



Alergie na beta-laktamová ATB

Sedláčková L.

Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie
a Centrum alergologie a klinické imunologie
Nemocnice Na Homolce, Praha

Epidemiologie alergie na beta-laktamová ATB

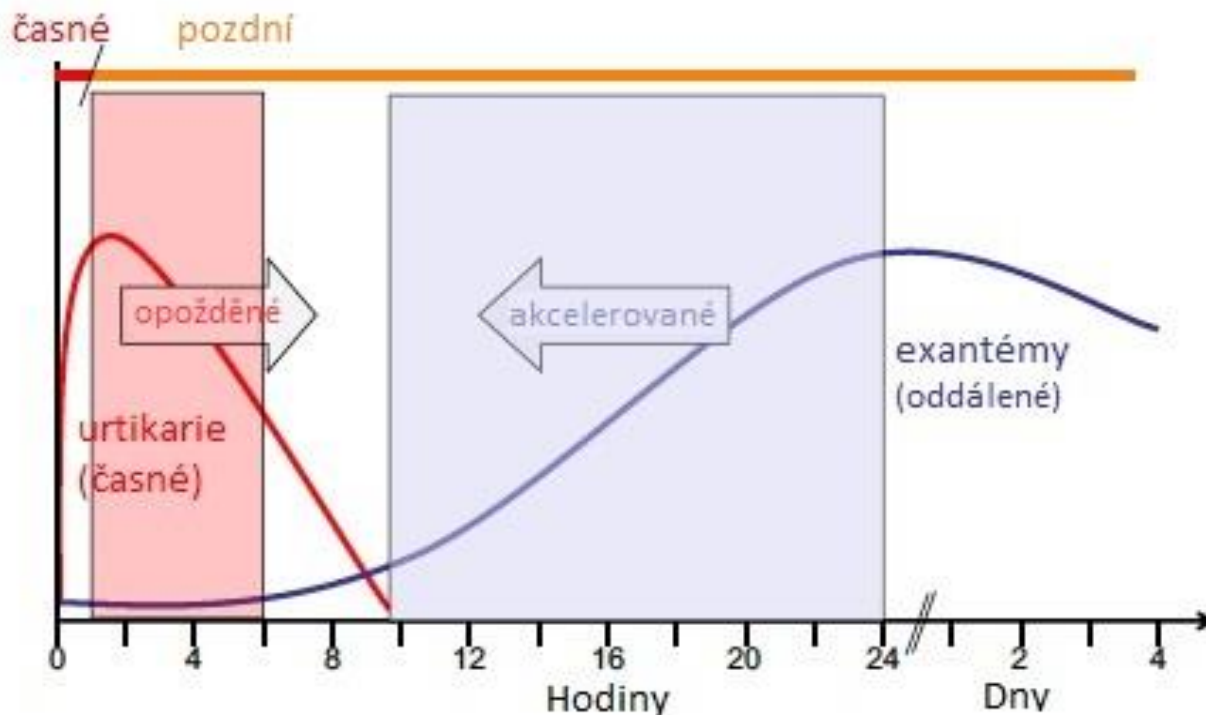
- spolu s NSA - 1. (2). nejčastější příčina hypersenzitivních reakcí
- anafylaxe vyvolaná inj. PNC:
1-2 na 10 000 léčených pacientů *(Solensky R 2010)*
- alergie na PNC v OA: 0,01-0,04 % (60.léta) .. 8-12 % (2000) .. 15 % (dnes) *
- „alergie na PNC“ dle anamnézy je 10 x nadhodnocená

Důsledky alergie na penicilin

- kohortová studie (Kalifornie): 50 000 hospitalizovaných pacientů + 100 000 kontrol
- častěji léčení chinolony, klindamycinem, vankomycinem
- častěji infekce:
 - *Cl. difficile* ... o 23,4 %
 - MRSA ... o 14,1 %
 - VRE ... o 30,1 %
- hospitalizace delší o 9,9 % (0,59 dne)
- během 3 let dražší o 65 mil. USD
- **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.**

