

Alergie na antibiotika

Sedláčková L.
Nemocnice Na Homolce, Praha

ATB den Olomouc, 16. listopadu 2019



Pacientka, nar. 1946

- AA: alergie na penicilin (v dětství)
- NO: 2-4/2016 erysipel 3x, th dalacin, roxitromycin
- 4/2016 – 3. den th roxitromycinem exantém
- Ad alergolog k prošetření alergie na penicilin

S. Kang, M. Amagai, A.L. Bruckner, A.H. Enk, michael, J.S. Orringer: Fitzpatrick's Dermatology 4e © McGraw-Hill Education. All rights reserved.



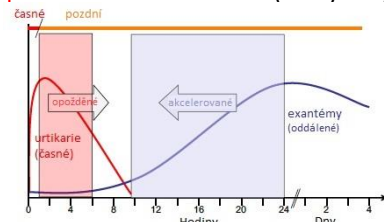
Gell & Coombs classification of hypersensitivity reactions, type I-IV


| Hypersensitivity reactions | | | | | | | |
|----------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------|----------------|-------------------|-------------|---------------------|
| Type | Type I | Type II | Type III | Type IV | | | |
| Main effector | IgE | IgG | IgG | CD4 Th1 | CD4 Th2 | CD4 Th17 | Cytotoxic CD8 – Tc1 |
| Cell | Mastocyte | Complement, NK, macrophages | Complement, macrophages | Macrophages | Eosinophils | Neutrophils | Cytotoxicity |
| Mechanism | | | | | | | |
| Skin disease | Contact urticaria | Pemphigus, bullous pemphigoid | Vasculitis | Psoriasis, ACD | Atopic dermatitis | Psoriasis | ACD |
| Drug allergy | Anaphylaxis | Drug induced cytopenia | Drug induced vasculitis | MPE, DRESS | DRESS | AGEP | TEN |

Villani AP Current Opinion in Toxicology 2018


Klinická klasifikace lékových hypersenzitivit

- podle intervalu od podání léku do začátku reakce
- **časné** = immediate (.. IgE, do 1-6 hod)
- **pozdní** = non-immediate (.. T-lymfo)





anafylaxe
angioedém
urtika
bronchospasmus

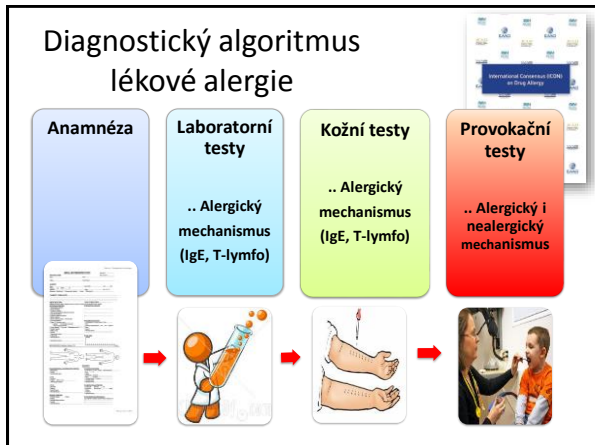


makulopapulozní
exantém, ...

Demoly P et al, ICON on Drug Allergy, Allergy 2014

Dg: lab + kožní testy

| Typ I IgE | Typ II a III Cytopenie, sérová nemoc | Typ IV T-lymfo |
|-------------------------|--|----------------------------|
| časná | pozdní | pozdní |
| Lab: sIgE, BAT | ∅ | Lab: LTT |
| Kožní testy (20 min) | | Kožní testy (24-48 hod) |

