijenata. Intradermalni kožni test uključuje stvaranje 2 do 3mm velikog mjehurića u kožu sa svakom od test otopina.(32) One se mogu aplicirati jednostruko ili dvostruko, iako je preporuka da se svaka otopina testira dvostruko s obzirom na veliku studiju u kojoj je 7% dvostrukih testova bilo proturječno.(33) U penicilinskom kožnom testu mogu se koristiti sljedeći reagensi:

a) Kontrole – histamin kao pozitivna kontrola (kao histamin diklorid) i negativna kontrola za provjeru normalne reakcije pacijentove kože, najčešće fiziološka otopina s glukozom.(32)

b) Major determinanta – većina penicilinskih antigena nastaje raspadanjem peniciloil determinante nakon unosa lijeka. Nakon što se spoji s polilizinom, nastaje multivalentni reagens za kožni test zvan PPL. On je važan za pouzdano kožno

testiranje jer do 75% ljudi reagira samo na PPL kad je rezultat testa pozitivan. Stoga kožno testiranje bez PPL-a nije valjan.(32) Postotak pacijenata koji reagiraju samo na PPL čini se da je niži u europskim populacijama u usporedbi s Sjevernom Amerikom. Jedno moguće objašnjenje je veća prevalencija onih pacijenata koji su selektivno alergični samo na aminopeniciline u Europi.(34)

c) Minor determinanta – u ovu skupinu antigena spadaju benzilpenicilin (penicilin G), benzilpeniciloat te benzilpeniloat. Komercijalno je dostupan jedni penicilin G, a benzilpeniciloat i benzilpeniloat se nazivaju MDM. Značaj tih reagensa je klinički upitan.(32)

d) Aminopenicilini – amoksisilin i ampicilin bi trebali biti uključeni u panel kožnog testiranja za svakog pacijenta koji prijavi sistemsku reakciju na ove lijekove. Pacijenti koji su selektivno alergični na aminopeniciline formiraju IgE protutijela specifična na R-grupe bočnih lanca umjesto na glavni betalaktamski prsten. Takvi pacijenti na kožnom testiranju ispadaju negativni na PPL i sve oblike minor determinante.(32)

e) Klavulanska kiselina – pacijenti koji reagiraju na kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline mogu biti alergični na klavulansku kiselinu, iako je to rijetko. Na ovu situaciju treba pomisliti kod pacijenta koji je imao negativne rezultate kožnog testa na penicilin i amoksisilin, doživio je reakciju preosjetljivosti.(32)

## 5.4 INTERPRETACIJA REZULTATA

Pozitivna reakcija kožnog testa sastoji se od centralnog područja površinskog edema kože okružen s eritemom. Područje obično svrbi. Ova reakcija predstavlja neposrednu fazu preosjetljivosti. Ako pacijentovi mastociti nisu aktivirani tada se ne razvijaju edem niti eritem i test je negativan. Lažno negativan test može nastupiti kada pacijenti primaju lijekove poput antihistamina koji mogu blokirati efekt mastocita. Prick test očitava se 15 minuta nakon aplikacije:

- Pozitivna reakcija je centralni edem 3mm ili veći u promjeru nego negativna kontrola
- Negativna reakcija je izostanak reakcije ili samo eritem bez edema

Intradermalni test očitava se 15 do 20 minuta nakon aplikacije:

- Pozitivna reakcija je centralni edem koji se proširio u odnosu na početni mjehurić i barem je 3mm veći u promjeru od negativne kontrole
- Negativna reakcija je mjehurić koji je jedan veličini kontrole te izostanak edema.(32)



**Slika 6. Pacijent s pozitivnom reakcijom na penicilinski kožni test. Nakon negativnog prick testa (lijevo) intradermalni test je bio pozitivan(desno).**

(preuzeto sa: <https://tinyurl.com/ybhyjrf6>). (35)

Podaci o pozitivnoj prediktivnoj vrijednosti testa vrlo su limitirani. Etička dilema nastaje kod potencijalnog davanja penicilina pacijentima koji su pozitivni na penicilinski kožni test. Također, za nastanak burne neposredne reakcije na betalaktame nisu dovoljna samo IgE specifična protutijela na lijek nego i neki drugi nepoznati faktori. Dostupni podaci ukazuju da otprilike 50% pacijenta s pozitivnim

penicilinskim kožnim testom razvijaju neposredne reakcije na test provokacije penicilinom.(32)

