

**RECOMADĂRI PENTRU SELECTIA MEDICAMENTELOR CARE POT FI ADMINISTRATE
FĂRĂ EVALUARE ALERGOLOGICĂ SPECIALIZATĂ**

Diagnosticul reacțiilor alergice la antibiotice este adesea dificil și elaborios. Reacțiile de hipersensibilitate la medicamente reprezintă reacții adverse tip B, nedorite, imprevizibile și care apar în situații particulare la anumiți pacienți.

Ghidurile revizuite (DIAG -Grup de interes pentru alergia medicamentoasă, EAACI – Academia Europeana de Alergologie și Imunologie Clinică) realizează o stratificare a riscului de hipersensibilitate la betalactamine raportată la reacția inițială. Riscul se apreciază în funcție de morfologia și cronologia reacției. La risc înalt pacienții cu reacție imediată severă (**care apare între 1 și 6 ore de la ultima doză administrată**) și la risc scăzut cei care dezvoltă o reacție de o severitate mai redusă non-imediată (**care apare la mai mult de 6 ore de la ultima doză administrată**). În cazul unor reacții non-imediate cu risc scăzut, testarea cutanată nu e obligatorie, mai ales în cazul copiilor.

Înainte de administrarea oricărui medicament este importantă **anamneza** detaliată referitoare la istoricul personal legat de posibilele reacții anterioare de hipersensibilitate la medicamente.

ISTORIC - Întrebări cheie pentru fiecare pacient	
Sunteți alergic la vreun medicament?	
NU sau NU a fost expus la medicament până- în prezent sau NU ȘTIE	DA
Nu este considerat la risc – nu se recomandă testarea cutanată	Se urmărește cronologia și severitatea reacției anterioare
	<ul style="list-style-type: none">- când a avut loc reacția ?- reacții imediate sau tardive- simptome? – ușoare/medii/severe- ce medicație a necesitat?- ce alte antibiotice a tolerat din aceeași clasă sau din clase diferite

Pacienți cu risc scăzut		Pacienți cu risc crescut	
Reacții imediate	Reacții tardive	Reacții imediate	Reacții tardive
Prurit generalizat – fără necesar de tratament Simptom gastro-intestinale izolate (greață, diaree, vărsături)	<ul style="list-style-type: none"> - dermatită de contact - urticarie cu debut tardiv - exantem maculo-papulos ușor/moderat - erupție fixă post medicamentoasă 	<ul style="list-style-type: none"> - anafilaxie - hipotensiune - edem laringian - bronhospasm - urticarie/angioedemă - eritem generalizat 	<ul style="list-style-type: none"> - Sdr Steven-Johnson - TEN - DRESS - erupție buloasă - exantem maculo-papulos sever -Vasculită/B serului-like

Cu toate acestea, de multe ori este dificil să se obțină un istoric clinic complet și exact, în special atunci când reacția a avut loc cu mult timp înainte.

În cazul în care pacientul nu menționează în antecedentele personale reacții adverse de hipersensibilitate medicamentoasă sau dacă nu a fost expus anterior la un medicament nu se recomandă testare cutanată în scop de screening/predicție a toleranței la acel medicament. Testarea este opțională.

În situația în care un pacient cu antecedente personale de hipersensibilitate la medicamente necesită farmacoterapie care trebuie efectuată la un anumit moment, cu decizie terapeutică rapidă sau în situații de urgență se recomandă evitarea unei substanțe presupus incriminate într-o reacție anterioară și a celor înrudite. **Readministrarea substanței medicamentoase incriminate ar putea pune în pericol viața pacientului, deci ea trebuie înlocuită cu alternative fără reactivitate încrucișată (fără cross-reactivitate).**

TESTE CUTANATE ALERGOLOGICE LA MEDICAMENTE

Testele cutanate pentru investigarea hipersensibilității la medicamente au sensibilitate scăzută. **Valoarea diagnostică a testelor cutanate este cunoscută doar pentru beta-lactamice**, în principal pentru evaluarea reacțiilor alergice de tip imediat - IgE imediate. Valoarea predictivă a testelor cutanate este în general mică, datorită faptului că majoritatea medicamentelor acționează ca haptene și necesită conjugare cu o proteina carrier pentru a deveni alergene. Valoarea predictivă pozitivă a testelor cutanate este mare, adică un test cutanat pozitiv efectuat corect stabilește diagnosticul de alergie medicamentoasă.