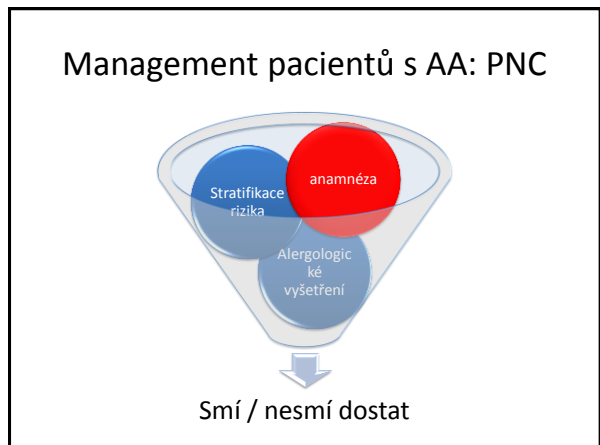


Pacientka, nar. 1946

- **Lab:** specifické IgE penicilin V a penicilin G negativní; BAT fenoxymetylpenicilin negativní
- **Kožní testy:** Penicilin G 10 000 IU/ml prick + intradermální: negativní
- **Provokační test:** V-Penicilin p.o. (0,8 MIU – 1,2 MIU – 2,4 MIU): negativní
- **Alergie na penicilin vyloučena**
- Léčba pokračovala 7-9/2016

Alergie na β -laktamová ATB

- Epidemiologie dle anamnézy:
0,01-0,04 % (60.léta) ... 8-12 % (2000) ... 15 % (2017)
- Použití náhradních ATB léčbu prodlužuje, prodražuje, přibývá komplikací i rezistence (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, p. 790-6.)
- Silně naddiagnostikovaná: vyšetření potvrdí alergii u cca 5 - 10 % pacientů s „AA: PNC“



Časná alergie (IgE)

- Začátek do **1 hod** (6 hodin) od **první dávky** (jakékoli dávky)
- **Urtika, angioedém, bronchospasmus, anafylaxe**
- Ihned přerušit, znovu nedat
- Léčba anafylaxe (adrenalin)
- Anafylaxe → odběr tryptázy v akutní fázi (15 min – 3 hod)
- za 3-4 týdny specifické IgE penicilin V, penicilin G, ampicilin, amoxicilin (ImmunoCAP)
- Alergologické vyšetření (BAT, KT, DPT .. potvrzení alergie, rozsah eliminace)

Lehké pozdní exantémy

Makulopapulózní exantém vzniklý za > 6 hod (obvykle za několik dní) od zahájení léčby

Dif dg: infekční (spála, spalničky, 5. a 6. nemoc, EBV, nemoc rukou, nohou úst ..). Alergologické vyšetření vhodné (vyloučení alergie).

Benefit > riziko: v léčbě lze pokračovat při nepřítomnosti varovných příznaků závažných forem

Threatening through - CAVE

- Dohled! Průběžně přehodnocovat!
- Varovné příznaky závažných **časných** reakcí: rychlý rozvoj multisystémových symptomů (**anafylaxe**), stridor, dysfonie, sialorhea (**laryngeální edém**) → **ex**
- Varovné příznaky závažných **pozdních** reakcí → **ex**



Závažné pozdní formy

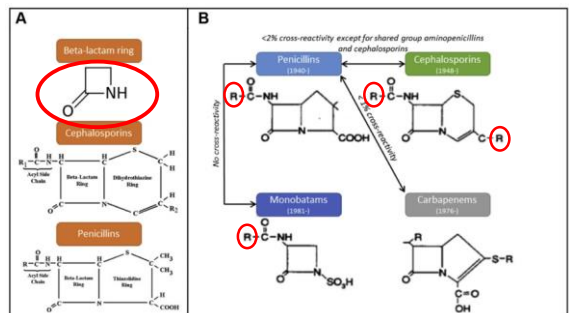
- Raritní výskyt
- Dg klinická - neexistence specifických dg testů
- **Přerušit, znovu nepodávat**
- Sérová nemoc
- Organové projevy, cytopenie
- SJS / TEN*
- DRESS syndrom*
- AGEP*
- vaskulitis *

Alergologická konzultace vhodná, ale velmi limitované možnosti diagnostické i léčebné (kontraindikován provokační test i desenzitizace)

