

Dijagnostičko-terapijski pristup pacijentu sa sumnjom na alergiju na penicilin

An approach to the patient with positive history of penicillin allergy

Mirjana Stanić Benić^{1*}, Vera Vlahović-Palčevski¹

¹Odjel za kliničku farmakologiju, KBC Rijeka, Rijeka

Sažetak. Iako se ne zna točna učestalost alergije na lijekove, pripisuje joj se oko 1/10 svih neželjenih reakcija na lijekove. Neželjene reakcije na penicilin javljaju se u 0,7 – 10 % ljudi koji primaju penicilin. Stvarna učestalost alergije na penicilin još je manja, budući da su se u prošlosti mnoge nealergijske nuspojave antibiotika pripisivale alergiji. U pacijenata kod kojih postoji sumnja na alergiju na penicilin važno je utvrditi alergološki status. Nepotrebno izbjegavanje upotrebe penicilina, koji je jeftin i u većini slučajeva siguran lijek, povećava troškove bolničkog liječenja, morbiditet i mortalitet pacijenata. Suprotno, primjena penicilina u pacijenata koji su alergični na njega može dovesti do ozbiljnih neželjenih posljedica, uključujući i smrtni ishod. Kožni alergološki test najbrža je i optimalna metoda utvrđivanja alergije na penicilin. Provokacijski test penicilinom primjenjuje se u pacijenata s malom sumnjom na alergiju kod kojih su rezultati kožnog testa negativni uz anamnestičke neuvjerljive podatke za alergijsku reakciju. Liječenje antibiotikom različitog kemijskog sastava i mehanizma djelovanja ili desenzibilizacija moguće su terapijske opcije u pacijenata s dokazanom alergijom na penicilin. Desenzibilizacija je postupak kojim se izaziva privremena tolerancija na penicilin. Indikacije za primjenu su teška septička stanja uzrokovana bakterijama za koje ne postoji učinkovitiji lijek, a provodi se pod strogim nadzorom liječnika. Komercijalno dostupni alergološki dijagnostički testovi danas se smatraju sigurnim načinom utvrđivanja alergološkog statusa u pacijenata sa sumnjom na alergiju na penicilin.

Gljučne riječi: alergija; anafilaktička reakcija; lijekovi; penicilin; test

Abstract. Although exact frequency of drug – induced allergic reactions is not known, they account for approximately 10 % of all adverse drug reactions. The frequency of some type of penicillin reactions in general population ranges between 0.7 % and 10 %. Actual incidence of penicillin allergy is even lower since in the past many non-allergic effects of antibiotic attributed to allergies. In suspected penicillin allergic patients, it is important to assess the allergological status. Inappropriate avoidance the use of penicillin, which is inexpensive and, in most cases, safe drug, increases the costs of hospitalization, morbidity and mortality of patients. In contrast, the use of penicillin in allergic patients can lead to serious adverse outcomes including death. The most efficient method of determining penicillin allergy is skin allergy test. Drug provocation testing is the most appropriate for a patient who is unlikely to be allergic to penicillin. This presupposition is based on the data of negative results of skin testing and not persuasive clinical history for penicillin allergy. Administration of an unrelated antibiotic or desensitization to penicillin are treatment options in patients prone to penicillin allergy. Desensitization is a procedure that encourages temporary tolerance to penicillin. It is treatment of choice in life – treating bacterial infection when there are no treatment alternatives and it need to be performed under close observation. Commercially available diagnostic tests are considered to be safe in detecting penicillin allergy in patients with suspected history for penicillin allergy.

Key words: allergy; anaphylactic reactions; drugs; penicillin; test

***Dopisni autor:**

Mirjana Stanić Benić, dr. med.
Odjel za kliničku farmakologiju, KBC Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: mirji.stanic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Penicilin pripada skupini β -laktamskih antibiotika i danas je u širokoj upotrebi, s obzirom na to da za neke vrste infekcija ne postoji lijek boljeg profila sigurnosti i učinkovitosti. U 80 – 90 % ljudi koji smatraju da su alergični na penicilin rezultati kožnog alergološkog testiranja bili bi negativni: ili nikad nisu bili alergični na penicilin ili se razvila spontana desenzibilizacija imunološkog sustava. Samo 20 % ljudi kod kojih je dokazana alergijska reakcija na penicilin alergično je na penicilin i nakon 10 godina od inicijalne primjene lijeka.

Kod uzimanja anamneze, izuzetno je važno postaviti detaljna, ciljana pitanja kako bi se utvrdila razlika između prave alergijske reakcije od one nealergijske. Nepotrebno izbjegavanje penicilina, koji je jeftin i u većini slučajeva siguran lijek, produljuje trajanje bolničkog liječenja i povezano je s razvojem rezistencije na druge antibiotike, što povećava troškove liječenja. Rezultati nekoliko istraživanja pokazuju da se pacijente za koje se sumnja da su alergični na penicilin češće liječi vankomicinom i kinolonima¹⁻⁷. Krivo postavljena dijagnoza alergije na penicilin rezultira liječenjem antibiotikom koji je manje učinkovit ili toksičniji u usporedbi s penicilinom te povećava morbiditet i mortalitet.