Lékové hypersenzitivity – klinická klasifikace

- 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

Diagnostický algoritmus

Anamnéza

Investigator: _____ Patient No.: _____
Name: _____ Date: _____
Address: _____
PATIENT: _____
Age: _____ Sex: _____
Height: _____ Weight: _____
Blood group: _____
CURRENT COMPLAINTS: _____
DRUG REACTION: _____ DATE OF REACTION: _____
ALLERGENS: _____
TESTS: _____
RESULTS: _____

Laboratorní testy

.. Alergický mechanismus (IgE, T-lymfo)



Kožní testy

.. Alergický mechanismus (IgE, T-lymfo)



Provokační testy

.. Alergický i nealergický mechanismus



Anamnéza

- ZAZNAMENAT
- **CO?** ... příznaky, průběh
- **KDY?** ... od zahájení léčby?
- ... od poslední dávky?
- **ČÍM?** ... přesný název léku + léková forma (tbl, sirup, inj; generika – složení aditiv se liší)
- ... + všechny souběžné léky i volně prodejné

LÉKOVÁ HYPERSENZITIVITA Číslo protokolu:
Datum protokolu:

VYŠETŘUJÍCÍ: Jméno: Pracoviště:
Adresa: Tel / Fax / E-mail:


PACIENT: Jméno: Datum narození: Věk: let
Váha: kg Výška: cm
Povolání: Původ: Pohlaví: M Ž
Riziková skupina: zdravotník farmaceutický průmysl farmář jiné / specifikujte

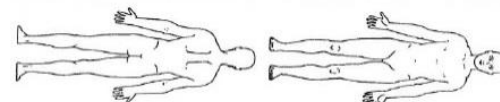
NYNEJŠÍ ONEMOCNĚNÍ:

LÉKOVÁ REAKCE: (Lze zřadnout více možností, ev. zdůrazněte podtržením; pořadí vysvětlíte čísky)
■ KOŽNÍ PŘÍZNAKY:
 makulopapulární exantém
 makulózní exantém
 urtikariální exantém
 ACEP (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza)
 ekzematózní exantém
 erytema evolutivum multiforme
 bulózní exantém
 Stevens-Johnsonův syndrom / TEN (M. Lyell)
 šumí lékový exantém
 purpura - počet trombocytů:
 palpovatelná -ohemoragicko-nekrotická posílení vnitřních orgánů:
 kontaktní dermatitida topická příčina hematogenní příčina

■ DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA:

■ SPOLUPŮSOBÍCÍ FACTORY:
 virová infekce chřipkovitá jiné:
 horečka °C
 fotosenzitivita? ne ano není známo
 stres
 fyzická námaha
 jiné / specifikujte:

■ VÝVOJ:
 Intenzita


■ FLORESCENCE: Důstavec / Dynamika (fl. ú.)


■ GASTROINTESTINÁLNÍ A RESPIRAČNÍ PŘÍZNAKY generalizované
 nauzea / zvracení
 průjem
 břichní křeče
 kašel
 dyzpnoe
 dušnost PEF nebo FEV1:
 pískoty / bronchospasmus
 rýma
 výtok z nosu

■ PŘIDRUŽENÉ PŘÍZNAKY:
 požití: jater ledvin jiné / specifikujte:
 horečka °C
 malátnost
 bolest / pálení = lokalizace:
 otok = lokalizace:
 artrálie / myalgie = lokalizace:
 lymfadenopatie
 jiné / specifikujte:

■ KARDIOVASKULÁRNÍ PŘÍZNAKY:
 tachykardie puls: min

- Záznam v dokumentaci – konkrétní popisný:

~~• AA: PNC, TTC, CHLM, ...~~



- AA: Augmentin (anafylaxe po i.v. 30.5.2015),
Biseptol (exantém 5. den léčby v roce 2000)



Alergologické konzilium pro interní oddělení

- ♀ XY, nar. 1947
- NO: akutní divertikulitis sigmatu, k i.v. ATB th
- AA: TTC, Deoxymykoin, Biseptol, Chloramfenikol, Ampilicilin, Oxymykoin, prokain, markain, mesocain, miril, eunalgit, tramal, diolen, codein, papaverin, jod, kontrast
- Upřesnění projevů: - procain: 1981 anafylaxe
- - ostatní: **vyrážky nebo dušnost nebo zvracení a břišní koliky – ale které po čem už neví**