Varovné příznaky SCARs (severe cutaneous adverse reactions)

| SJS / TEN | vaskulitidy | DRESS | AGEP |
|--|--------------------|--|--|
| | | | |
| Bolestivá kůže Eroze na sliznicích Puchýře, buly | Purpura nekrózy | Exantém >50% povrchu Horečka Otok v obličeji Uzlinový sy eosinofilie | Pustuly sterilní Začátek do 48 hod neutrofilie |

β-laktamy a zkřížená reaktivita



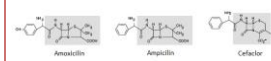
Trubiano JA, J Allergy Clin Immunol Pract. 2017

Common penicillins, aminopenicillins and cephalosporins that share an identical or similar R1- and R2-group side chains

Trubiano JA, J Allergy Clin Immunol Pract. 2017

Shodný / podobný R

- aminopeniciliny + aminocefalosporiny



- amoxicilin generace 1.
- cefadroxil generace 2.
- cefprozil generace 2.

- ampicilin generace 1.
- cefalexin generace 2.
- cefaclor generace 2.



Aztreonam
ceftazidim

- methoxyiminoskupina u cefalosporinů

generace

- cefuroxim 2.
- cefotaxim 3.
- cefepim 4.
- ceftriaxon 3.
- ceftazidim 3.

Široká x selektivní alergie

- kyselina klavulanová (tolerují všechny ostatní β -laktamy)
- aminopeniciliny (s tolerancí penicilinu)
- cefalosporin (jeden - několik), ...
- diagnostika alergologická: anamnéza - laboratorní testy – kožní testy – provokační testy

Výběr alternativního β -laktamu, když na alergologa není čas



| Riziko dle anamnézy | Alergie na | Bezpečná alternativa | opatření |
|----------------------------------|-----------------|---|----------------------------|
| Nízké (MPE) | PNC | Cefalosporiny, karbapenem, monobaktamy | |
| | cefalosporin | odlišný cefalosporin, penicilin, karbapenem, monobaktam | |
| Vysoké (anafylaxe, časná reakce) | PNC | Obvykle cefalosporiny 3. a vyšší generace, karbapenemy, monobaktamy | DOHLED u 1. dávky (60 min) |
| | cefalosporin | Karbapenem, monobaktam* | |
| Vysoké (SCAR) | β -laktam | ? | |

.. Když léčba spěchá / nutná riziko neléčení > riziko alergie



Provokační test

Nízké riziko anafylaxe či SCARs dle anamnézy

Soustavný dohled, připravenost k přerušení a k léčbě alergické reakce

Příklad i.v.: 1/100 dávky – 60 min –
1/10 dávky – 60 min –
9/10 dávky – 60 - 120 min

Příklad p.o.: (1/4) – 1 tbl ... 60 min

Desenzitizace

Alergie IgE typu potvrzena / silně pravděpodobná (stp anafylaxi)

KI u závažných pozdních forem

Dočasná indukce tolerance

Supervize alergologem s přiměřenou erudicí

průlomová reakce → přerušení, léčba, úprava protokolu

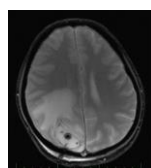
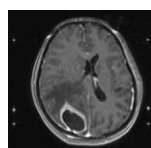
režim intenzivní péče vč okamžitě dostupné plně resuscitační, premedikace, zkušená sestra trvale přítomna (1:1), lékař dostupný okamžitě

Pacientka, nar. 1972

NO 10/2015: mozkový absces
AA: PNC

Th: 22.10. stereotaktická punkce (10 ml putridního obsahu, mikroskop G+koky v řetízích, PCR streptokoky), ATB cefotaxim (2g iv á 6h) + Metronidazol (1g iv á 8h)

MR 5.11. recidiva, 2. punkce (G+koky) → změna ATB

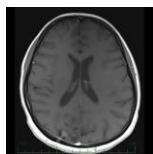


Pacientka, nar. 1972

Upřesnění AA: v dětství nezávažná kožní reakce na PNC, následně snad tolerovala ampicilin v graviditě

6.11. provokační test krystalickým penicilinem G iv: cílová dávka 5 MIU á 4h, podáno v 60-min intervalech 1/100 – 1/10 – 9/10 bez reakce

Th PNC + Metronidazol do 8.12.