Učestalost neke od alergijskih reakcija na penicilin javlja se u 0,7 – 10 % slučajeva, s naglaskom

da je učestalost anafilaktičke reakcije na penicilin 0,001 – 0,004 %⁸⁻¹⁰. Danas se smatra da je taj postotak još i manji, budući da su mnoge nealergijske reakcije pripisivane alergiji na penicilin¹¹. Vrste alergijskih reakcija, vrijeme pojave i klinička prezentacija prikazani su u tablici 1. Istovremena križna reakcija (pozitivan kožni test) na cefalosporinske antibiotike u ljudi koji su alergični na penicilin javlja se u 7 – 18 % slučajeva¹². Učestalost križne reakcije u osoba alergičnih na penicilin i karbapeneme je 47 %, dok je učestalost hiper-

U 80 – 90 % ljudi koji smatraju da su alergični na penicilin rezultati kožnog alergološkog testiranja bili bi negativni. Nepotrebno izbjegavanje upotrebe penicilina povećava troškove liječenja, morbiditet i mortalitet pacijenata. Kožni alergološki i provokacijski test postupci su kojima se utvrđuje alergološki status, uz desenzibilizaciju kao terapiju izbora u pacijenata, alergičnih na penicilin.

senzitivnih reakcija u istoj populaciji 9 – 11 %¹³⁻¹⁵. Do sad nije zabilježena križna reakcija između penicilina i monobaktama.

S obzirom na nedostatke relevantnih informacija o ranijim alergijskim reakcijama na penicilin u većini slučajeva, anamnestički podatak pacijenata ne smatra se vjerodostojnim načinom dijagnosticiranja alergije na penicilin.

Tablica 1. Vrste alergijskih reakcija na penicilin, ovisno o simptomima i vremenu nastanka

Tip alergijske reakcije ^a	Rana (1 – 60 min)		Kasna (> 60 min)	
	tip I – neposredna (IgE)	tip II (IgG)	tip III (komplement)	tip IV – odgođena (T stanice)
Simptomi	svrbež, crvenilo, urtikarija edem glasnica, angioedem, hipotenzija, anafilaksija	autoimuna hemolitička anemija, trombocitopenija, neutropenija	serumska bolest, groznica, vaskulitis	osip (makulopapulozni/morbiliformni/kontaktne dermatitis), DiHS, DRESS, SJS, TEN, DILI
Vrijeme javljanja	0 – 60 min nakon primjene	različito	7 – 21 dan nakon izlaganja	2 – 7 dana od aplikacije penicilina preko kože
Predvidljiva kožnim testom	da	ne	ne	ne

^a prema Svjetskoj alergološkoj organizaciji (engl. *The World Allergy Organization*)⁵³

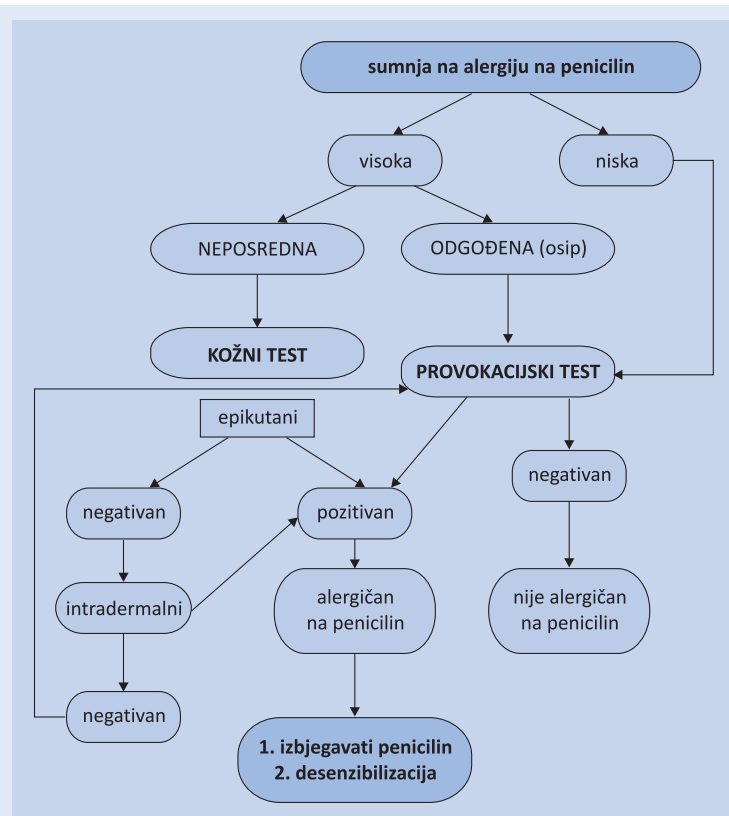
DIHS – Sindrom preosjetljivosti izazvane lijekom, engl. *Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome*

