

## Obilježja amoksicilinskog osipa tijekom liječenja akutne respiratorne infekcije kod pacijenata s infektivnom mononukleozom

### *Characteristics of amoxicillin rash during the treatment of acute respiratory infection in patients with infectious mononucleosis*

Marijana Borotha<sup>1</sup>, Irena Matijašec<sup>2</sup>, Danijela Kužić Terzić<sup>2</sup>, Suzana Kumbrija<sup>3</sup>

#### Sažetak

*Ampicilinski/amoksicilinski osip* je aminopenicilinima induciran, generaliziran makulopapulozan egzantem kod osoba koji u tijeku liječenja aminopenicilinima imaju i akutnu infektivnu mononukleozu izazvanu Epstein-Barrovim virusom. Dosad se smatralo se da se taj jedinstveni fenomen javlja u 70-100% osoba oboljelih od infektivne mononukleoze i liječenih aminopenicilinima. Mehanizam nastanka ovog osipa nije u potpunosti razjašnjen. Cilj rada je prikazati suvremene spoznaje o incidenciji i uzrocima amoksicilinom induciranog egzantema tijekom liječenja akutne infekcije gornjih dišnih putova kod pacijenata sa serološki dokazanom akutnom infektivnom mononukleozom. Pretražena je Medline/PubMed baza podataka. Novije studije

pokazuju da je incidencija amoksicilinskog osipa značajno manja. Smatra se da uslijed virusne infekcije dolazi do razvoja prolaznih imunoloških promjena koje dovode do razvoja reverzibilne reakcije preosjetljivosti na antibiotik, no neke studije sugeriraju da se može raditi o razvoju prave, trajne alergijske reakcije na lijek. U slučaju razvoja generaliziranog makulopapuloznog osipa kod osoba koji su liječeni amoksicilinom zbog akutne infekcije gornjih dišnih putova, morali bismo razmotriti i postojanje akutne infekcije Epstein-Barrovim virusom, a pojavu svakoga osipa potrebno je razjasniti i eventualno učiniti dodatna alergološka testiranja.

**Ključne riječi:** infektivna mononukleoz, Epstein-Barr virus, amoksicilin, ampicilin, osip

---

Marijana Borotha, dr.med., specijalizantica obiteljske medicine, Dom zdravlja Zagreb-Zapad, Prilaz baruna Filipovića 11, Zagreb

Irena Matijašec, dr.med., specijalizantica obiteljske medicine, Dom zdravlja Varaždinske županije

Danijela Kužić Terzić, dr.med., specijalizantica obiteljske medicine, Dom zdravlja Zagreb-Zapad, Prilaz baruna Filipovića 11, Zagreb

Prim. Suzana Kumbrija, dr.med., spec.obit.med., Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Albaharijeva 4, Zagreb

**Adresa za kontakt:** Marijana Borotha, dr.med., specijalizantica obiteljske medicine, Dom zdravlja Zagreb-Zapad, Prilaz baruna Filipovića 11, Zagreb  
e-mail: [mavavid@yahoo.com](mailto:mavavid@yahoo.com)

## Summary

*Ampicillin/amoxicillin rash* is aminopenicillin-induced, generalized maculopapulose exanthema in patients undergoing aminopenicillin treatment with acute infectious mononucleosis induced by the Epstein-Barr virus. It is believed that this unique phenomenon occurs in 70-100% of patients with infectious mononucleosis treated with aminopenicillins. The mechanism of this rash has not been completely clarified. The aim of the paper is to present contemporary knowledge of incidence and causes of amoxicillin-induced exanthema during the treatment of acute upper respiratory tract infection in patients with serologically proven acute infectious mononucleosis. Medline/PubMed database has been searched. Recent studies have shown that the incidence of amoxicillin rash is significantly lower. It is believed that the underlying viral infection triggers antibiotic hypersensitivity secondary to transient immune system alterations, but some reports suggest the possibility of true and persistent drug allergy. In the case of the development of a generalized maculopapulose rash in patients treated with amoxicillin due to acute upper respiratory tract infection, the existence of acute Epstein-Barr virus infection should be considered and each rash occurrence needs to be clarified. Additional allergologic testing is advisable.

**Key words:** infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, amoxicillin, ampicillin, exanthema

## Uvod

Akutne respiratorne infekcije (ARI) su najčešće infekcije u čovjeka, te su i najčešće bolesti suvremenog čovjeka uopće. Odrastao čovjek u prosjeku oboli 3 do 5 puta godišnje od ARI, dok djeca nešto češće, i do 10 puta (1). Prema izvješću Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2016. godinu, broj utvrđenih bolesti i stanja zabilježenih u djelatnosti opće/obiteljske medicine iznosi 9.955.023 ili 1% manje u odnosu na 2015.