Negativna prediktivna vrijednost penicilnskog kožnog testa kada se izvodi s major determinantom je vrlo visoka. Ozbiljne neposredne reakcije kod pacijenata koji su imali negativan rezultat na penicilnskom kožnom testiranju nisu zabilježene. Otprilike 1-3% pacijenata koji su bili negativni na kožnom testiranju na peniciline s panelom koji uključuje PPL, penicilin G i MDM razvije blage samolimitirajuće simptome nakon što se podvrgnu provokacijskom testu.(32)

## **5.5 PROVOKACIJSKI TEST**

Ekspozicijski test provokacije betalaktamima je klinički test u kojem se definitivno isključuju neposredne alergijske reakcije. Pacijent se izloži maloj dozi lijeka, nakon čega slijedi period opservacije u slučaju pojave simptoma. Provokacijski test je prikladno izvesti kod pacijenata kod kojih je rizik za pojavu neposredne reakcije minimalan. Zato često nakon negativnog kožnog penicilnskog testa pacijent bude upućen na provokacijski test koji bi potvrdio isključenje preosjetljivosti s obzirom da je negativnu prediktivna vrijednost testa vrlo visoka, ali nije 100%. Oni pacijenti koji su imali blagu reakciju bez odlika neposredne IgE posredovanja te oni kojima je prošlo dulje vremena od reakcije (10 godina) mogu pristupiti provokacijskom testu.(27)

S obzirom da test provokacije ne prevenira niti zaobilazi posljedice neposredne reakcije, uvjeti u kojima se testira moraju sadržavati antišoknu terapiju u slučaju pojave anafilaktične reakcije. Također je preporučeno da takve testove izvodi stručno osoblje poput alergologa koji su pripremljeni na potencijalne reakcije. Terapija koja može zamaskirati simptome reakcije ili utjecati na liječenje potencijalne anafilaktične reakcije poput antihistaminika, beta-blokatora i kortikosteroida trebala bi se privremeno zaustaviti, ukoliko je moguće, barem 24 sata prije prve doze provokacijskog testa. Pacijenti s astmom, KOPB-om i drugim kroničnim plućnim bolestima trebali bi imati optimalnu kontrolu bolesti prije pristupanja provokacijskom testu.(25)

Početna doza uobičajno iznosi četvrtinu ili desetinu pune doze. Nakon toga pacijenta se opservira 30 ili 60 minuta i ukoliko ne dođe do pojave simptoma, daje se puna

doza lijeka nakon čega slijedi dodatna opservacija od 60 minuta. Lijek je moguće primijeniti intravenski ili oralno prilikom čega dolazi do prilagodbe doze.

Manji dio pacijenata može razviti nespecifične simptome tijekom testa koji mogu oponašati pravu alergiju. Ti simptomi uključuju trnce oko usta, svrbež bez urtikarije, neugoda kod usana ili ždrijela, glavobolja, tahikardija i mučnina. Oni mogu biti povezani s anksioznošću zbog testa te njihov nastanak je moguće prevenirati objašnjavanjem procedure testa pacijentu. Pojavom subjektivnih simptoma potrebno je uključiti u test i placebo kontrole. Ukoliko pacijent razvije simptome koji su uvjerljivi za neposrednu IgE reakciju tada ne treba davati daljnje doze lijeka nego dijagnosticirati IgE posredovanu alergiju na lijek. Ukoliko pacijent ima potrebu za lijekom u budućnosti, treba biti primjenjivan putem desenzitizacije.(27)

Kod provođenja testa najbolje je pacijenta izložiti onom lijeku na kojeg je imao reakciju. Ukoliko je u pitanju bio amoksilin, davanje amoksicilina putem provokacijskog testa osigurava da se otkrije preosjetljivost na peniciline, ali i selektivna osjetljivost na aminopeniciline, koja se ne bi otkrila unošenjem regularnih penicilina putem provokacijskog testa. Slična je situacija i kod alergije na kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline.