DRESS – Eozinofilija i sistemna bolest uzrokovana lijekom, engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

SJS – Stevens-Johnsonov sindrom

TEN – Toksična epidermalna nekroliza

DILI – Lezija jetre izazvana lijekom, engl. *Drug induced liver injury*



Slika 1. Algoritam postupanja u pacijenata sa sumnjom na alergiju na penicilin

PRISTUP PACIJENTU SA SUMNJOM NA ALERGIJU NA PENICILIN

U pacijenata sa sumnjom na alergiju na penicilin neophodno je uzeti detaljne anamnestičke podatke i postaviti ciljana pitanja o alergiji na penicilin:

1. Jeste li ikada primali β -laktamski antibiotik (navesti primjere)? Ako jeste, koji i što se tada dogodilo?
2. Kad se pojavila reakcija na penicilin, računajući od vremena davanja lijeka? Koliko je vremena prošlo od opisane reakcije do danas?
3. Jeste li imali simptome otežanog disanja, otok grla i jezika ili generalizirani osip?
4. U slučaju pojave osipa, kakav je bio? Opišite ga! Na kojim dijelovima tijela se javio i kako je izgledao (crvenilo, bljedilo, pjege, plakovi, mjehurići...)
5. Jeste li i koje ste lijekove koristili u vrijeme pojave alergijske reakcije, osim penicilina? (ispitati mogućnost alergije na druge lijekove, osim penicilina)

U pacijenata kod kojih se utvrdi da su preboljeli neposrednu alergijsku reakciju (tip I) na penicilin, potrebno je provesti alergološko kožno testiranje na penicilin prije sljedeće primjene penicilina. Također, pacijenti koji su nakon potvrđene alergijske reakcije na penicilin dobivali cefalosporine ili karbapeneme bez novonastale alergijske reakcije, NE SMIJU dobivati penicilin prije nego se utvrdi njihov alergološki status na penicilin kožnim testom.

Bolesni kod kojih je utvrđena neanafilaktička reakcija na penicilin, a primali su nakon toga penicilinske antibiotike, nemaju alergiju na penicilin i nemaju povećani rizik za razvoj bilo kojeg oblika alergijske reakcije u usporedbi s općom populacijom. U pacijenata koji su razvili alergijsku reakciju na aminopeniciline (ampicilin, amoksicilin), a nakon toga su dobivali penicilin G bez pojave alergije, došlo je do spontane desenzibilizacije tijekom vremena ili su alergični selektivno na aminopeniciline. Navedena skupina može primiti penicilin G, ali treba izbjegavati aminopenicilinske antibiotike.

Rizik pojave alergijske reakcije (uključujući i anafilaktičku reakciju) pri primjeni cefalosporina u pacijenata sa sumnjom na alergiju na penicilin je oko 2 %, a karbapenema < 1 %. Zaključno, ne preporučuje se primjena cefalosporina i karbapenema u pacijenata sa sumnjom na alergiju na penicilin dok se točno ne utvrdi njihov alergološki status.

Algoritam postupanja u pacijenata sa sumnjom na alergijsku reakciju na penicilin dan je na slici 1.

Uzimanjem detaljne anamneze o potencijalnoj alergijskoj reakciji na penicilin potrebno je procijeniti radi li se o nealergijskog ili alergijskoj (IgE ili posredovana drugim imunološkim mehanizmima). Simptomi kao što su grčevi, proljev, groznica, povišena tjelesna temperatura bez pridruženih simptoma govore u prilog nealergijske reakcije. Kod ovih pacijenata rizik alergijske reakcije je isti kao i u općoj populaciji, odnosno mogu se liječiti penicilinom bez dodatnog kožnog testiranja.

Posumnjat ćemo na alergijsku reakciju posredovanu ostalim (ne-IgE) mehanizmima ako pacijent opisuje poremećaje krvne slike, transfuziju krvnih pripravka (serumsku bolest/ hemolitičku anemiju), zatajivanje bubrega (intersticijski nefritis), pojavljivanje mjehura po koži cijelog tijela uz febrilitet (TEN/SJS). Pacijenti koji navode opisane

simptome ne smiju dobivati penicilinske antibiotike bez prethodnog alergološkog testiranja, a indikaciju za provođenje testiranja postavlja specialist alergolog u slučajevima kad ne postoji učinkovitiji i manje štetan antibiotik od penicilina za liječenje akutne infekcije koja ugrožava pacijentov život.