Na prvom mjestu su bolesti dišnog sustava, 1.534.936 ili 15,4% ukupnog broja utvrđenih bolesti i stanja (2). Respiratorni virusi su odgovorni za više od 85% svih akutnih respiratornih infekcija. No, unatoč tome, ARI su najčešći razlog za propisivanje antibiotika. Primijeniti ili ne primijeniti antimikrobno liječenje pri akutnoj upali gornjih dišnih putova jedna je od najčešćih dvojbi svakodnevne prakse suvremene medicine. Najčešće se zlouporaba antibiotika događa upravo pri liječenju virusnih infekcija gornjeg dišnog sustava. To često može biti nepotrebno i neučinkovito ako se radi o virusnim respiratornim infekcijama, a pritom, posljedica takvog liječenja može biti i pojava nuspojave, među kojima i osipa. Dijagnoza virusne infekcije gornjih dišnih putova se postavlja na temelju kliničke slike bolesti. Najčešći uzročnici upale ždrijela i tonzila su virusi, no 30% primarnih angina uzrokuje streptokok. Najvažniji uzročnik angine je  $\beta$ -hemolitički streptokok iz skupine A ( $\beta$ -HS-A, *Streptococcus pyogenes*). U svakodnevnom praktičnom radu točna etiološka dijagnoza infekcije ždrijela i tonzila se ne postavlja često niti lako, no važno je razlučiti streptokoknu anginu od ostalih, jer ona zahtijeva antimikrobno liječenje (1). Simptomi streptokokne i virusne upale grla se često preklapaju, iako postoje simptomi više karakteristični za virusnu upalu (npr. kataralni simptomi), te oni koji govore u prilog streptokoknoj upali. Prema preporukama ISKRA hrvatskih nacionalnih smjernica za grlobolju Centorovi kriteriji bi se trebali koristiti pri donošenju odluke o bakteriološkom testiranju (brzi test za dokaz streptokoknog antigena ili standardna kultivacija na bogatim krvnim hranilištima) i provedbi antimikrobnog liječenja u slučaju pozitivnog bakteriološkog testa. Radna skupina preporučuje za pacijente s zbrojem bodova od 2 do 4 po Centoru učiniti bakteriološko testiranje te propisivanje antibiotske terapije u slučaju pozitivnog nalaza. Lijek izbora u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa kod djece i odraslih je penicilin. Asimptomatsko kliconoštvo  $\beta$ -hemolitičkog streptokoka iz skupine A može biti

registrirano i u do 40% zdravih ljudi, a pozitivan nalaz bakteriološkog testiranja na  $\beta$ -HS-A ne isključuje infekciju Epstein-Barrovim

(EB) virusom. Infektivna mononukleoza (IM) je virusna infekcija koja se najčešće klinički očituje anginoznim oblikom. Prema ISKRA smjernicama ako grlobolja, povišena temperatura i slabost traju dulje od 7 dana treba posumnjati na infektivnu mononukleozu (3).

### Infektivna mononukleoza

Infektivna mononukleoza je akutna virusna infekcija retikuloendotelnog i limfatičnog sustava, najčešće uzrokovana humanim  $\gamma$ -herpes virusom, Epstein-Barrovim virusom.

### Epidemiologija

Popularno je zvana i „bolest poljupca“ jer je put prijenosa virusa slinom, najčešće asimptomatske EBV-seropozitivne osobe, osobe s akutnom infekcijom, te transfuzijom. Stoga, najčešće obolijevaju djeca, adolescenti i mladi odrasli. Javlja se sporadično, neovisno o sezoni.

### Patogeneza

Inkubacija virusa je 30-50 dana. Virus se razmnožava u nazofaringealnim epitelnim stanicama, gdje inficira i B-limfocite, s posljedičnom hiperplazijom limfatičnog tkiva (limfnih čvorova, tonzila, slezene i jetre). Fokalno nakupljanje atipičnih limfocita nalazi se i na mnogim drugim organima, te u perifernoj krvi. Imunološka reakcija na EBV infekciju je kompleksna: osim formiranja specifičnih EBV protutijela (anti-EBNA, anti-VCA), stvaraju se i heterofilna IgM protutijela, te protutijela koja se vežu na trombocite, neutrofile, limfocite, nuklearne antigene i ampicilin. U imunološkoj reakciji sudjeluju T- i NK-stanice s ciljem ograničenja povećanja broja B-limfocita inficiranih EBV-om i njihove maligne proliferacije. U rekonvalescentnoj fazi iz periferije nestaju atipični limfociti, no, unatoč tome virus u latentnom

obliku ostaje u epitelnim stanicama orofarinksa i B-limfocitima (4-11).