Testarea intradermică se realizează la nivelul antebrățului. Se injectează intradermic 0,02-0,05ml (volum recomandat **0,02ml**) din antibioticul de testat diluat la concentrația recomandată și se măsoară diametrul mediu al papulei inițiale și cea care apare la 20 min. Criteriul de pozitivitate este reprezentat de dublarea în dimensiune a papulei inițiale însoțită de eritem sau cu cel puțin 3 mm mai mare decât testul control negativ și este înconjurat de eritem. Se recomandă efectuarea unui test de control negativ cu ser fiziologic care exclude reacțiile fals pozitive datorate dermografismului, frecvent întâlnite la copii.

FACTORI CARE DETERMINĂ REACȚII CUTANATE FALS POZITIVE SAU FALS NEGATIVE

REAȚII FALS POZITIVE	REAȚII FALS NEGATIVE
Antibiotice histminoeliberatoare (ex. Quinolonele)	Medicație antialergică
Potențialul iritativ al antibioticului sau a excipienților	Mecanism non IgE imediat
Concentrație prea mare	Pierderea sensibilitatii
Dermografism	Alergenul e un metabolit al antibioticului
	Lipsa cofactorilor
	Metoda de testare greșită

CONCENTRAȚII **MAXIME NEIRITATIVE** PENTRU TESTAREA CUTANATA LA ANTIBIOTICE

- se pot efectua diluții succesive, dar nu mai concentrate (ENDA – European Network for Drug Allergy, ICON – International CONsensus of drug allergy)

	DOZA IDR	
Antibiotice betalactamice		
PENICILINĂ (BENZILPENICILINĂ)	10 000 UI/ml	Diluția1 Flac 400 000Ui + 4ml ser =100 000Ui/ml Diluția2 1ml +9ml ser=10 000Ui/ml SAU Diluția1 Flac 1 000 000 UI +10ml ser=100 000Ui/ml Diluția2 1ml +9ml ser=10 000ui/ml
AMOXICILINĂ (+AC CLAVULANIC)	20-25mg/ml	Diluția 1 Flac 1000mg + 20ml ser =50mg/ml Diluția 2 1ml + 1.5ml ser= 20mg/ml
AMPICILINĂ	20-25mg/ml	Diluția1 Flac 500mg+20ml ser=25mg/ml
CEFEPIME	2mg/ml	Diluția 1 Flac 1000mg+10ml ser=90mg/ml Diluția 2 1ml +50ml ser = 2mg/ml
ALTE CEFALOSPORINE	20mg/ml	CEFUROXIM Diluția1 Flac 750mg +7,5mlser=100mg/ml Diluția2 1ml+4ml ser=20mg/ml CEFTRIAXONA (CEFORT) Diluția1 Flac 1g+10ml ser=100mg/ml Diluția2 1ml+4ml ser=20mg/ml CEFTAZIDIMA (CEFTAMIL) Diluția1 Flac 1g +10ml ser=100mg/ml Diluția 2 1ml+4ml ser=20mg/ml
IMIPENEM/CILASTAT IN	0,5mg/ml	Dilutia 1 Flacon 500mg+10ml ser=100ml ser (5mg/ml) Dilutia 2 1ml=9ml=0.5mg/ml