## **5.6 IN VITRO TESTOVI ZA BETALAKTAME**

Test provokacije i kožni penicilinski test su zlatni standard u dijagnostici alergije na peniciline. Ipak, ti klinički, in vivo testovi nisu ponekad izvedivi: ukoliko je osoba u prošlosti imala ozbiljnu sistemsku reakciju na betalaktame poput odgođenih reakcija ili anafilaktičkog šoka. Pacijent može imati i neku manju reakciju poput osipa ili izolirane urtikarije, ali da odbija pristupiti klasičnim testovima zbog straha ili drugih razloga. U tim su situacijama korisni in vitro testovi poput LTT, testovi aktivacije bazofila te CAST ELISA. Iako se in vitro testovi u praksi nisu pokazali pouzdanima poput kožnog testa i testa provokacije, oni svoji vrijednost imaju u negativnoj prediktivnoj vrijednosti u smislu da se odluka za ekspoziciju pacijenta alergenu u pitanju lakše donese ako se in vitro testovi pokažu negativnima.

Provedena je multicentrična studija s ciljem evaluacije dijagnostičke vrijednosti 2 stanična in vitro testa bazirana na reaktivnosti bazofila- test aktivacije bazofila (BAT,

FLOW-CAST) te CAST ELISA. Studija je uključivala 10 raznih europskih centara te 181 pacijenta s anamnezom neposredne alergije na betalaktame i 81 kontrolu. Osjetljivost Flow-CAST testa bila je 50% kada je korišteno 5 poznatih reagansa kod kožnih testova. Specifičnost se kretala od 89-97% ovisno o tome koji je reagens korišten. Kod CAST ELISA testa ukupna osjetljivost kod kožno pozitivnih pacijenata bila je 41.7%, a kod kožno negativnih 27.9%. Kombinirajući zajedno oba testa osjetljivost raste na 64.3% a specifičnost se kretala od 73-92%.(36)

Test transformacije limfocita (LTT) se koristi za detekciju specifično senzibiliziranih limfocita na betalaktame kod odgođenih i neposrednih reakcija preosjetljivosti. Njegova primjena je primarno usredotočena u istraživačke svrhe zbog toga što precizna osjetljivosti i specifičnost još nisu dokazane u kliničkim uvjetima.(37) U retrospektivnoj analizi 923 slučaja pacijenta s alergijom na lijek, specifično na betalaktame, osjetljivost LTT-a bila je 78%, a negativna prediktivna vrijednost testa kod senzibiliziranih na amoksisilin bila je 98.6%. Nedostaci ovog testa su zahtjev za sterilnom kulturom stanica, potrebno je mnogo vremena jer je opsežan te specifična proliferacija ovisi o kvaliteti medija stanične kulture. Unatoč tome, ovaj test može poslužiti kao dopunska mogućnost u dijagnostici alergije na betalaktame s obzirom da može dati određene korisne informacije.(38)

## **5.7 DESENZITIZACIJA**

Desenzitizacija lijeka je procedura koja privremeno stvara kratkotrajnu toleranciju, omogućujući pacijentu s neposrednom alergijom na lijek sigurno primanje lijeka koji mu je potreban. Prikladna je kod pacijenata s neposrednom reakcijom na betalaktame kojima je potrebna terapija penicilinima ili drugima betalaktamima jer ne postoji drugi zamjenski lijek koji bi pružio jednaku efikasnost u terapiji. Tijekom procedure mastociti postaju nereaktivni na lijek, iako točan mehanizam nije poznat. Desenzitizacija na lijek traje dokle god pacijent prima doze tog lijeka, a preosjetljivost na njega se vraća nedugo nakon što se lijek eliminira iz organizma. Bitno je pacijentu objasniti da je desenzitizacija privremena te da je alergija i dalje prisutna.

Desenzitizacija se može izvesti oralno, intravenozno ili subkutano. Oralni put unosa se preferira kad je to moguće jer se smatra nešto sigurnijim od parenteralnog unosa, ali desenzitizacija je često potrebna kod hospitaliziranih pacijenata koji imaju potrebu