### Klinička slika

U prodromalnoj fazi javljaju se simptomi poput subfebriliteta, opće slabosti, umora, artralgijske i mijalgije, baš kao i u bilo kojoj akutnoj infekciji gornjih dišnih putova. Primarna EBV infekcija je vrlo često asimptomatska, najčešće kod male djece. Kod simptomatski izražene bolesti nađe se trijas simptoma, vrućica (u trajanju od 10 do 14 dana), eksudativan tonzilofaringitis, te generalizirana, no osobito, cervikalna limfadenopatija. Umor je najizraženiji u 2. ili 3. tjednu bolesti, a može trajati tjednima ili mjesecima. Također mogu biti prisutne splenomegalija (između 7. i 10. dana bolesti) i hepatomegalija, enantem nepca i makulopapulozan osip. U perifernoj krvi krajem prvog tjedna bolesti vidljiva je apsolutna limfocitoza, s pojavom atipičnih (reaktivnih) limfocita (u trajanju od 2 do 3 tjedna), te umjeren porast aminotransferaza u drugom tjednu bolesti. Tijek bolesti je u pravilu povoljan, i kliničke manifestacije se spontano povlače kroz 2-3 tjedna. Komplikacije se javljaju rijetko, a mogu biti ruptura slezene, miokarditis neurološke te hematološke komplikacije.

### Osip

Tijekom infektivne mononukleoze, u 3-15% pacijenata pojavi se osip, koji morfološki može biti raznolik. Najčešće je makulopapulozan, morbiliforman, rubeoliforman, zatim petehijalan, urtikarijalan, rjeđe skarlatiniforman ili tipa multiformnog eksudativnog eritema, koji ne svrbi. Lokaliziran je pretežito na trupu, poštedujući ekstremitete. Pojavljuje se tijekom prvih dana bolesti i nestaje unutar 1-6 dana (4-11).

### Dijagnostika

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike a potvrđuje serološkim metodama. Paul-Bunnell testom ili monospot testom aglutinacije

se dokazuje prisutnost heterofilnih protutijela. Specifičnim metodama serološke dijagnostike dokazuju se protutijela protiv virusnog kapsidnog antigena (VCA IgM i IgG), protiv ranog antigena (EA) i nuklearnog antigena (EBNA). Protutijela protiv VCA (IgM i IgG) i EA javljaju se rano u početku bolesti, a protutijela protiv EBNA razvijaju se nakon akutne faze bolesti, i u niskom titru mogu ostati doživotno, uz također anti-VCA IgG. Izolacija EBV je moguća i iz sline i ispirka nazofarinksa i tijekom akutne i preboljele infekcije, stoga ta metoda nema etiološku važnost.

### Diferencijalna dijagnoza

Infektivnu mononukleozu uzrokovanu EBV ponekad je teško razlučiti od tonzilofaringitisa uzrokovanog beta-hemolitičkim streptokokom grupe A, a izolacija te bakterije iz orofarinksa ne isključuje infekciju EBV-om. U diferencijalno-dijagnostičkom smislu treba još razlučiti infekciju citomegalovirusom, toksoplazmozu, hepatitis B, rubeolu, primarnu HIV infekciju (4-11).

### Liječenje

Infektivna mononukleozu je najčešće blaga, samolimitirajuća limfoproliferativna bolest, koja se u pravilu liječi mirovanjem i simptomatskom terapijom. Liječenje antibioticima ne utječe na tijek bolesti (4-11).

### Aminopenicilini

Penicilini su  $\beta$ -laktamski antibiotici dobiveni iz filtrata kulture plijesni. Penicilin je 1928.g. otkrio Fleming. Oni su vrlo djelotvorni lijekovi i razmjerno niske toksičnosti. Penicilin G primjenjuje se parenteralno, u tri osnovna pripravka: kristalni pripravak benzilpenicilin, prokainpenicilin G i depo-pripravak benzatinpenicilin G. Penicilin V ili fenoksimetilpenicilin je prikladan za peroralnu primjenu, te se primjenjuje u liječenju faringitisa. Kloksacilin i meticilin su polusintetski penicilini otporni na penicilinazu. Karboksipenicilini su

polusintetski penicilini III.generacije izvedeni iz ampicilina. Piperacilin je ureidopenicilin, sintetski penicilin IV.generacije, koji se u kombinaciji s tazobaktamom primjenjuje parenteralno.

Aminopenicilini su penicilini proširenog spektra djelovanja jer djeluju na gram-pozitivne i gram-negativne uzročnike. Oni su penicilini II. generacije i osjetljivi su na  $\beta$ -laktamazu. Najpropisivaniji su antimikrobni lijekovi, čiji najvažniji predstavnici su ampicilin i amoksicilin. Djelovanje im je baktericidno, ometanjem sinteze stanične stijenke bakterije. Indicirani su u liječenju infekcija gornjeg dišnog sustava (otitis media, sinusitis) i donjeg dišnog sustava (egzacerbacija bakterijskog bronhitisa, ambulatne pneumonije), infekcija mokraćnog sustava, te infekcije H.pylori.