U slučaju pozitivne anamneze na alergijsku reakciju posredovanu IgE protutijelima (anafilaksija, urtikarija, angioedem, hipotenzija, osip), postoji opravdana indikacija za provođenjem kožnog alergijskog testiranja. Ako su rezultati kožnog testa pozitivni, postavlja se dijagnoza alergije na penicilin i potrebno je provesti desenzibilizaciju u slučaju potrebe za primjenom penicilina. Ako su rezultati kožnog testa negativni, potrebno je provesti oralni provokacijski test. Ako su i kožni i oralni test negativni, pacijent nije alergičan na penicilin i može primati penicilin i ostale penicilinske antibiotike.

Ako se kožno testiranje ne može provesti u pacijenata sa sumnjom na alergiju na penicilin, a primjena penicilina je opravdana (životno ugrožavajuća situacija), preporučuje se provesti desenzibilizaciju.

Stanja koja nisu izazvana IgE posredovanim imunološkim odgovorom ne mogu se predvidjeti na temelju rezultata kožnog alergološkog testiranja.

ALERGOLOŠKO TESTIRANJE NA PENICILIN

Određivanje alergološkog statusa na penicilin korisno je kod svih ljudi kod kojih se ne može sa sigurnošću utvrditi postojanje alergije na penicilin, a anamnestički postoji sumnja o alergiji¹⁶. Najveću važnost takvo testiranje ima kod ljudi sa sumnjom na alergiju na penicilin, a nalaze se u životno ugroženom stanju u čijoj je podlozi teška infekcija uzročnikom koji pokazuje osjetljivost samo na penicilin i/ili nema alternativnog antibiotika te kod ljudi koji imaju česte infekcije, a alergični su na druge antibiotike i sužene su terapijske mogućnosti. Ispitivanje alergološkog statusa kožnim testom nije indicirano u slučaju pozitivne obiteljske anamneze na alergiju na penicilin, a osoba nikad nije bila u kontaktu s penicilinskim antibiotikom.

In vitro testovima, određivanjem IgE protutijela iz krvi i kožnim alergijskim testovima ispituje se

alergološki status pacijenata. Osjetljivost *in vitro* testova u dijagnostici penicilin specifičnih protutijela je 45 % niža u usporedbi s kožnim alergijskim testovima^{17,18}, a potvrda postojanja ukupnih i specifičnih IgE protutijela iz krvi nije siguran dokaz pojave alergijske reakcije.

Alergološki kožni test je najbrža, najosjetljivija i najisplativija metoda utvrđivanja alergije na penicilin. Rezultati ispitivanja su dostupni za manje od sat vremena, a test je pouzdan u odrasloj populaciji isto kao i kod djece i trudnica^{19,20}. Ispravno izveden test dobar je prognostički pokazatelj rizika pojave anafilaktičke reakcije u slučaju primjene penicilina. Otkad su komercijalno dostupni suvremeni alergološki kožni testovi, nije zabilježen fatalni ishod anafilaktičke reakcije kao rezultat testiranja²¹⁻²⁵. U pacijenta kod kojih su rezultati testa negativni, postoji vrlo mali rizik pojave anafilaktičke reakcije. U toj skupini moguća je ali rijetka pojava blagog osipa uz svrbež koji se javlja neposredno nakon davanja penicilina, a prestaje spontano. Važno je naglasiti da rezultati kožnog testa ne mogu predvidjeti vjerojatnost pojave gastrointestinalnih smetnji, pojavu groznice, SJS-a (*Stevens Johnsonov sindrom*), TEN-a (*Toksična epidermalna nekroliza*) i serumske bolesti nakon davanja lijeka jer navedena stanja nisu izazvana istim imunološkim mehanizmom koji se potiče alergološkim kožnim testom.

Pacijenti kod kojih se razvila serumska bolest kao reakcija na penicilin mogu dobivati penicilin i cefalosporinske antibiotike, uz pomno praćenje za vrijeme davanja lijeka, kao i češće kontrole krvne slike nakon davanja, kako bi se na vrijeme otkrila moguća ponovna pojava opisane imunološke reakcije. Pacijenti kod kojih se javio osip u razdoblju nakon 72 h od davanja penicilina, a koji nije urtikarija ni SJS, nisu u skupini s povećanim rizikom od pojave opasnih neželjenih reakcija na penicilin. Takve pacijente valja pratiti zbog moguće pojave osipa.

Gastrointestinalne smetnje (povraćanje, proljev, grčevi) i/ili gljivični vaginitis smatraju se nuspojavama antibiotske terapije, a ne alergijskom reakcijom na penicilin. Pacijente koji se žale na opisane tegobe potrebno je pratiti kako se ne bi previdio neki drugi simptom koji ukazuje na alergijsku reakciju.

