

ODZNAČENJE ALERGIJE ZA PENICILIN – PRILOŽNOSTI IN OVIRE

PENICILLIN ALLERGY DELABELING – OPPORTUNITIES AND BARRIERS

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Peter Kopač, dr. med.^{1, 2}

¹ Univerzitetna klinika za pljučne bolezni
in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: peter.kopac@klinika-golnik.si



1 UVOD

Preobčutljivost na zdravila predstavlja kompleksen izziv tako za zdravstvene delavce kot tudi za bolnike. Gre za ia-

POVZETEK

Preobčutljivost na zdravila predstavlja pomemben izziv za zdravnike in bolnike ter postaja vse pogostejša iatrogena bolezen. Čeprav ima do 10 % ljudi oznako alergije na penicilin, je več kot 90 % teh oznak napačnih. Pogosto izvirajo iz napačne razlage neželenih učinkov, kot so prebavne težave, ali iz hkratnega prebolevanja virusne okužbe ob jemanju antibiotikov. Napačna oznaka alergije na penicilin ima lahko resne posledice: bolniki prejemajo manj učinkovite in dražje antibiotike drugega izbora, kar vodi v slabše izide zdravljenja, daljše hospitalizacije, večje tveganje za okužbe z odpornimi bakterijami in višje stroške. Na ravni družbe to prispeva k širjenju odpornosti proti antibiotikom, kar predstavlja globalno grožnjo javnemu zdravju. Rešitev je v sistematičnem odznačenju alergije na penicilin. S pomočjo orodij, kot je vprašalnik PEN-FAST, lahko tudi ne-alergologi ocenijo tveganje in pri bolnikih z nizkim tveganjem varno izključijo domnevno alergijo – pogosto brez potrebe po specialističnem testiranju. Ključnega pomena je multidisciplinarni pristop, ki vključuje izobraževanje zdravstvenih delavcev in bolnikov, saj le tako lahko zmanjšamo breme napačnih oznak, izboljšamo zdravljenje in omejimo širjenje bakterijske odpornosti.

KLJUČNE BESEDE:

alergija, odznačenje, penicilin, preobčutljivost

ABSTRACT

Drug hypersensitivity represents a significant challenge for both physicians and patients and is becoming an increasingly common iatrogenic condition, with penicillin being the most frequently mentioned culprit. Although up to 10 % of people carry a label of penicillin allergy, more than 90 % of these labels are incorrect. They often arise from misinterpretation of adverse effects, such as gastrointestinal symptoms, or from the cooccurrence of viral rash during antibiotic treatment. Incorrect labelling can have serious consequences: patients receive less effective and more expensive second-line antibiotics, leading to poorer treatment outcomes, longer hospital stays, increased risk of infections with resistant bacteria, and higher healthcare costs. On a society level, this contributes to the



spread of antibiotic resistance, which poses a global public health threat. The solution lies in systematic delabelling. Using tools such as the PEN-FAST questionnaire, even non-allergists can assess risk and safely exclude suspected allergy in low-risk patients – often without the need for testing from specialist. A multidisciplinary approach is crucial, including education of healthcare providers and patients, as this is the only way to reduce the burden of incorrect labels, improve treatment, and limit the spread of bacterial resistance.

KEY WORDS:

allergy, delabeling, hypersensitivity, penicillin

trogeno bolezen, ki se pojavi zaradi različnih patoloških mehanizmov, ki še niso v celoti pojasnjeni. Med najpogostejšimi povzročitelji preobčutljivostnih reakcij so antibiotiki, kot so penicilini in sulfonamidi, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), rentgenska kontrastna sredstva in nekatera zdravila za splošno anestezijo. Penicilinski antibiotiki so najpogostejša zdravila, o katerih bolniki poročajo preobčutljivost (1). Približno 10 % populacije ima oznako alergije na penicilin. Kljub visoki razširjenosti teh oznak številne študije kažejo, da velika večina bolnikov (več kot 90 %), pri katerih je alergija na penicilin zapisana v zdravstveni dokumentaciji, v resnici ni alergična. Do napačne oznake pogosto pride zaradi napačne razlage neželenih učinkov zdravila, kot so prebavne težave, ali zaradi sovpadanja jemanja penicilina s kožnimi izpuščaji ob virusnih okužbah, npr. z virusom Epstein-Barr. Poleg tega lahko resnična IgE-posredovana alergija na penicilin sčasoma (v 10–20 letih) povsem izzveni (2–5).