Najčešće nuspojave penicilina su reakcije preosjetljivosti. One mogu biti neposredne reakcije (manje od 0.5%), kao urtikarija, angioedem i anafilaktička reakcija, te odgođene (8%), kao serumska bolest, a pojavljuju se nakon 7 do 10 dana. Uz primjenu aminopenicilina češći su osipi koji se javljaju u oko 10% pacijenata. Osip uz ampicilin nije uvijek znak preosjetljivosti, već se pojavljuje u bolesnika s infektivnom mononukleozom, HIV infekcijom ili bolesnika s KLL (6,12,13).

Prema hrvatskim ISKRA smjernicama za grlobolju, u slučaju preosjetljivosti na penicilin, azitromicin, klaritromicin ili cefalosporini II i III generacije su lijekovi izbora u liječenju grlobolje uzrokovane  $\beta$ -HS-A kod djece i odraslih, a amoksicilin i klavulanska kiselina su prvi lijek izbora kod rekurentne epizode grlobolje uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom grupe A, jer postoji mala, ali postojeća mogućnost da se radi o relapsu radi neuspjeha provedene terapije penicilinom V ili G. Iako su dokazi o učinkovitosti amoksicilina u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa neupitni, oni se ne preporučuju u prvoj liniji liječenja zbog širokog spektra djelovanja i mogućeg razvoja rezistencije (3).

### **Ampicilinski/amoksicilinski osip**

*Ampicilinski/amoksicilinski osip* je aminopenicilinima induciran egzantem kod osoba koji u tijeku liječenja aminopenicilinima imaju i akutnu infektivnu mononukleozu izazvanu EB virusom. Taj jedinstveni fenomen se prvi puta opisuje tijekom šezdesetih godina 20. stoljeća, s incidencijom od 70-100%. Novije studije ipak pokazuju manju incidenciju.

*Ampicilinski/amoksicilinski osip* je generaliziran makulopapulozan, kod djece najčešće morbiliforman, osip koji zahvaća lice i vrat, trup, ekstremitete, te povremeno i dlanove i tabane. Teške kožne reakcije, poput multifornog eritema ili Stevens-Johnsonovog sindroma, izrazito su rijetke manifestacije. Za razliku od osipa induciranog EB virusom kod osoba koje nisu uzimale antibiotik, ovaj osip je produženog trajanja, uz izražen svrbež.

Mehanizam nastanka ovog osipa nije u potpunosti razjašnjen. Radi se o odgođenoj reakciji na aminopeniciline, s pojavnošću od 7 do 10 dana od početka terapije antibiotikom. Poznato je da je podležeća virusna infekcija rizičan faktor za razvoj alergijske reakcije na lijekove: osim amoksicilin-induciranog osipa tijekom infektivne mononukleoze, može doći do razvoja egzantema tijekom liječenja ampicilinom za vrijeme citomegalovirusne infekcije, generaliziranog trimetoprim-sulfmetoksazol-induciranog osipa kod oboljelih od HIV infekcije. Djeca koja tijekom virusne infekcije, najčešće influence ili varicela, uzimaju salicilate su sklonija razvoju masne infiltracije jetre i encefalopatije (Reyeov sindrom). Također lijekovi poput antibiotika ili analgetika/antipiretika mogu izazvati agranulocitozu, a smatra se da je virusna infekcija predispozicijski faktor (6-11,14-16). Također makulopapulozni osip tijekom infektivne mononukleoze može biti izazvan i drugim antibioticima, ali manjom učestalošću: 14% penicilin G, kloksacilin ili tetraciklin (15), 8% penicilin, 15% amoksicilin+klavulanska kiselina, 15% cefalosporini, 9% makrolidi (7).

Cilj rada je prikazati suvremene spoznaje o incidenciji i uzrocima amoksicilinom induciranog egzantema tijekom liječenja akutne infekcije gornjih dišnih putova kod bolesnika sa serološki dokazanom akutnom infektivnom mononukleozom.

Pretražena je Medline/PubMed baza podataka prema ključnim riječima infektivna mononukleozna ili Epstein-Barr virusna infekcija i amoksicilin ili ampicilin i osip.