MEROPENEM	1mg/ml	Diluția 1 Flac 500mg +20ml ser=50mg/ml Diluția 2 1ml+49ml ser=1mg/ml
Antibiotice Nonbetalactamice – nu se recomandă testarea		
GENTAMICINĂ Flac 80mg/2ml	(400micrograme/ml)	Diluția1 1ml+9ml ser=4mg/ml Diluția2 1ml+9ml ser=400micrograme/ml
CLINDAMICINA	15mg/ml	Clindamicină 150mg/ml Dilutia1 1ml+9ml ser=15mg/ml

Tabelul 3

Algoritm de abordare a pacienților cu istoric de reacții de hipersensibilitate la peniciline și/ sau cefalosporine specificate și cu necesitate de tratament antibiotic, când trimiterea către alergolog nu este posibilă

Reacții nonimEDIATE la peniciline și/sau cefalosporine. Pacienți cu risc crescut	Reacții imEDIATE la peniciline și/sau cefalosporine. Pacienți cu risc crescut	Reacții nonimEDIATE/imEDIATE la peniciline și/sau cefalosporine. Pacienți cu risc scăzut
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evită utilizarea penicinelor și cefalosporinelor; utilizează antibiotice non-BL în funcție de antibiogramă <p><i>sau</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilizează carbapeneme sau aztreonam* cu test de provocare în doze progresive¹ după analiza risc/beneficiu în SJS/TEN <p><i>sau</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilizează cefalosporine de generația 3/4/5 la persoane cu reacție la peniciline prin provocare în doze succesive¹ sau peniciline cu lanț lateral diferit de cel al cefalosporinelor implicate, la pacienții cu reacție la cefalosporine¹, cu multă prudență în SJS/TEN 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evită utilizarea întregii clase a betalactamei implicate <p><i>sau</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilizează cefalosporine de generația 3/4/5 cu test de provocare în doze progresive la persoane cu istoric de reacție la peniciline⁵ sau peniciline cu lanț lateral diferit de cel al cefalosporinelor implicate, la pacienții cu reacție la cefalosporine⁵ <p><i>sau</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilizează carbapeneme sau aztreonam* prin test de provocare în doze progresive⁵ <p><i>sau</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilizează antibiotice non-BL în funcție de antibiogramă 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilizează cefalosporine de generația 3/4/5 în doza recomandată la persoane cu istoric de reacție la peniciline sau peniciline cu lanț lateral diferit de cel al cefalosporinelor implicate, la pacienții cu reacție la cefalosporine <p><i>sau</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilizează carbapeneme sau aztreonam* <p><i>sau</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilizează antibiotice non-BL în funcție de antibiogramă

SJS – sindrom Stevens-Johnson; TEN – necroliza epidermică toxică. * Cu excepția persoanelor cu istoric de reacție la ceftazidim; ¹ În caz de eșec terapeutic la non-BL; ⁵ Cu excepția persoanelor cu anafilaxie severă

Pacienții **alergici la aminopeniciline** (amoxicilină, ampicilină) trebuie să evite aminocefalosporine cu catene laterale R1 identice: pentru amoxicilină vor evita cefadroxil (gen.1) și cefprozil (gen.2), iar pentru ampicilină cefalexină (gen. 1) și cefaclor (gen. 2).

Penicilina are catenă R1 similară cu cefalotina (gen. 1) și cefoxitina (gen. 2). Pacienții cu alergie la peniciline pot fi tratați cu cefalosporine cum ar fi cefuroximă (gen. 2) și ceftriaxonă (gen. 3) care au catene laterale diferite de cele ale penicinelor.