.. Když léčba spěchá / nutná riziko neléčení > riziko alergie



Provokační test

Nízké riziko anafylaxe či SCARs dle anamnézy

Soustavný dohled, připravenost k přerušení a k léčbě alergické reakce

Příklad i.v.: 1/100 dávky – 60 min –
1/10 dávky – 60 min –
9/10 dávky – 60 - 120 min

Příklad p.o.: (1/4) – 1 tbl ... 60 min

Desenzitizace

Alergie IgE typu potvrzena / silně pravděpodobná (stp anafylaxi)

KI u závažných pozdních forem


Dočasná indukce tolerance

Supervize alergologem s přiměřenou erudicí

průlomová reakce → přerušení, léčba, úprava protokolu

režim intenzivní péče vč okamžitě dostupné plně resuscitační, premedikace, zkušená sestra trvale přítomna (1:1), lékař dostupný okamžitě

Desenzitizace


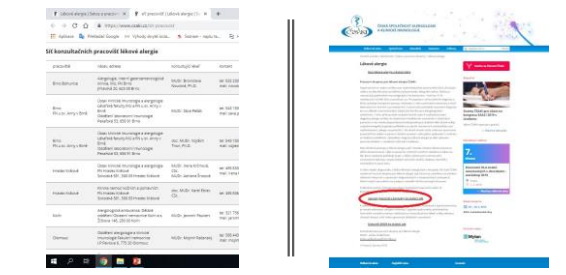


| Step | Solution | Date | Time [min] | Volume injected per step [mL] | Dose administered with this step [mg] | Concentration dose [mg] |
|------|----------|------|------------|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| 1 | 1 | 15 | 15 | 0.45 | 0.0225 | 0.0275 |
| 2 | 1 | 5 | 15 | 1.23 | 0.0315 | 0.0275 |
| 3 | 1 | 10 | 15 | 2.5 | 0.050 | 0.0275 |
| 4 | 1 | 20 | 15 | 5 | 0.06 | 0.1125 |
| 5 | 2 | 5 | 15 | 1.23 | 0.15 | 0.2625 |
| 6 | 2 | 10 | 15 | 2.5 | 0.1 | 0.2625 |
| 7 | 2 | 20 | 15 | 5 | 0.4 | 1.1625 |
| 8 | 2 | 40 | 15 | 10 | 1.2 | 2.8625 |
| 9 | 2 | 80 | 15 | 20 | 2.4 | 5.7625 |
| 10 | 2 | 160 | 15 | 40 | 4.8 | 11.525 |
| 11 | 2 | 320 | 15 | 80 | 9.6 | 23.05 |
| 12 | 2 | 640 | 15 | 160 | 19.2 | 46.1 |

• Princip: velice nízká dávka nevyvolá reakci, dvojnásobky á 15 min až k plné dávce

• Protokoly pro p.o. i i.v.

DESENZITIZAČNÍ DÁVKY


Konzultace
www.csaki.cz/lekove-alergie

Kazuistika 1 (žena, 1950)

Anamnéza

- 3.12.2015 Cefzil anafylaxe
- Rp. Augmentin, „premedikace“, Diprophos i.m., Zyrtec p.o.
- 4.12.2015 anafylaktický šok 30 min po 1. tbl Augmentinu

• aminopeniciliny + aminocefalosporiny



• amoxicilin generace 1.

• cefadroxil generace 2.

• cefprozil generace 2.