### **Rasprava**

Općenito se smatra da je virusna infekcija rizični faktor za razvoj alergijske reakcije na lijekove (6,14). Pojava osipa u djece liječene aminopenicilinima tijekom akutne infektivne mononukleoze uzrokovane EB virusom opisuje se u mnogim pedijatrijskim knjigama (5,7,11). Aminopenicilinima induciran egzantem tijekom akutne IM uzrokovane EB virusom se prvi puta opisuje tijekom šezdesetih godina 20.-og stoljeća, s incidencijom od 70 do 100%. Patel i sur., Pullen i sur., te Brown i sur. otkrili su jedinstven fenomen, ampicilinski osip, u djece liječene ampicilinom tijekom akutne IM EBV (17-19). Taj osip se razlikuje od osipa koji se spontano može razviti tijekom akutne IM kod osoba koje nisu liječene antibioticima, po tome što je generaliziran i zahvaća lice i vrat, trup, ekstremitete te povremeno dlanove i tabane. Nije pronađena poveznica s antibiotskom dozom, trajanjem antibiotske terapije, zabilježenom pojavom atopije u ranijoj povijesti bolesti niti ranijom izloženošću penicilinu. Od tada incidencija nije revidirana(7).

Chovel-Sella i suradnici su svojom retrospektivnom studijom pokazali da je incidencija amoksicilinskog osipa mnogo manja nego što je opisivano u ranijim istraživanjima (oko 30%). Studija je provedena na svoj djeci hospitaliziranoj u 2 velika tercijarna medicinska centra u Izraelu u razdoblju od 1999. do 2009. godine. 238 djece (srednje dobi 6.13 +/- 5.17 g) oboljelih od serološki dokazane akutne IM EB virusom zadovoljavalo je kriterije studije, od

čega je 173 uzimalo antibiotike tijekom infekcije EBV. Osip je bio povezan s uzimanjem lijeka ukoliko se razvio nakon početka uzimanja, te 48 sati po završetku uzimanja antibiotika. 32.9% djece koji su uzimali antibiotik razvilo je osip, u usporedbi s 23.1% onih koji su razvili osip a da nisu uzimali antibiotik, te 5-10% onih iz opće populacije koji razviju osip na ampicilin odnosno amoksicilin. Najveća incidencija od 29.5% bila je uz uzimanje amoksicilina (8.5% penicilin, 15.5% amoksicilin+klavulanska kiselina, 15.3% cefalosporini, 9% makrolidi). Pokazalo se također, da je u pacijenata koji su uzimali amoksicilin i imali jače otečene submandibularne limfne čvorove, disfagiju i leukocitozu osip bio rjeđi. Manja incidencija pojave osipa na amoksicilin u usporedbi s ampicilinom može se objasniti njegovom boljom apsorpcijom i urinarnom ekskrecijom. Također se manja incidencija može objasniti i činjenicom da je studija rađena na homogenoj izraelskoj populaciji koja je manje sklona razvoju osipa (7).

Thompson i Ramos su proveli sustavni pregled literature, te zaključuju da u najranijim studijama (17,18) postoji nedostatan metodološki postupak, te je nemoguće determinirati eventualnu metodološku pogrešku, koja je mogla dovesti do precijenjivanja incidencije. Novije studije (7,20) zaključuju da je incidencija mnogo manja, no, ipak, provedene su na etnički i genetski homogenim populacijama, što može predstavljati selekcijsku pristranost, i onemogućavati sigurnu redefiniciju incidencije. Stoga, Thompson i Ramos ističu potrebu provedbe prospektivnih studija, na različitim populacijama ambulantnih pacijenata, s jasnom definicijom dijagnoze, jasnim opisom osipa, istražujući genetičke, imunološke i farmakološke mehanizme ovog fenomena (11).

Za razliku od ranijih studija (17,18,19), koje pokazuju značajno povišen apsolutni rizik pojave osipa kod oboljelih od akutne IM i liječenih ampicilinom, novije studije (7,20) istraživanje baziraju na amoksicilinu i pokazuju da incidencija pojave osipa nije značajna, već je rizik od pojave

osipa nakon uzimanja amoksicilina sličan riziku pojave osipa tijekom akutne IM kod osoba koje nisu uzimale nikakav antibiotik. Chew i suradnici stoga sugeriraju da bi se u liječenju tonzilitisa uzrokovanog beta-HS grupe trebalo razmisliti i o amoksicilinu, ukoliko se javi intolerancija naspram penicilina V (10).

Iako kod određenih autora prevladava mišljenje da je u većini slučajeva amoksicilinski osip tijekom akutne IM EB virusom samo prolazan i reverzibilan i da alergološka testiranja nisu potrebna, patogeneza aminopenicilinima induciranoj pojavi osipa još nije u potpunosti razjašnjena. Nejasno je radi li se o prolaznoj imunostimulaciji EB virusom, ili razvoju prave alergijske reakcije (7,15).