Pozitivan kožni test rezultat je aktivacije mastocita, a očituje se kao prolazna reakcija kože u obliku eritema i urtike. Javlja se 15 – 20 minuta od aplikacije penicilina, a predstavlja neposrednu/ranu fazu alergijske reakcije. Pacijenti koji posjeduju IgE – penicilin specifična protutijela na svojim mastocitima su senzibilizirani na penicilin i kod njih postoji visok rizik pojave neposredne alergijske reakcije na lijek. Prema dosad objavljenoj medicinskoj literaturi, njih 33 – 70 % reagirat će neposrednom alergijskom reakcijom u slučaju izlaganja penicilinu^{23,26-32}.

Zaključno, pozitivan alergološki kožni test potvrda je postojanja IgE – penicilin specifičnih protutijela te se preporučuje izbjegavanje svih vrsta penicilina svima koji imaju pozitivan alergološki test na penicilin.

U slučaju da ne dođe do aktivacije mastocita nakon davanja penicilina, rezultat testa bit će negativan.

Kontraindikacije za provođenje alergološkog kožnog testa su:

- 1) hiperreaktivna stanja kože (kronična urtikarija, dermatografizam) – mogući su lažno pozitivni rezultati
- 2) upotreba lijekova koji utječu na rezultate kožnog testa ili otežavaju/onemogućuju liječenje moguće anafilaktičke reakcije (antihistaminici, triciklički antidepresivi)
- 3) otprije potvrđena teška alergijska reakcija na penicilin (SJS, TEN).

Za pravilnu interpretaciju rezultata testa nužan je vremenski period od dva do četiri tjedna od posljednje alergijske reakcije do primjene testa. Alergija na penicilin najčešće je posljedica alergije na razgradne produkte molekule penicilina. Stoga se ispitivanje alergološkog statusa na penicilin treba provesti primjenom komercijalno dostupnih penicilinskih pripravaka, a ne primjenom penicilina koji se koristi kao lijek.

Izvođenje kožnog testa

Kožno alergološko testiranje na penicilin sastoji se od epikutanog, *prick testa*, i intradermalnog testa, u slučaju da je prvi test negativan. Oba se testa mogu primijeniti dva puta, pogotovo ako je nalaz prvog intradermalnog testa dvosmislen²². Interpretacija pozitivnih rezultata kožnih alergoloških testova prikazana je u tablici 2.

Reagensi koji se koriste prilikom ispitivanja alergije na penicilin su:

- a) glavna determinanta: peniciloil – polilizin (PPL) (6×10^{-5} M);
- b) dodatne determinante: penicilin G (benzilpenicilin) (10000 IU/ml), (benzil)peniciloat i (benzil)peniloat (oba po 0,01 M), ampicilin i amoksisicilin (3 – 25 mg/ml).

Za testiranje su potrebni: pozitivna (histamin – 10 mg/ml za epikutani te 0,01 ml u razrijeđenju od 1 : 1000 za intradermalni test) i negativna kontrola (razrijeđena fiziološka otopina s glicerinom), glavni reagens (PPL 20 – 120 nmol/l) i penicilin G (10000 IU/ml)^{35,51}. Mješavina ostalih reagensa (engl. *minor determinant mixture*; MDM) koja uključuje peniciloat i peniloat može se upotrijebiti ako je dostupna. Obje kontrole potrebno je primijeniti pri svakom ispitivanju. Kod intradermalnog testiranja injicira se samo onoliko ekstrakta koliko je potrebno da nastane mjehurić veličine od 1 – 2 mm (obično 0,02 ml). Postoje iznimni slučajevi kod kojih je potrebno standardne doze penicilina dodatno razrijediti (npr. pri ispitivanju alergije medicinskog osoblja koje radi svakodnevno s penicilinom i postoji opravdana sumnja na alergiju pri udisanju penicilina).

Budući da je PPL odgovoran za 75 % potvrđenih alergija na penicilin, alergološki test koji ne sadrži ovaj reagens smatra se nepouzdanim^{22,33-34}. MDM nije komercijalno dostupan u većini zemalja, pa se, ovisno o indikaciji, primjenjuje kao mješavina napravljena u ustanovi gdje se test provodi. Pro-

Tablica 2. Kožni alergijski testovi

Test/rezultat	Prick test	Intradermalni test
Vrijeme očitavanja	15 minuta	15 – 20 minuta
Pozitivan rezultat	Urtika ≥ 3 mm	≥ 3 mm od inicijalnog mjehurića

cjenjuje se da će dodatnih 10 % pacijenata biti pozitivno u slučaju primjene ukupnog MDM panela¹⁶.

Testiranje na aminopeniciline (amoksisilin i ampicilin) provodi se pri sumnji na raniju alergijsku reakciju na navedene lijekove i/ili postojanja indikacije za njihovu primjenu. S obzirom na to da imunološki sustav pacijenata alergičnih na aminopeniciline stvara IgE protutijela na dio proteinskog lanca, a ne na jezgru zajedničku svim penicilinima, alergološki test na PPL, penicilin G i MDM kod njih će biti negativan²⁹.