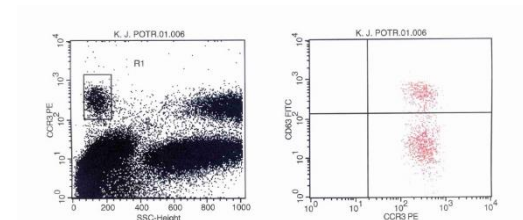
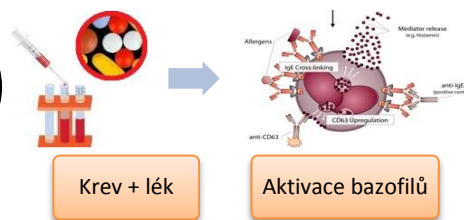


Laboratoř – časné reakce:



- Ihned (15 min – 3 hod u anafylaxe): → **tryptáza** (srážlivá krev / EDTA / heparin); + 2. odběr (dynamika, dif dg mastocytózy)
- Dodatečně (1-6 měsíců): **specifické IgE** (PNC V, PNC G, ampicilin, amoxicilin)
- Výsledek pozitivní → potvrzena alergie,
negativní → alergii nevylučuje !!!

→ alergolog (**BAT**, ..)



Kožní testy (IgE i T-lymfo)



Prick (20 min)



**Intradermální
test (20 min /
24 – 48 hod)**



**Epikutánní test
(48 + 72 hod)**

pozdní – T-lymfo

časně - IgE

CAVE – riziko vyvolání reakce u pacientů po anafylaxi !



Provokační test



- Podání suspektního léku pod dohledem s cílem reprodukovat symptomy anamnestické reakce (prokázat příčinnou souvislost mezi lékem a reakcí)
- Podání náhradního léku s cílem nalézt bezpečnou alternativu (prokázat toleranci, u beta-laktamů např. nepřítomnost klinické zkřížené reaktivity)
- Úvodní dávka 1/10 000 .. 1/10, následné dávky v intervalech 60 min (časné reakce) .. několik dní (pozdí reakce), respektování kontraindikací, zajištění přiměřené riziku (amb / hospit)

Zkřížená reaktivita: PNC → riziko pro ostatní beta-laktamy

Pacient
alergický
na
PNC:

Cefalosporiny I. generace: $\leq 10\%$

Cefalosporiny II. A III. generace: málo
pravděpodobné

Monobaktam (Aztreonam): raritně

Karbapenem (Imipenem): různě, $<1\%$

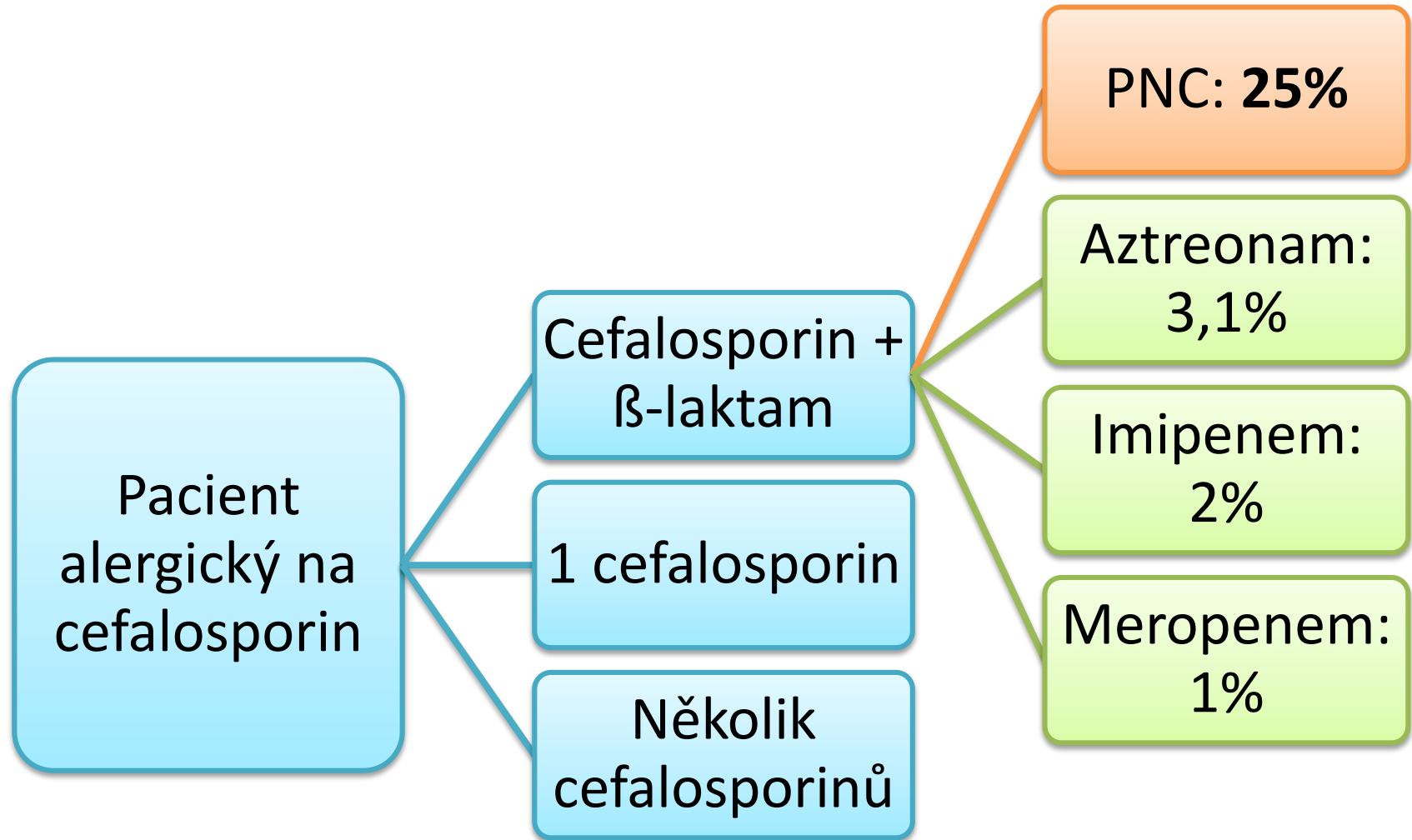
Under-reporting of antibiotic anaphylaxis may put patients at risk

Pumphrey, Richard SH et al.

The Lancet , 1999, Volume 353 , Issue 9159 , 1157 - 1158

- 76-letá žena resuscitována po anafylaktické reakci na první dávku **amoxicilinu**
- o 2 týdny později: podaný **amoxicilin** vyvolal další život ohrožující reakci
- o 3 týdny později: kolaps s příznaky anafylaxe po první dávce **cefacloru** (cefalosporin 2. generace)
- Příčina smrti dle pitevní zprávy: akutní tracheobronchitis

Zkřížená reaktivita mezi cefalosporiny a ostatními beta-laktamy

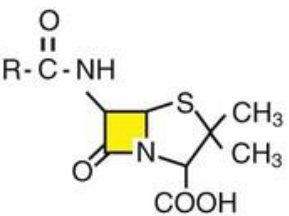
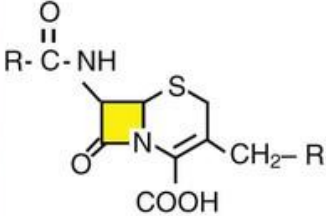
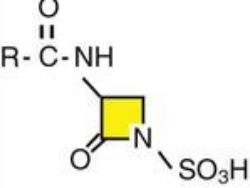
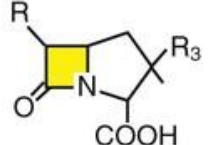


(Romano A, 2006, 2007, 2010)

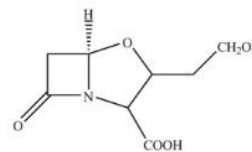
Kazuistika 1

- ♀ D.S., nar. 1950
- OA: ID pro astma
- **3.12.2015** pro bronchitidu od PL **Cefzil**, 30 min po 1. tbl závrať, nauzea, brnění rukou až do umrtvení, třes, zimnice, pocit na omdlení, padala, sanitou odvezena k PL, 100 mg Hydrokort.i.v.;
- **4.12.2015** rp **Augmentin**, u PL předem Diprophos i.m., zyrtec. Doma po 1. tbl za 30 min prudký otok rtů, obličeje, dušnost, sípala, volala RZP 155, ale už ji nerozuměli, dostala se z bytu, sousedka RZP přivolala, na chodbě adrenalin, kyslík, pomočená, Ré: **anaf šok**, nehospitalizována, zůstala doma pod dohledem dcery.