za parenteralnim antibioticima. Desenzitizacija se provodi kod pacijenata koji nemaju kvalitetu zamjenu za betalaktame u svojim terapijskim izborima te u svojoj anamnezi imaju reakciju koja upućuje na IgE posredovan mehanizam te su bili pozitivni na penicilinskom kožnom testu te kod pacijenata koji su imali unutar 10 godina reakciju koja nalikuje na IgE posredovanu reakciju, ali nije moguće provesti kožno testiranje. Kod takvih pacijenata nakon desenzitizacije treba provesti kožni test za konačnu potvrdu alergije na betalaktame. Onim pacijentima kojima je prošlo više od 10 godina od godina od reakcije i kod kojih kožno testiranje nije izvedivo moguće je provesti desenzitizaciju, ali i test provokacije pošto se većina alergija nakon dužeg vremenskog razdoblja od zadnje reakcije izgubi. Desenzitizacija se ne bi trebala provoditi kod pacijenata s febrilnim mukokutanim sindromima poput TEN-a i Stevens-Johnsonovog sindroma pošto i male doze problematičnog lijeka mogu izazvati ozbiljne reakcije. Također, pacijenti s reakcijom intersticijskog nefritisa i hemolitičke anemije ne bi se trebali podvrgavati ovom testu jer se IgG protutijela odgovorna za te reakcije ne mogu desenzibilizirati ovom metodom. Preporuke nalažu da se desenzitizacija provodi od strane specijalista alergologa jer je iskustvo ključno u pravilnom provođenju protokola. Glavni rizik tijekom desenzitizacije je neposredna reakcija, iako najveći broj pacijenata koji dobiju simptome tijekom procedure ima blaže simptome i manje opasne od primarne reakcije. Ova procedura se obično provodi u bolničkim uvjetima u jedinicama intenzivne skrbi jer je od posebne važnosti imati antišok terapiju pri ruci ukoliko dođe do anafilaksije. Moguća je i oralna desenzitizacija u ambulantnim uvjetima provedena od strane specijalista alergologa i kontinuiranog praćenja od strane medicinskog osoblja. Desenzitizacija je provedena i kod trudnica. Smrtni slučajevi od ove procedure nisu objavljeni. Ukoliko dođe do ponovne potrebe za uzimanjem lijeka koji uzrokuje preosjetljivost mora se dati putem desenzitizacije.(11)



## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Robertu Likiću na ljubaznosti, dostupnosti i stručnom vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Posebno hvala mojim roditeljima na podršci i razumijevanju koje su iskazali tijekom mog studija.

## 7. LITERATURA

1. Chambers HF, Deck DH. Beta-laktamski i drugi antibiotici koji djeluju na staničnu stijenku i membranu. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. U: Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M, ur. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 773-793.
2. New Zeland Medicine [slika s interneta]  
<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/September2016/beta-lactam-antibiotic-cross-reactivity.htm>. Pristupljeno 12. lipnja 2020.
3. Rajeev L. Antibiotic discovery. MATER METHODS 2018;8:2671. doi:  
[//dx.doi.org/10.13070/mm.en.8.2671](https://dx.doi.org/10.13070/mm.en.8.2671)
4. Šalković-Petrišić M, Bradamante V. Beta-laktamski antibiotici (I). [Internet]. Pristupljeno 12. lipnja 2020. Dostupno na:  
<http://medicinar.mef.hr/assets/arhiva/penicilini.pdf>
5. Wilkinson IB, Raine T, Wiles K, Goodhart A, Hall C, O'Neill H. Oxford handbook of clinical medicine. 10. izdanje, New York, Oxford University Press, 2017.
6. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2018. godinu. [Internet] [pristupljeno 13. lipnja 2020]. Dostupno na: <http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2018/>
7. ISKRA – Izvještaj o osjetljivosti i rezistenciji bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2018. godini [slika s interneta]  
<http://iskra.bfm.hr/upload/Knjiga%202018%20za%20WEB.pdf>. Pristupljeno 13. lipnja 2020.

8. Zavod za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije [slika s interneta] <https://www.zzjzdnz.hr/hr/hr/kampanje/antibiotici-danas-lijece-sutra-mozdanece/1350>. Pristupljeno 13. lipnja 2020.
9. <https://www.zzjzdnz.hr/hr/hr/kampanje/antibiotici-danas-lijece-sutra-mozdanece/1350>. Pristupljeno 13. lipnja 2020
10. ISKRA – Izvještaj o osjetljivosti i rezistenciji bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2018. godini. Tambić Andrašević A, Tambić T. ur. [Internet] Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2019 [pristupljeno 13.lipnja 2020.] Dostupno na: <http://iskra.bfm.hr/upload/Knjiga%202018%20za%20WEB.pdf>
11. Solensky R. Penicillin allergy: Immediate reactions.[Internet] Dostupno na: <https://tinyurl.com/y8q28ajn>. Pristupljeno 14. lipnja 2020.
12. Pichler WJ. Drug allergy pathogenesis. [Internet] Dostupno na: <https://tinyurl.com/y88wj7pt>. Pristupljeno 14. lipnja 2020.
13. Haifo0 [slika s interneta] <https://haifo0.wordpress.com/2015/02/23/antibiotic-alternatives-for-penicillin-allergies/>. Pristupljeno 15. lipnja 2020.
14. Blumentkal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. Lancet 2019; 393: 183–98. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32218-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32218-9)
15. Solensky R. Penicillin allergy: Delayed hypersensitivity reactions. [Internet] Dostupno na: <https://tinyurl.com/y9d426yt>. Pristupljeno 15.lipnja 2020
16. Basta-Juzbašić A i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
17. TEN – Healthline [slika s interneta] <https://www.healthline.com/health/toxic-epidermal-necrolysis>. Pristupljeno 15. lipnja 2020.
18. Mardešić D i sur. Pedijatrija. 8. izd.Zagreb: Školska knjiga; 2016.