2 POSLEDICE OZNAKE ALERGIJE NA PENICILIN ZA POSAMEZNIKA IN DRUŽBO

Čeprav se zdi oznaka alergije na penicilin kot zaščitni ukrep, ima lahko – predvsem kadar ni potrjena – za posameznika resne in daljnosežne posledice. Pogosto bolniku prepreči prejem varnih in učinkovitih antibiotikov prve izbire, kar lahko bistveno vpliva na potek in izid zdravljenja. Namesto penicilina ti bolniki običajno prejmejo antibiotike drugega izbora, kot so vankomicin, fluorokinoloni ali klindamicin, ki so lahko manj učinkoviti proti določenim bakterijam ter po-

vezani z večjim tveganjem za neželene učinke. Posledično je zdravljenje pogosto manj uspešno, zapleti pa pogostejši. Zaradi uporabe manj optimalnih antibiotikov je pri teh bolnikih tudi večje tveganje za okužbe z odpornimi bakterijami, kot so proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Clostridioides difficile* in proti vankomicinu odporni enterokoki (VRE) (3, 6). Prav tako se pogostejše pojavijo okužbe kirurških ran. Poleg tega lahko iskanje ustreznih alternativ povzroči zamude pri začetku antibiotičnega zdravljenja, kar negativno vpliva na izid zdravljenja. Takšne zamude, skupaj z manj učinkovito terapijo, vodijo v daljše hospitalizacije, več zapletov in višjo umrljivost (3). Nazadnje uporaba dražjih antibiotikov ter podaljšano zdravljenje povzročata tudi bistveno višje stroške, tako za zdravstveni sistem kot za bolnika. Zato lahko oznaka alergije na penicilin – čeprav je mišljena kot varovalka – v resnici predstavlja resno oviro za varno, hitro in učinkovito zdravljenje, ter posledično ogroža bolnikovo zdravje (5, 7–9).

Posledice napačne oznake alergije na penicilin pa ne prizadenejo zgolj posameznika, temveč predstavljajo resno breme tudi za širšo družbo. Gre za problem, ki presega okvir klinične obravnave in ima pomembne javno zdravstvene, ekonomske in epidemiološke razsežnosti. Eden najpomembnejših vplivov je povečevanje odpornosti bakterij na antibiotike. Ker se zdravniki izogibajo uporabi penicilinov, pogosto predpisujejo antibiotike širokega spektra, kar močno prispeva k razvoju in širjenju bakterijske odpornosti. To vodi v porast okužb z nevarnimi in težko ozdravljivimi sevi, kot so MRSA, *Clostridioides difficile* in VRE, kar predstavlja resno grožnjo za javno zdravje in je že danes prepoznana kot ena večjih globalnih groženj sodobni medicini (3). Ob tem napačne oznake pomenijo tudi nepotrebno finančno breme za zdravstveni sistem. Dražja zdravila, daljše hospitalizacije ter zapleti zaradi neustreznega zdravljenja pomembno povečajo stroške oskrbe. Po drugi strani so postopki za testiranje in odstranitev napačnih oznak alergij stroškovno učinkoviti in dolgoročno pripo-

ALI STE VEDELI?

- Več kot 10 % ljudi ima oznako alergije na penicilin, vendar je več kot 90 % teh oznak napačnih.
- Napačna oznaka alergije na penicilin vodi v dražje in manj učinkovito zdravljenje, več zapletov, okužb z odpornimi bakterijami in daljše hospitalizacije.
- Pravilna ocena alergije – bodisi označenje ali odznanje – izboljša varnost bolnikov in skrajša čas zdravljenja v bolnišnici.

morejo k racionalizaciji porabe zdravstvenih sredstev. Zato je prepoznavanje in odpravljanje napačnih oznak alergij na penicilin ključnega pomena ne le za posameznika, temveč tudi za dobrobit celotne družbe (5, 7–10)

3 KAKO NASTANE OZNAKA ALERGIJE NA PENICILIN?

Oznaka alergije na penicilin se pogosto vpiše v bolnikovo zdravstveno dokumentacijo na podlagi različnih okoliščin, pri čemer je ob ustreznem testiranju več kot 90 % teh oznak neupravičenih. Napačno označevanje ima več vzrokov, ki so najpogostejše povezani z napačno razlago simptomov ali z nepopolno zdravstveno dokumentacijo. Najpogostejši razlogi za napačno oznako alergije na penicilin so naslednji (7, 9):