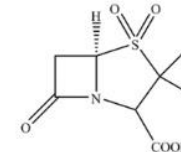
Beta-laktamová ATB

Beta-lactam class	Examples	Base molecular structure
Penicillins	Penicillin Ampicillin Piperacillin Mezlocillin	
Cephalosporins	Cefazolin Cefuroxime Cefotetan Cefotaxime Ceftriaxone Ceftazidime Cefepime	
Monobactams	Aztreonam	
Carbapenems	Imipenem Meropenem Doripenem	

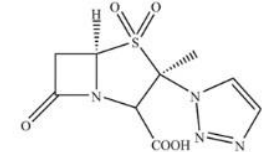
- peniciliny
- cefalosporiny 1., 2., 3., 4. generace
- monobaktamy
- karbapenemy
- inhibitory beta-laktamáz



Clavulanic acid



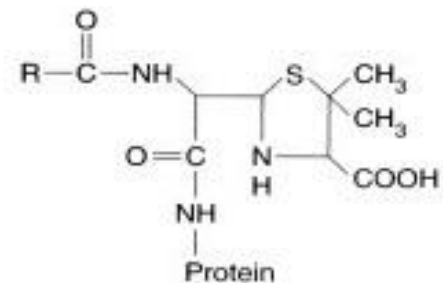
Sulbactam



Tazobactam

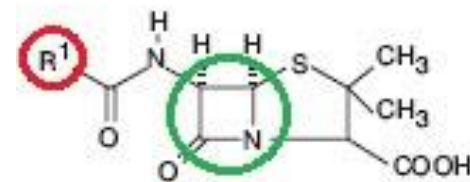
Penicilin – antigenní determinanty

- hlavní: **benzyl peniciloyl** (95 % PNC, otevření betalaktamového kruhu + vazba na endogenní proteiny)
- vedlejší: **peniloát, peniciloát, ..** (degradací v GIT)
- postranní řetězce – **R** (dominantní u cefalosporinů, významná i u aminopenicilinů)

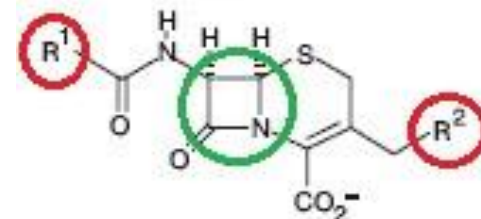


Peniciloyl-proteinový komplex

Penicilin

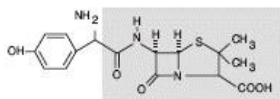


Cefalosporin

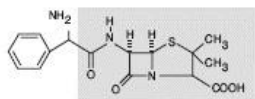


Zkřížená reaktivita dle R

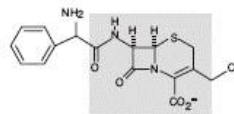
- aminopeniciliny + aminocefalosporiny



Amoxicilin



Ampicilin



Cefaclor

- amoxicilin generace 1.
- cefadroxil generace 2.
- cefprozil generace 2.
- ampicilin generace 1.
- cefalexin generace 1.
- cefaclor generace 2.

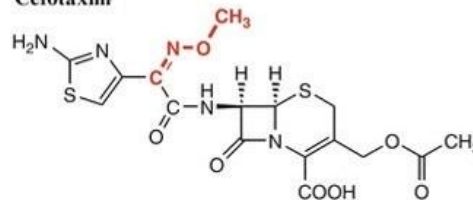
- methoxyiminoskupina u cefalosporinů generace 2.

Cefuroxim



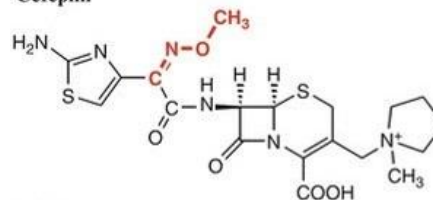
2.