Renn i suradnici svojim istraživanjem zaključuju da aminopenicilinima-induciran egzantem tijekom akutne IM može biti posljedica razvoja prave lijek-specifične preosjetljivosti, i da bi bilo preporučljivo kod svih pacijenata sa aminopenicilinima-induciranim osipom tijekom infektivne mononukleoze provesti alergološka testiranja. U studiju je uključeno 4 pacijenta koji su razvili generalizirani makulopapulozni osip 7-8 dana od početka terapije amoksicilinom, i kojima je akutna infektivna mononukleoza potvrđena specifičnim IgM i IgG protutijelima. Trima pacijentima učinjeni su in vivo kožni testovi. Dvojica pacijenata imali su pozitivan patch/intrakutani test na amoksicilin i ampicilin. U 3 od 4 pacijenta bio je pozitivan LTT nakon inkubacije amoksicilinom i ampicilinom. Nije bio detektiran specifični IgE na amoksicilin, ampicilin, benzilpenicilin ili fenoksimetilpenicilin. Samo 1 od 4 pacijenata je imao negativan LTT, i negativne kožne testove, te je također imao i manje izražen osip. Stoga, zaključuju da je osip kod tog pacijenta mogao biti virus-ovisan, no to nisu mogli demonstrirati (6).

González-Delgado i suradnici prikazali su slučaj sedmogodišnje djevojčice, kod koje se 9. dan nakon početka terapije amoksicilin-klavulanskom kiselinom tijekom akutne IM razvila rijetka kožna reakcija, multififormni eritem (generalizirani osip

„poput mete“, uz svrbež). Djevojčica je prethodno podnosila isti lijek bez ikakvih reakcija. Dva mjeseca kasnije provedeni su prick-test, intradermalni test, i patch test na peniciloil-polilizin, MDM, benzilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, cefazolin, cefotaksim. Rezultati prick testa i intradermalnog testa nakon 24-satnog očitavanja su bili pozitivni na amoksicilin i ampicilin. Također, patch test je bio pozitivan samo na amoksicilin i ampicilin. Nije bio detektiran specifični IgE na amoksicilin i ampicilin. Nakon godine dana testiranje je ponovljeno. Dobiveni su isti rezultati. Autori zaključuju da bi se u ovom slučaju moglo raditi o pravoj senzitivaciji na aminopeniciline, a ne tek o prolaznom fenomenu (14).

Jappe je u svom radu također testirao hipotezu da se kod nekih pacijenata može razviti prava alergijska reakcija na aminopeniciline. Kod 8 (od 41) pacijenata kod kojih se razvio osip nakon uzimanja aminopenicilina dokazana je akutna IM EB virusom. Nakon povlačenja bolesti, no ne ranije od 3 mjeseca od potvrde EBV infekcije, provelo se alergološko testiranje: IgE na amoksicilin, ampicilin, penicilin i cefaklor, prick test i patch test na amoksicilin, cefotaksim i benzilpenicilin s očitanjem nakon 48 i 72 sata. Petoro pacijenata imao je pozitivan patch test na amoksicilin, (dvoje od njih i na penicilin). Kod jednog od pet pacijenata proveden je provokacijski test na amoksicilin koji je bio pozitivan nakon 48 sati, a na cefalosporin je bio negativan. Kod drugog pacijenta koji je također imao pozitivan patch test na amoksicilin, provokacijski test na penicilin je bio negativan. Četvero od 8 pacijenata je odbilo provokacijski test. Kod dva od tri pacijenta koji su imali negativne rezultate alergoloških testiranja, proveden je provokacijski test na amoksicilin koji je bio negativan, te autor zaključuje da je kod tih triju pacijenata može raditi tek o prolaznom gubitku tolerancije na lijek. Dodatnim praćenjem pacijenata, čiji je patch test bio pozitivan na amoksicilin, otkrivena je perzistentna reakcija na amoksicilin te Jappe dokazuje da se u nekih

bolesnika može razviti pravi, trajni odgođeni tip alergijske reakcije na aminopeniciline. Kod pacijenata s aminopenicilinima induciranim egzantemom trebalo bi stoga osim utvrđivanja EBV infekcije provesti i alergološka testiranja (15).