Kazuistika 2 (muž, 1976)

Anamnéza


- 10/2016 Anafylaxe 5 min po 1. tbl Xorimaxu (=cefuroximu)

Laboratoř

- 11/2016 SpIgE PNC V, G, ampicilin, amoxicilin, oxacilin, piperacilin, cefuroxim NEG
- BAT cefuroxim + beta-lactamy nehodnotitelný

Kožní testy

- 11/2016 cefuroxim POZ
- 11/2016 ceftriaxon POZ, PPL, MD, PNC G, ampicilin, amoksiklav, cefazolin NEG
- 1/2017 cefotaxim POZ, ceftazidim, cefepime, oxacilin NEG



Kazuistika 2 (muž, 1976)

Anamnéza

- 10/2016 Anafylaxe 5 min po 1. tbl Xorimaxu (=cefuroximu)

Laboratoř

- 11/2016 SpIgE PNC V, G, ampicilin, amoxicilin, oxacilin, piperacilin, cefuroxim NEG
- BAT cefuroxim + beta-lactamy nehodnotitelný

Kožní testy

- 11/2016 cefuroxim POZ
- 11/2016 ceftriaxon POZ, PPL, MD, PNC G, ampicilin, amoksiklav, cefazolin NEG
- 1/2017 cefotaxim POZ, ceftazidim, cefepime, oxacilin NEG

Provokační testy

- 3/2017 V-PNC p.o. 1 – 5 - 10 - 25 - 100 mg: POZ

Kazuistika 2 (muž, 1976)

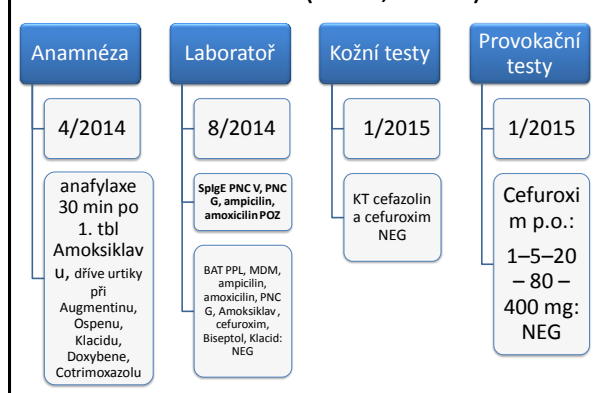
Diagnóza

- Alergie časného typu (IgE)

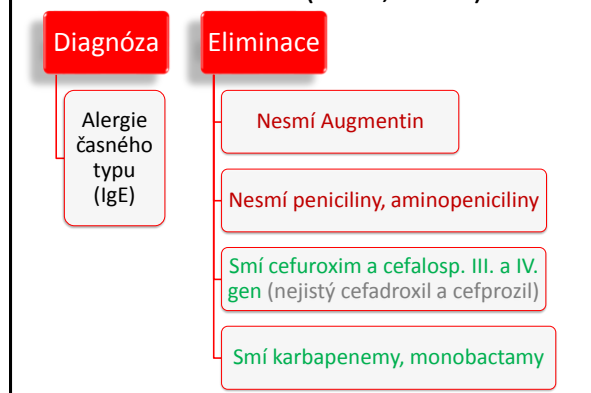
Eliminace

- Cefuroxim
- Cefalosp. I.gen, II.gen, III.gen, IV.gen
- Peniciliny, aminopeniciliny
- Karbapenemy, monobactamy ?

Kazuistika 3 (žena, 1972)



Kazuistika 3 (žena, 1972)



Poděkování



- Kolegům z [Nemocnice Na Homolce](#):
- [Centrum alergologie a klinické imunologie](#): Ledvinová J, Kolářová H
- [Imunologická laboratoř OKBHI](#): Průcha M, Pallová K, Hrušková M, Křížová I, Šafránková I, Walterová Š,
- [Lékárna](#): Khalili-Kotorová A
- [Oddělení klinické mikrobiologie a antibiotické středisko](#): Kubele J, Henyšová J, Vaniš V