Također, ako je alergološki kožni test na amoksisilin ili ampicilin negativan, ne može se automatizmom donijeti zaključak o alergološkom statusu na drugi, neispitivani lijek, s obzirom na to da ova dva aminopenicilinska antibiotika nisu kemijski identična¹⁶.

Pozitivan kožni test na kombinaciju amoksisilin/klavulanska kiselina, a negativan na penicilin i amoksisilin, postavlja opravdanu sumnju na alergiju na klavulansku kiselinu^{36,37}. S obzirom na to da je priprema klavulanske kiseline kao reagensa za alergološko testiranje izuzetno komplicirana, koristi se rijetko, pa je test isključivanjem alergije na penicilin i amoksisilin najčešći način dokazivanja alergije na klavulansku kiselinu.

PROVOKACIJSKI TEST PENICILINOM

U pacijenata s negativnim rezultatima kožnog testa potrebno je potvrditi da nisu alergični na penicilin provokacijskim testom. Također, provokacijski test može se izvesti i u slučaju kad kožni test nije dostupan, a uzimanjem detaljne povijesti bolesti utvrditi da reakcija koju pacijent povezuje s primjenom lijeka najvjerojatnije nije bila alergijska. Provokacijski test moguće je provesti primjenom oralnog i/ili parenteralnog penicilina. Lijek se daje u dozi odgovarajućoj za dob i, ovisno o mogućnostima, potrebno je primijeniti isti penicilinski antibiotik za koji se sumnja da je uzrokovao alergijsku reakciju. Ovo testiranje nije bez rizika, budući da negativna prediktivna vrijednost kožnog testa nije 100 %.

Preduvjet za ispravno izveden i očitani provokacijski test je da pacijent ne smije primati antihistaminike i topičke kortikosteroide s obzirom da navedeni lijekovi maskiraju kliničku sliku alergijske

reakcije. Ako je moguće, potrebno je isključiti beta blokatore i ACE (engl. *angiotensin-converting enzyme*) inhibitore jer interferiraju s lijekovima koji se daju u slučaju pojave anafilaktičke reakcije ili utječu na njen razvoj. Pacijenti s astmom, kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti ili drugim bolestima pluća trebaju biti optimalno kontrolirani. Postoje različite sheme izvođenja provokacijskog testa, a izbor ovisi o iskustvu liječnika koji ga provodi, komorbiditetima pacijenata i procijenjenom riziku pojave anafilaktičke reakcije. U pacijenata niskog rizika, početna doza je obično 1/100 ili 1/10 pune doze. Svakih 30 do 60 minuta doza se povećava 10 puta, do postizanja pune terapijske doze lijeka ili pojave alergijske reakcije.

Provokacijski test penicilinom otkrit će samo alergološki status pacijenta na penicilin, ali ne i na amoksisilin, tako da je pacijentima za koje se sumnja da su alergični na amoksisilin potrebno dati amoksisilin u provokacijskom testu, a ne penicilin. Pozitivan provokacijski test na amoksisilin govori u prilog alergije ili na penicilin ili na amoksisilin ili na oba antibiotika. Uz prethodno negativan kožni test na penicilin postavlja se dijagnoza selektivne alergije na amoksisilin.

U pacijenata čiji je kožni test pozitivan na amoksisilin/klavulansku kiselinu, provokacijski test kombinacijom amoksisilin/klavulanska kiselina otkrit će selektivnu alergiju na klavulansku kiselinu, pod uvjetom da su kožni testovi na penicilin i amoksisilin bili negativni.

Ponekad se pacijenti žale na nespecifične simptome (perioralni trnci, svrbež, glavobolja, tahikardija, mučnina) koji mogu oponašati alergijsku reakciju⁵⁰. Najčešće su navedeni simptomi subjektivni, povezani s nelagodnom zbog izvođenja testa, a njihova pojava može se spriječiti ako se stekne povjerenje pacijenta razgovorom. Kod takvih pacijenata preporučuje se ponoviti provokacijski test primjenom placeba umjesto penicilina. Pacijente koji razviju uvjerljive znakove i simptome alergijske reakcije tijekom ili nekoliko sati od posljednje primljene doze penicilina smatra se alergičnima na penicilin.