U svojoj studiji Ónodi-Nagy i suradnici također su ispitivali da li je došlo do razvoja senzitivacije na amoksicilin kod pacijenata s osipom tijekom EBV infekcije. U studiji provedenoj u razdoblju od 2002. do 2012. g., u 10 mladih odraslih pacijenata (srednja dob 22.9, između 15-35 godina), oboljelih od serološki dokazane IM (pozitivna specifična IgM i IgG antitijela), kod kojih se pojavio generalizirani makulopapulozan osip, istraživala se osjetljivost na antibiotike. Svim pacijentima je bila ordinirana antibiotska terapija amoksicilinom i klavulanskom kiselinom prije izbijanja osipa. Kod dvoje pacijenata je još uz navedenu terapiju bio ordiniran klaritromicin ili cefiksim. U svih 10 pacijenata provedeno je in vitro testiranje 1 do 1.5 mjesec nakon pojave egzantema. Nije bilo proliferacije T-limfocita nakon inkubacije s amoksicilinom i klavulanskom kiselinom, te je bio jedan pozitivan odgovor nakon inkubacije s cefiksimom. Kod 6 bolesnika je potom provedeno in vivo testiranje (prick test, intradermalni test, patch test). Prick test je kod svih bolesnika bio negativan. Intradermalni test je bio pozitivan kod 4 bolesnika. Patch test je bio proveden nakon negativnog prick i intradermalnog testa i bio je negativan kod dva preostala bolesnika. Budući da je in vivo testiranje provedeno 6 mjeseci nakon nestanka egzantema, zaključuje se da se kod ovih 4 bolesnika razvila prava osjetljivost na antibiotike. In vitro testiranje nije dovoljno osjetljivo, stoga se preporučuje provoditi in vivo testiranje, kojim su, zaključuju autori, u svojoj studiji dokazali razvoj prave senzitivacije na aminopeniciline (8).

Nasuprot mišljenju da EB virusna infekcija ima ulogu u razvoju prave, perzistentne alergije na lijekove, Thompson i Ramos sugeriraju da podležeća EB virusna infekcija, koja dovodi do promjena u imunološkom sustavu, trigerira

antibiotsku preosjetljivost. Opisuju da tijekom infektivne mononukleoze dolazi do razvoja značajne limfocitoze s ekspanzijom aktiviranih CD8<sup>+</sup> T-limfocita, koji otpuštaju specifične citokine, interferon- $\gamma$  i interleukin -2, i čija razina i aktivnost potom porastu. Povećana aktivnost interferona- $\gamma$  inhibira aktivnost Th2 stanica, što ima za posljedicu smanjeno otpuštanje interleukina-4, interleukina-5, interleukina-6, interleukina-9, interleukina-10 i interleukina-13. Supresija aktivnosti interleukina-10 se smatra faktorom odgovornim za predispoziciju za razvoj antibioticima-induciranog osipa, koja dovodi do pada imunološke tolerancije i porasta reaktivnosti na određene antigene. Supresija interleukina-10 također dovodi do porasta aktivnosti Th1 stanica, koje doprinose razvoju reakcije preosjetljivosti odgođenog tipa. Posljedično, dolazi do razvoja eritematoznih, makulopapularno kožnih promjena kod osoba koje bi inače tolerirale prisutnost ovih antigena. Postoje dokazi da se naknadnim izlaganjem pacijenata antibioticima nije uspjela izazvati ponovna pojava osipa. Autori zaključuju da postoje dokazi dva mehanizma nastanka antibioticima-induciranog osipa tijekom EB virusne infekcije: onaj češći, kod kojeg postoji razvoj prolaznih i reverzibilnih imunoloških promjena uslijed infekcije EB virusom, te rjeđi, razvoj prave i perzistentne alergije na lijekove odgođenog tipa. Također zaključuju da je teško razlučiti da li pritom dolazi do razvoja nove, trajne preosjetljivosti na lijekove posljedično infektivnoj mononukleozii ili se radi o relativno rijetkoj preosjetljivosti na lijekove iz opće populacije (11).

## Zaključak

Najranije studije o aminopenicilinima induciranom egzantemu tijekom akutne infektivne mononukleoze uzrokovane Epstein-Barr virusom pokazale su visoku incidenciju ampicilinskog osipa (80-100%). Dvije novije studije pokazale su da je incidencija amoksilinskog osipa mnogo manja,

te da je je rizik od pojave osipa nakon uzimanja amoksilina sličan riziku pojave osipa tijekom akutne infektivne mononukleoze kod osoba koje nisu uzimale nikakav antibiotik. Potrebno je provesti prospektivne studije kako bi se razriješilo ovo pitanje.

Mehanizam nastanka ovog zanimljivog fenomena potrebno je još dodatno rasvijetliti. Smatra se da se predominantno radi o razvoju prolaznih i reverzibilnih imunoloških promjena uslijed virusne infekcije, koje dovode do gubitka antigene tolerancije i razvoja reverzibilne reakcije preosjetljivosti na antibiotik, ili rjeđe, da se radi o razvoju prave i perzistentne alergije na lijekove odgođenog tipa. No, teško je razlučiti da li pritom dolazi do razvoja nove, trajne preosjetljivosti na lijekove posljedično infektivnoj mononukleozii ili se radi o relativno rijetkoj preosjetljivosti na lijekove iz opće populacije. Također je poznato da u 3-15% pacijenata oboljelih od infektivne mononukleoze koji nisu uzimali antibiotsku terapiju dolazi do pojave sličnog osipa.