Cefotaxim



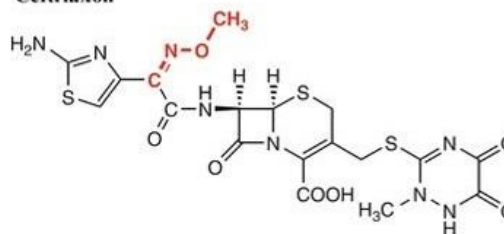
3.

Cefepim



4.

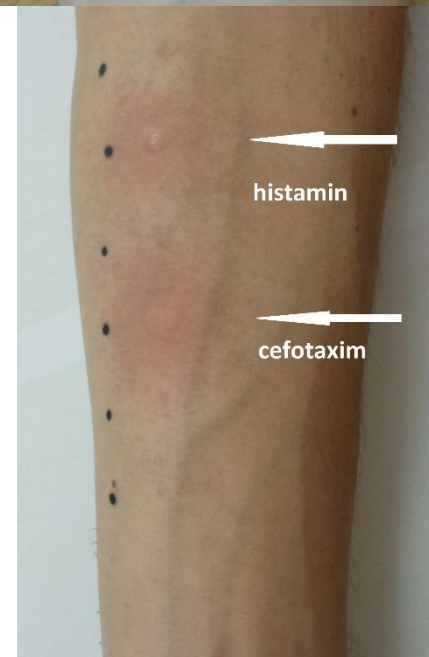
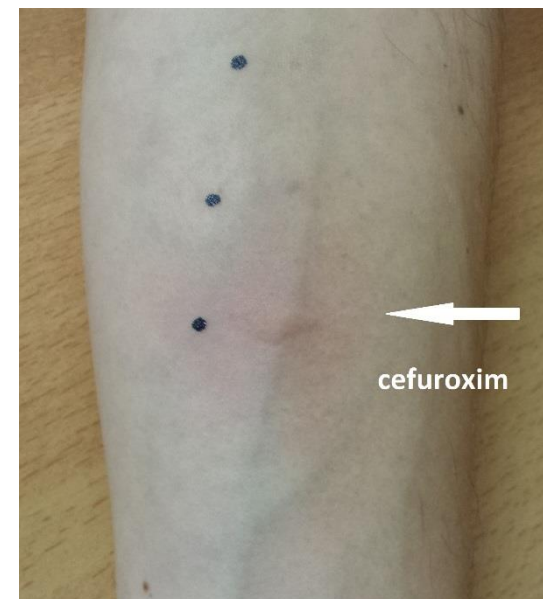
Ceftriaxon