Resenzibilizacija predstavlja promjenu alergološkog statusa iz negativnog prije provokacijskog testa u pozitivni nakon provokacijskog testa. Učestalost resenzibilizacije je 0 – 3 % nakon primjene

Tablica 3. Razlika provokacijskog testa i desenzibilizacije

	Provokacijski test	Desenzibilizacija
Doze penicilina	miligrami (mg)	mikrogrami (µg)
Vrijeme provođenja testa	sati – tjedni	nekoliko sati
Sumnja na alergijsku reakciju na penicilin tip I	mala	velika

oralnog provokacijskog testa i do 20 % nakon primjene parenteralnog provokacijskog testa³⁸⁻⁴⁶. S obzirom na to da je prisutnost IgE specifičnih protutijela u krvi nužan, ali ne i jedini preduvjet nastanka alergijske reakcije, ni resenzibilizacija nije 100 %-tni prediktivni čimbenik pojave alergijske reakcije. U pacijenata koji su anamnestički imali alergijsku reakciju na penicilin nakon koje su parenteralno primali penicilin, a indikacija za primjenu penicilina je opravdana u sadašnjosti, preporučuje se ponoviti kožni alergološki test prije davanja lijeka. U pacijenata koji su anamnestički imali alergijsku reakciju na penicilin nakon koje su oralno primali penicilin, a indikacija za primjenu penicilina je opravdana u sadašnjosti, može se dati penicilin i bez primjene kožnog testiranja.

DESENZIBILIZACIJA

Desenzibilizacija je postupak kojim se privremeno stvara imunološka tolerancija na penicilin. Važno je istaknuti da je imunološka tolerancija lijeka prisutna samo za vrijeme provođenja pojedinačnog postupka desenzibilizacije, odnosno za vrijeme prisutnosti lijeka u organizmu.

Desenzibilizacija nije trajni način postizanja imunološke tolerancije na lijek. Jednom kad više nema penicilina u organizmu, pacijent je ponovno alergičan na njega, a ako ga je potrebno ponovno primijeniti, mora se ponovno provesti postupak desenzibilizacije. Ovaj postupak može se provesti davanjem penicilina oralno, intravenski ili supkutano. Iako je oralni put sigurniji od intravenskog, često se izvodi intravenski u hospitaliziranih pacijenata kod kojih oralna primjena nije moguća. Doza se udvostručuje svakih 15 do 30 minuta, a potrebno je četiri do pet sati do postizanja terapijske doze penicilina⁴⁷⁻⁴⁸. Indikacije za desenzibilizaciju su prethodno pozitivan kožni alergijski test na penicilin ili visoka anamnestička

sumnja na IgE posredovanu alergijsku reakciju na penicilin uz nedostatak drugih terapijskih mogućnosti u liječenju specifične infekcije.

Nasuprot tome, desenzibilizaciju nije preporučljivo provesti kod pacijenata koji su imali SJS, TEN, hemolitičku anemiju i/ili intersticijski nefritis jer je mehanizam nastanka ovih reakcija drugačiji od onog kojim se stvara tolerancija na penicilin desenzibilizacijom, pa se provođenjem ovog postupka ne bi spriječila pojava navedenih stanja. Preporuka je da se provodi u jedinicama intenzivne njege kako bi pacijent bio pod kontinuiranim nadzorom liječnika koji ima iskustva u zbrinjavanju anafilaktičke reakcije koja nije česta, ali je moguća posljedica.

U slučaju pojave urtikarijskog osipa i/ili bronhospazma, indicirana je primjena antihistaminika i inhalacijskog β agonista. Ako se javi blaga alergijska reakcija, postupak se može oprezno nastaviti sa posljednjom dozom penicilina, a ako se razvije hipotenzija i izraženija alergijska reakcija, postupak se prekida i penicilin se mora zamijeniti drugim najprikladnijim antibiotikom⁴⁹. Postupak se može sigurno provesti i u trudnica⁵⁰. Razlika između provokacijskog testa i desenzibilizacije dana je u tablici 3. Niti jedan od dva navedena testa nema smisla provoditi u slučaju sumnje na imunološku reakciju koja nije posredovana IgE protutijelima (tip II-IV)⁴⁹.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000;160:2819-22.
2. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Clinical approach to penicillin-allergic patients: a survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:329-33.