U slučaju pojave generaliziranog, makulopapuloznog/morbiliformnog osipa kod djece, adolescenata i mladih odraslih osoba koji su liječeni amoksilinom zbog akutne infekcije gornjih dišnih putova, morali bismo razmotriti i postojanje akutne infekcije Epstein-Barr virusom.

Postoje dokazi da bi pojava amoksilinskog osipa tijekom akutne infektivne mononukleoze mogla značiti razvoj prave alergijske reakcije, odgođenog tipa. Pojavu svakoga osipa potrebno je razjasniti i eventualno učiniti dodatna alergološka testiranja.

## Literatura

1. Kuzman I, Petričević I. Infekcije gornjih dišnih putova. U: Vrhovac B i sur. Interna medicina. 3. promj. dop. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003. Str. 1489-97.
2. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/01/ljetopis\\_2016\\_IX.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/01/ljetopis_2016_IX.pdf). (15. ožujak 2018.)



3. Tambić Andrašević A, Baudoin T, Vukelić D, Mimica Matanović S, Bejuk D, Puževski D i sur. ISKRA smjernice za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup - hrvatske nacionalne smjernice. [Zagreb: ISKRA Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike; 2008.] Dostupno na: <http://iskra.bfm.hr/Upload/Smjernice/Grlobolja/grlobolja.pdf> (30. svibanj 2018.)
4. Božinović D, Baršić B. Virusne bolesti. U: Vrhovac B i sur. Interna medicina. 3. promj. dop. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003. Str. 1531-3.
5. Kačić M, Mardešić D. Virusne bolesti. U: Mardešić D i sur. Pedijatrija. 7. dop. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2003. Str. 520-2.
6. Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, Al-Masaoudi T, Merk HF, Sachs B. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *Br J Dermatol.* 2002;147:1166-70.
7. Chovel-Sella A, Tov AB, Lahav E, Mor O, Rudich H, Paret G i sur. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics.* 2013;131:1424-7.
8. Ónodi-Nagy K, Kinyó Á, Meszes A, Garaczi E, Kemény L, Bata-Csörgo Z. Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015;11(1):1. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4362637/> (30. studeni 2018.)
9. Koufakis T, Gabranis I. Infectious mononucleosis skin rash without previous antibiotic use. *Braz J Infect Dis.* 2015;19(5):553. Dostupno na: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-86702015000500553&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-86702015000500553&script=sci_arttext) (30. studeni 2018.)
10. Chew C, Goenka A. Question 2: Does amoxicillin exposure increase the risk of rash in children with acute Epstein-Barr virus infection. *Arch Dis Child.* 2016;101:500-2.
11. Thompson DF, Ramos CI. Antibiotic-induced rash in patients with infectious mononucleosis. *Ann Pharmacother.* 2017;51:154-62.
12. Francetić I, Merćep I. Antimikrobni lijekovi. U: Vrhovac B i sur. Interna medicina. 3. promj. dop. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003. Str. 289-93.
13. Francetić I, Makar-Aušperger K, Baršić B, Begovac J, Lovrić Z. Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija. U: Francetić I i sur, ur. Farmakoterapijski priručnik. 7. obn. dop. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. Str. 390-1.
14. González-Delgado P, Blanes M, Soriano V, Montoro D, Loeda C, Niveiro E. Erythema multiforme to amoxicillin with concurrent infectio by Epstein-Barr virus. *Allergol Immunopathol.* 2006;34:76-8.
15. Jappe U. Amoxicillin-induced exanthema in patients with infectious mononucleosis: allergy or transient immunostimulation? *Allergy.* 2007;62:1474-5.
16. Fox R, Ghedia R, Nash R. Amoxicillin-associated rash in glandular fever. *BMJ Case Rep.* 2015; bcr-2015-211622. Dostupno na: <https://casereports.bmj.com/content/2015/bcr-2015-211622> (30. studeni 2018.)
17. Patel BM. Skin rash with infectious mononucleosis and ampicilin. *Pediatrics.* 1967;40:910-1.
18. Pullen H, Wright N, Murdoch JM. Hypersensitivity reactions to antibacterial drugs in infectious mononucleosis. *Lancet.* 1967;2:1176-8.
19. Brown GL, Kanwar BS. Drug rashes in glandular fever. *Lancet.* 1967;2:1418.
20. Hocqueloux L, Guinard J, Buret J, Causse X, Guigon A. Do penicillins really increase the frequency of a rash when given during Epstein-Barr virus primary infection? *Clin Infect Dis.* 2013;57:1661-2.