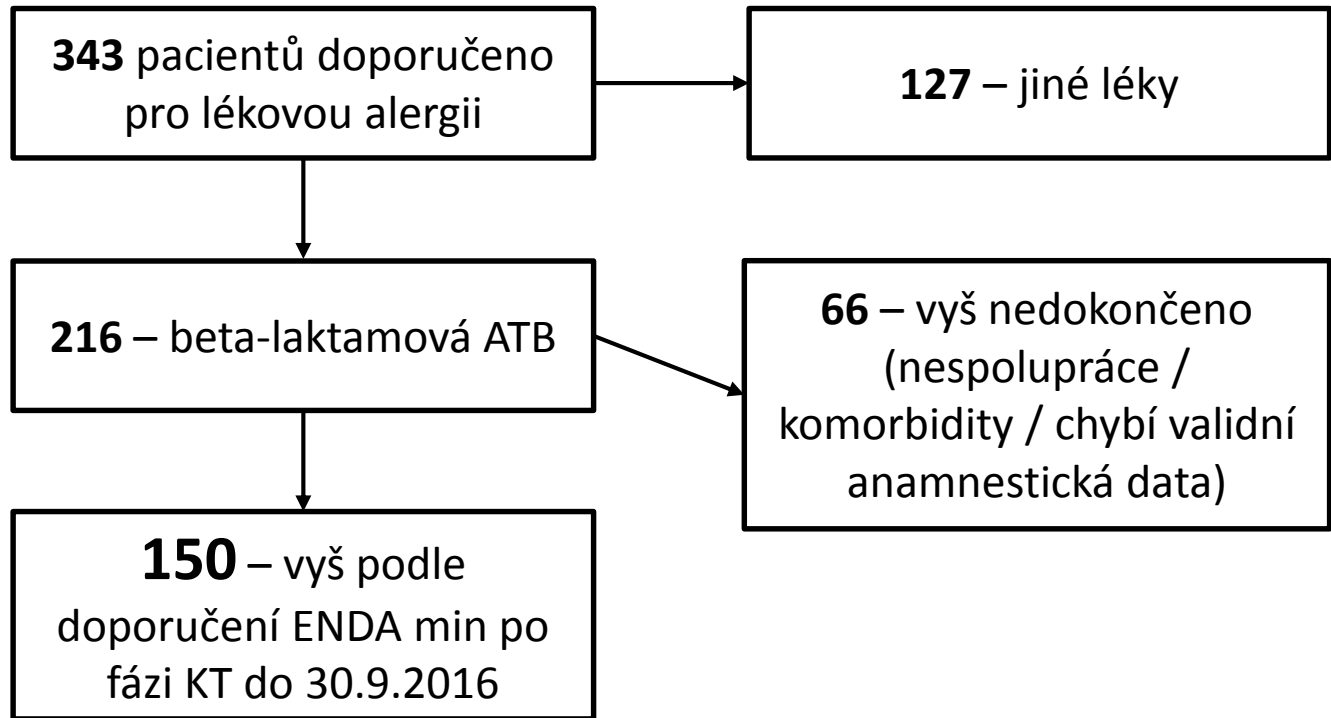

3.

Kazuistika 2

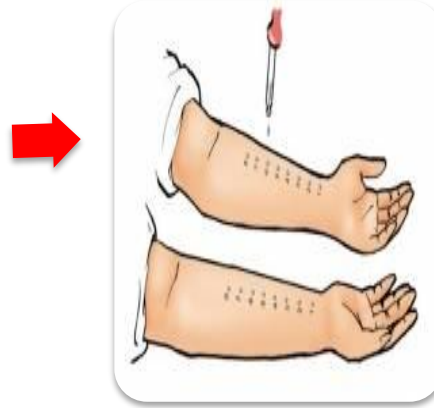
- ♂ nar. 1976
- 22.10.2016 po 1. tbl Xorimaxu (= **cefuroxim**) anafylaxe: do 5 min nával do hlavy, dušnost, nauzea, zvracení, slabost, otok obličeje, bezvědomí → RZS, hospitalizace
- specif IgE neg, BAT nehodnotitelný
- KT: pozitivní cefuroxim, ceftriaxon, cefotaxim
- Provokační test s V-PNC: pozitivní



CAKI NNH 2011 – 9/2016

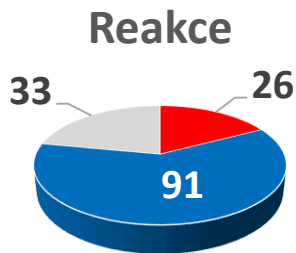
DRUG HYPERSENSITIVITY
 INVESTIGATOR: _____ Patient No: _____
 Name: _____ Date of referral: _____
 Address: _____
 PATIENT: _____
 Weight: _____ kg Height: _____ cm Age: _____ Sex: _____
 Birth date: _____ Date of birth: _____
 Risk group: 1 (Moderate) 2 (Preventable) 3 (Severe) 4 (Critical)
 CURRENT COMPLAINTS: _____
 DRUG REACTION: _____ DATE OF REACTION: _____
 DRUG: _____
 Onset: _____
 Symptoms: _____
 Severity: _____
 Duration: _____
 Treatment: _____
 Outcome: _____
 Recurrence: _____
 Family history: _____
 Allergies: _____
 Medications: _____
 Physical examination: _____
 Laboratory tests: _____
 Skin tests: _____
 Other: _____



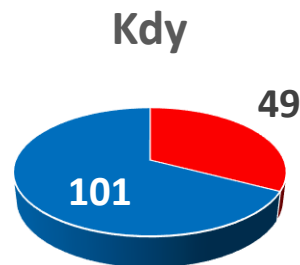
Soubor pacientů

- ♂ / ♀: **33 / 117**
- děti / dospělí: **18 / 132**
- Věk: 4 – 76 (median 39,5)