3. Puchner TC Jr, Zacharisen MC. A survey of antibiotic prescribing and knowledge of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:24-9.
4. Kwan T, Lin F, Ngai B, Loeb M. Vancomycin use in 2 Ontario tertiary care hospitals: a survey. *Clin Invest Med* 1999;22:256-64.
5. Cieslak PR, Strausbaugh LJ, Fleming DW, Ling JM. Vancomycin in Oregon: who's using it and why. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:557-60.
6. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med* 2000;9:722-6. 7.
7. 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;133:790-6.
8. Kraemer MJ, Caprye-Boos H, Berman HS. Increased use of medical services and antibiotics by children who claim a prior penicillin sensitivity. *West J Med* 1987;146: 697-700.
9. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000;342:710-21.
10. Rao GG. Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria. *Drugs* 1998;55:323-30.
11. Robinson JL, Hameed T, Carr S. Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic. *Clin Infect Dis* 2002;35:26-31.
12. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9.
13. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, Gaeta F, Valluzzi R, Guéant JL. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2007;146:266-9.
14. 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;285:2498-505.
15. Sodhi M, Axtell SS, Callahan J, Shekar R. Is it safe to use carbapenems in patients with a history of allergy to penicillin? *J. Antimicrob. Chemother* 2004;54:1155-7.
16. Kožno testiranje na penicilin [internet]. Up to date, Solensky R. c2015 [cited 2015 Aug 27]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/penicillin-skin-testing>.
17. Romano A, Di Fonso M, Papa G, Pietrantonio F, Federico F, Fabrizi G et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy* 1995;50:113-8.
18. Patriarca G, Schiavino D, Romano A, Di Rienzo V, Nucera E, Pellegrino S et al. Status of patch and other skin tests in diagnosis of systemic penicillin allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1987;15:1-5. 19.
19. Fox SJ, Park MA. Penicillin skin testing is a safe and effective tool for evaluating penicillin allergy in the pediatric population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2: 439-44.
20. Macy E. Penicillin skin testing in pregnant women with a history of penicillin allergy and group B streptococcus colonization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97: 164-8.
21. Park M, Markus P, Matesic D, Li JT. Safety and effectiveness of a preoperative allergy clinic in decreasing vancomycin use in patients with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:681-7.
22. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;270:2456-63.
23. Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. A cooperative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:339-45.
24. Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:363-5.
25. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:171-80.
26. Sogn DD, Evans R 3rd, Shepherd GM, Casale TB, Condemni J, Greenberger PA et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992;152:1025-32.
27. Macy E, Burchette RJ. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow-up. *Allergy* 2002;57:1151-8. 28.
28. Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG. Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin-test reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:238-44.
29. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218-22.
30. Adkinson NF Jr, Thompson WL, Maddrey WC, Lichtenstein LM. Routine use of penicillin skin testing on an inpatient service. *N Engl J Med* 1971;285:22-4.
31. Chandra RK, Joglekar SA, Tomas E. Penicillin allergy: anti-penicillin IgE antibodies and immediate hypersensitivity skin reactions employing major and minor determinants of penicillin. *Arch Dis Child* 1980;55:857-60.
32. Levine BB, Zolov DM. Prediction of penicillin allergy by immunological tests. *J Allergy* 1969;43:231-44. 33.
33. Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, Daures JP, Demoly P. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1314-6.
34. Macy E, Richter PK, Falkoff R, Zeiger R. Skin testing with penicilloate and penilloate prepared by an improved method: amoxicillin oral challenge in patients with negative skin test responses to penicillin reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:586-91. 35.
35. Artuković M, Čvorišćec B. Imunološke reakcije na antimikrobne lijekove. Znanstveni simpozij Imunološke reakcije na lijekove 2006, Zagreb.
36. Fernandez-Rivas M, Perez Carral C, Cuevas M, Marti C, Moral A, Senent CJ. Selective allergic reactions to clavulanic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:748-50.
37. Torres MJ, Ariza A, Mayorga C, Doña I, Blanca-Lopez N, Rondon C et al. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:502-5. 38.

38. Macy E. Elective penicillin skin testing and amoxicillin challenge: effect on outpatient antibiotic use, cost, and clinical outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:281-5.
39. Perencevich EN, Weller PF, Samore MH, Harris AD. Benefits of negative penicillin skin test results persist during subsequent hospital admissions. *Clin Infect Dis* 2001;32:317-9.
40. Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:76-81.
41. Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1111-5.
42. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin re-sensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med* 2002;162:822-6.
43. Hershkovich J, Broides A, Kirjner L, Smith H, Gorodischer R. Beta lactam allergy and re-sensitization in children with suspected beta lactam allergy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:726-30.
44. Parker PJ, Parrinello JT, Condeemi JJ, Rosenfeld SI. Penicillin re-sensitization among hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:213-7.
45. Lopez-Serrano MC, Caballero MT, Barranco P, Martinez-Alzamora F. Booster responses in the study of allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;6:30-5.
46. Bittner A, Greenberger PA. Incidence of re-sensitization after tolerating penicillin treatment in penicillin-allergic patients. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:161-4.
47. Bernstein I, Gruchalla RS, Lee R, Nicklas R, Dykewicz M. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:665-700.
48. Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:425-43.
49. Rebecca S. Gruchalla, Munir Pirmohamed. Antibiotic Allergy. *N Engl J Med* 2006;354:601-9.
50. Liccardi G, Senna G, Russo M, Bonadonna P, Crivellaro M, Dama A et al. Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:104-7.
51. Atopije i alergije. In: Ivančević Ž (ed). MSD priručnik dijagnostike i terapije. Placebo d. o. o.: Split, 2014;1353-63.
52. Idsøe O, Guthe T, Willcox RR, De Weck A. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ.* 1968;38:159-88.
53. Ukratko o bolestima: Alergije na lijekove [Internet]. Svjetska alergološka organizacija c2015 [cited 2015 Aug 25] Available from: http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/drugallergy/