19. Pichler WJ. Drug hypersensitivity: Classification and clinical features. [Internet] Dostupno na: <https://tinyurl.com/y7uxf7u7>. Pristupljeno 16.lipnja 2020
20. Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur. *Imunologija*. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
21. Har D, Solensky R. Penicilin and Beta-Lactam Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 37 (2017) 643–662. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.07.001>
22. King EA, Challa S, Curtin P, et al. Penicillin skin testing in hospitalized patients with beta-lactam allergies: effect on antibiotic selection and cost. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117(1):67–71
23. Macy E, Contreras R. Healthcare utilization and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:790–6.
24. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006;354:601-9. doi: 10.1056/NEJMcp043986
25. Blumenthal KG, Solensky R. Choice of antibiotics in penicillin-allergic hospitalized patients. Dostupno na: <https://tinyurl.com/yahpxzvr>. Pristupljeno 16.lipnja 2020
26. Blumenthal KG, Youngster I, Shenoy ES, et al. Tolerability of cefazolin after immune-mediated hypersensitivity reactions to nafcillin in the outpatient setting. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:3137.

27. Blumenthal KG, Solensky R. Allergy evaluation for immediate penicillin allergy: Skin test-based diagnostic strategies and cross-reactivity with other beta-lactam antibiotics.[Internet] Dostupno na: <https://tinyurl.com/yb28k74c>. Pristupljeno 17. lipnja 2020

28. Macy E, Burchete RJ. Oral antibiotic adverse reactions after penicilin skin testing: multi-year folow-up. *Allergy* 2002; 57:1151

29. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, et al. Is there cross-reactivity between penicilins and cephalosporins? *Am J Med* 2006; 119:354,e11.

30. Kula B, Djordjevic G, Robinson JL. A systematic review: can one prescribe carbapenems to patients with IgE-mediated allergy to penicillins or cephalosporins? *Clin Infect Dis* 2014; 59:1113

31. Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, et al. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicilins. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:972

32. Solensky R. Penicilin skin testing.[Internet] Dostupno na: <https://tinyurl.com/yafv7d7d>. Pristupljeno 18.lipnja 2020.

33. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993; 270:2456.

34. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:185.

35. JAMA [slika s interneta] Dostupno na: <https://tinyurl.com/ybhyjrf6>. Pristupljeno 18. lipnja 2020

36. Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Bilo B, Blanca M, Torres M, Mayorga L, Campi P, Drouet M, Sainte-Laudy J, Romano A, Jermann T, Weber JM (2006.) ENDA group: Diagnosis of immediate-type betalactam allergy in vitro by flowcytometry (Flow-CAST) and sulfidoleukotriene production. A multicentric study (abstract). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):91-109.

37. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, Farooque S, Khan N, Pirmohamed M, Clark AT, Nasser SM. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clinical et Experimental Allergy*, 45, 300-327.

DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12468>

38. Kos M. Alergije na lijekove – dijagnostički pristup. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2014.

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu, 14.05.1992. godine. Svoje obrazovanje započeo sam u Osnovnoj školi Voltino 1999., a nastavio upisom u V. gimnaziju 2007.godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisujem 2011. godine.

Tijekom studija bio sam član Rukometne sekcije SportMEF-a od 2011.-2016. godine. Član Studentske sekcije za kirurgiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu postao sam 2018. godine.

U studenom 2019. godine zapošljava se na portalu „Kreni Zdravo“, studentski posao koji uključuje pisanje i revidiranje članaka na temu zdravlja i medicine.

Sudjelovao sam na 10.stručno edukacijskom simpoziju Štamparovi dani kao član Udruge narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ u prosincu 2019. godine.