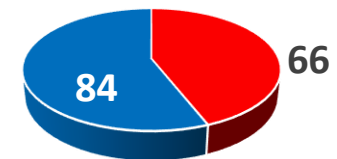
celkem: **150** pacientů



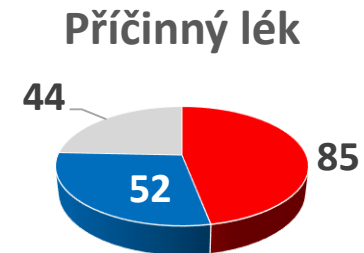
- časná
- pozdní
- není známo



- nedávno (< 1 rok)
- dříve (> 1 rok)



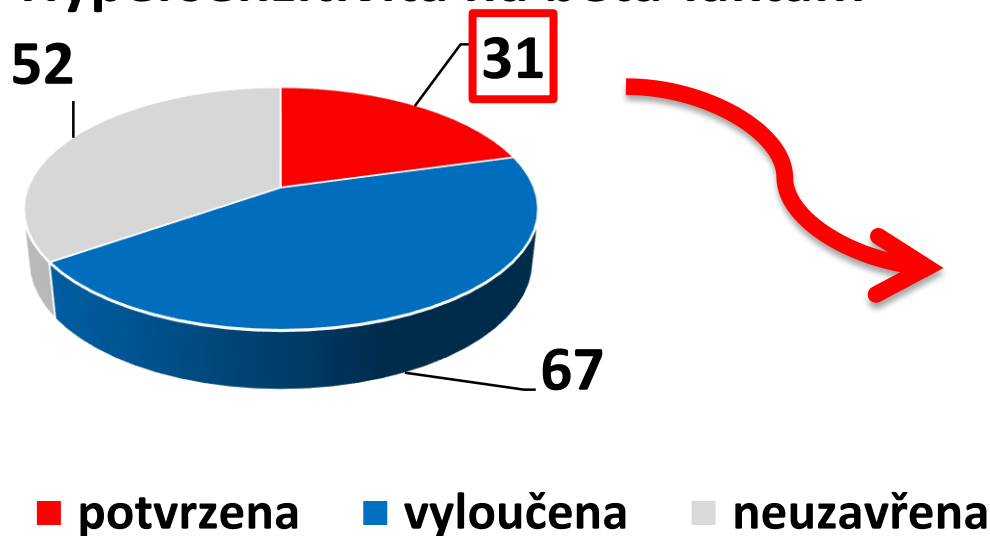
- opakované reakce, různé léky
- 1 reakce (1 lék)



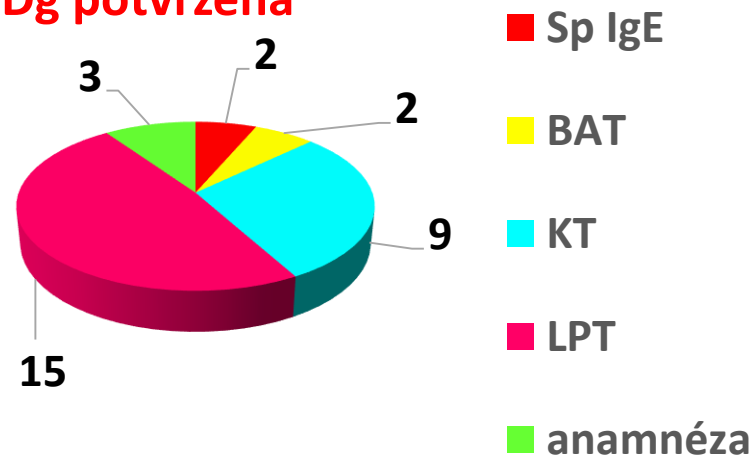
- penicilin
- amoxicilin-klavulanát
- jiný



Hypersenzitivita na beta-laktam



Dg potvrzena



- **Potvrzeno:**

10 ze 16 časných reakcí (62,5%)

20 z 59 pozdních reakcí (33,9%)

1 z 23 reakcí neurčeného typu v dávné minulosti (4,3%)

Závěr



- Problémy: nedostatek informací o iniciální reakci; časová náročnost; dostupnost intenzivní péče pro pacienty s vysokým rizikem; spolupráce pacientů
- smysluplné indikace:
 - vysoká pravděpodobnost vyloučení alergie
 - závažná reakce na kombinaci léků (určení příčiny)
 - opakovaná potřeba léčby beta-laktamovým ATB (recidivující streptokokové infekce, ...)



Děkuji za pozornost