Unele cefalosporine au catenă R1 identică: cefadroxil (gen. 1) cu cefprozil (gen. 2); cefalotina (gen.1) cu cefoxitin (gen. 2); cefalexina (gen.1) cu cefaclor (gen. 2), ceftazidima (gen. 3) cu aztreonam (monobactam). Unele cefalosporine de gen. 3 și 4 au catene R1 identice: cefdinir (gen. 3) cu cefixim (gen. 3); cefotaxima cu ceftriaxona (gen. 3) și cefepim (gen. 4), iar cele de gen. 5 au catene R1 identice: ceftobiprol cu ceftarolina și ceftolozan, dar niciuna nu este identică cu ale penicinelor sau cefalosporinelor de gen. 1 și 2

EVALUAREA RISCURILOR

La majoritatea pacienților cu suspiciune de alergie la betalcatamice, procedura standard este evitarea sau oprirea antibioticului suspectat, urmând să se efectueze ulterior testarea într-un serviciu de alergologie. Decizia de a opri sau continua tratamentul cu betalactamice este importantă, deoarece antibioticele alternative sunt mai puțin eficiente și asociate cu un nivel mai ridicat de reacții adverse (gastrointestinale, ototoxicitate). Indiciile pentru diagnostic cuprind caracteristicile și cronologia reacției inițiale, factorii de risc pentru potențiala alergie la medicament, numărul de reacții anterioare la același medicament, tratamentul efectuat pentru reacția inițială, calea de administrare și orice alte antibiotice tolerate după această reacție. Evaluarea cofactorilor a bolilor concomitente (ex. infecții EBV, alte exanteme apărute în context viral). **De asemenea, unii pacienți au fost reexpuși și au tolerat același medicament după reacția inițială, în acest caz eticheta de alergie la medicamentul respectiv poate fi îndepărtată fără pericol și fără testare, administrarea medicamentului fără reacție fiind considerat test de provocare negativ (gold standard-ul în testarea la medicamente).**

La pacienții cu antecedente de reacție de hipersensibilitate la betalactamice, dacă este necesară administrarea unei alternative betalactamica noncrossreactivă, este prudent ca prima administrare să se efectueze gradual (TPM=test provocare la medicament) sau **lent în microperfuzie**.

Tabelul 6

Dozele recomandate pentru TPM la pacienții cu reacție imediată în antecedente

Pacienții cu risc scăzut	Pacienții cu risc crescut
10% → 40% → 50% din doza unică maximă	1% → 10% → 40% → 49% din doza unică maximă sau 1% → 5% → 15% → 30% → 49% din doza unică maximă
Interval între doze: 30-60 de minute (în funcție de reacția inițială)	Interval între doze: 30-60 de minute (în funcție de reacția inițială)

Acest document este un sumar al următoarelor publicații:

1 Allergy 2020 Jun;75(6):1300-1315. doi: 10.1111/all.14122. First published: 10 iunie 2020

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA DOI: 10.26416/Aler.4.2.2020.3537

Țintind un diagnostic mai precis în hipersensibilitatea la betalactamine

Antonino Romano 1, Marina Atanaskovic-Markovic 2, Annick Barbaud 3, Andreas J Bircher 4, Knut Brockow 5, Jean-Christoph Caubet 6, Gulfem Celik 7, Josefina Cernadas 8, Anca-Mirela Chiriac 9 10, Pascal Demoly 9 10, Lene H Garvey 11 12, Cristobalina Mayorga 13 14, Alla Nakonechna 15 16, Paul Whitaker 17, María José Torres 14

2 International Consensus on drug allergy

P. Demoly, N. F. Adkinson, K. Brockow, M. Castells, A. M. Chiriac, P. A. Greenberger, D. A. Khan, D. M. Lang, H.-S. Park, W. Pichler, M. Sanchez-Borges, T. Shiohara, B. Y.-H. Thong

First published: 21 February 2014 <https://doi.org/10.1111/all.12350>Citations: 33 Position Paper

3. Recomandări* pentru selecția medicamentelor care pot fi administrate în urgență sau când nu se poate face evaluarea alergologică (ms.ro) Șef Lucrări Dr. Onitiu-Gherman Nadia Președinte Comisia de Specialitate a MS de Alergologie și Imunologie Clinică