- **Napačna razlaga običajnih neželenih učinkov:** Pogosti neželeni učinki zdravila, kot so slabost, driska, glavobol ali prehodna kožna občutljivost, se pogosto zmotno razumejo kot alergijska reakcija. V resnici pa so ti simptomi pričakovani neželeni učinki zdravila in ne pomenijo alergije (9).
- **Sovpadanje z virusnimi okužbami pri otrocih:** Velik delež oznak nastane v otroštvu, ko ob virusnih okužbah, denimo okužbi z virusom Epstein-Barr, pogosto nastane izpuščaj. Če otrok hkrati prejema penicilin, se izpuščaj zmotno pripiše zdravilu, čeprav gre za običajen virusni izpuščaj, ki ni povezan z alergijo. Raziskave kažejo, da so kar tri četrtine simptomov, ki jih starši navajajo kot znake alergije, nizko tvegani in nimajo značilnosti alergije (9).
- **Družinska anamneza:** Včasih se oznaka vnese zgolj na podlagi podatkov o alergiji pri družinskih članih, kar pa ni zanesljiv pokazatelj tveganja pri posamezniku. Oznaka se lahko pojavi tudi pri osebah, ki penicilina sploh še niso prejele (9).
- **Nejasna anamneza in pomanjkljiva dokumentacija:** Pogosto so zapisi o domnevni alergiji nepopolni, splošni ali napačno interpretirani. Zdravstveni delavci včasih v zdravstveno kartoteko vnesejo le skope podatke o domnevni reakciji, brez jasne opredelitve časa, poteka in narave simptomov. Zaradi tega je poznejša presoja resničnosti alergije otežena (9).
- **Izguba alergijske občutljivosti skozi čas:** Tudi kadar je alergija na penicilin v preteklosti resnično obstajala, lahko sčasoma izzzveni. Pri približno polovici bolnikov iz-

gine v petih letih, pri približno 80 % pa po desetih letih. Zato pretekla alergijska reakcija še ne pomeni, da bolnik ostaja alergičen vse življenje (8).

4 PRILOŽNOSTI IN OVIRE ZA ODZNAČENJE ALERGIJE NA PENICILIN

Odznačenje nepravilne oznake alergije na penicilin temelji na strukturiranem pristopu, ki vključuje oceno tveganja, alergološko testiranje in multidisciplinarno sodelovanje. Prvi in ključni korak pri odstranitvi oznake je natančna zbirka podatkov o pretekli reakciji na penicilin. Na podlagi teh informacij lahko zdravstveni delavci ocenijo verjetnost, da bolnik dejansko ima alergijo (11).

- **Bolniki brez tveganja:** Mednje sodijo posamezniki, ki so ob jemanju penicilina doživeli le običajne neželene učinke, npr. slabost, bruhanje, driska, glavobol, ali pa se je med zdravljenjem razvila glivična okužba. Pri teh bolnikih je oznako mogoče odstraniti že na podlagi anamneze brez dodatnega testiranja (11).
- **Bolniki z nizkim tveganjem:** Sem spadajo tudi bolniki, ki so v preteklosti – na primer v otroštvu ali pred več kot 20 leti – imeli reakcijo, ki ni bila resna in ni zahtevala zdravstvene oskrbe. Mednje sodijo tudi tisti, ki so med virusno okužbo, npr. z virusom Epstein-Barr, razvili izpuščaj, ki je bil napačno pripisan penicilinu. Pri teh bolnikih lahko varno izvedemo neposredni provokacijski test s terapevtskim odmerkom penicilinskega antibiotika, najpogostejše fenoksimetilpenicilina ali amoksisicilina, ki poteka pod zdravniškim nadzorom (11).
- **Bolniki s srednjim tveganjem:** Gre za bolnike, ki so imeli izolirane simptome, kot so urtikarija (koprivnica) ali blag do zmeren kožni izpuščaj z daljšim časovnim zamikom po jemanju zdravila, npr. po nekaj dneh. Ti bolniki praviloma zahtevajo obravnavo pri specialistu (11).
- **Bolniki z visokim tveganjem:** Sem sodijo posamezniki z anamnezo hudih takojšnjih alergijskih reakcij, kot so anafilaksija, angioedem, bronhospazem, hipotenzija, hudih kožnih reakcij, npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, z zdravili povzročena eozinofilija s sistemsko prizadetostjo, akutna generalizirana pustuloza, organsko specifičnih reakcij, npr. z zdravili povzročena poškodba jeter, akutni intersticijski nefritis, hemolitična anemija, ali nedavnih reakcij, npr. v zadnjih 5 letih. Ti bolniki praviloma zahtevajo obravnavo pri specialistu (11).



Glavne ovire pri odznačenju alergije na penicilin so povezane s pomanjkanjem znanja o preobčutljivosti med bolniki in zdravstvenimi delavci, kar pogosto vodi v napačno ali nepopolno prepoznavanje prave alergije. Pomemben delež oznak alergije ostaja nepreverjenih ali zastarelih, saj v medicinski dokumentaciji niso ustrezno revidirane. Poleg tega odsotnost strukturiranih postopkov za oceno alergij v rutinski klinični praksi otežuje sistematično in varno odznačenje. Za premagovanje teh izzivov je nujno spodbujati na dokazih temelječe, dostopne in varne diagnostične protokole, zagotoviti zadostne kadrovske in materialne vire za njihovo izvajanje ter vzpostaviti skupno zavezanost k zmanjšanju antimikrobne odpornosti z izboljšanjem predpisovalnih praks (12).

5 OCENA TVEGANJA IN UPORABA ORODJA PEN-FAST

V idealnih pogojih bi se z odznačenjem alergije na penicilin ukvarjali samo alergologi, vendar je glede na veliko število ljudi s to oznako (10 % prebivalstva) in majhno število alergologov tako v Sloveniji kot v svetu tako rekoč nemogoče pričakovati, da bodo vsi ti bolniki lahko obravnavni pri alergologu. Po drugi strani pa je v veliko primerih oznaka alergije

podeljena neosnovano in je možno ovreči sum na alergijo za penicilin samo z anamnezo. Zato je bilo razvito orodje PEN-FAST, vprašalnik za klinično odločanje, ki ga lahko uporabljajo alergologi in ne-alergologi. Vprašalnik PEN-FAST omogoča oceno tveganja alergije na penicilin in identifikacijo bolnikov z nizkim tveganjem, ki jim lahko brez alergološkega testiranja predpišemo penicilinske antibiotike. V validacijski študiji se je PEN-FAST izkazal kot praktično orodje z visoko negativno napovedno vrednostjo (96,3 %), ki uporablja anamnestične podatke za identifikacijo bolnikov z nizkim tveganjem in varno predpisovanje penicilinskih antibiotikov (preglednica 1) (13). Bolniki, ki z uporabo vprašalnika PEN-FAST dosežejo nič točk, imajo manj kot 1 % verjetnost, da so zares alergični na penicilinske antibiotike. V primeru potrebe lahko prejmejo penicilin brez dodatnega alergološkega testiranja. Prvi odmerek vzamejo pod zdravniškim nadzorom in počakajo eno uro. Bolniki z 1 ali več točkami potrebujejo napotitev k alergologu. Če je bolnik hospitaliziran, poskrbimo za nadzor v prvi uri po prvem odmerku. Zdravnik lahko iz zdravstvene dokumentacije bolnika izbriše oznako alergije za penicilin. Ključno je, da tudi zdravstveni delavci, ki niso alergologi, pridobijo potrebno znanje in samozavest za varno odznačenje alergije za penicilin (13).

Bolniki, ki so preobčutljivi za penicilin, so lahko preobčutljivi tudi za kemično sorodne cefalosporine. Zgodnja poročila so nakazovala, da bi lahko bila navzkrižna reaktivnost med penicilini in cefalosporini celo 5–10 %, vendar so bile te

Preglednica 1: Vprašalnik PEN-FAST: klinično orodje za oceno tveganja alergije za penicilin (13).

Table 1: The PEN-FAST questionnaire: a clinical tool for assessing the risk of penicillin allergy (13).

Vprašanje	Odgovor DA	Angleška različica	
Ali ima pacient oznako alergije za penicilin?	Nadaljuj z oceno	Penicillin allergy reported by patient?	PEN
Ali se je reakcija zgodila v zadnjih 5 letih?	2 točki	Five years or less since reaction?	F
Ali je šlo za anafilaksijo ali angioedem?	2 točki	Anaphylaxis or angioedema?	A
Ali je šlo za težje potekajočo kasno reakcijo?	2 točki	Severe cutaneous reaction?	S
Ali je pacient potreboval zdravljenje za reakcijo?	1 točka	Treatment required for the reaction?	T
Interpretacija seštevka točk:			
• 0 točk: Zelo nizko tveganje za alergijo na penicilin <1 % (manj kot 1 na 100 pacientov, ki imajo oznako alergije na penicilin)			
• 1–2 točki: Nizko tveganje za alergijo na penicilin 5 % (1 na 20 pacientov)			
• 3 točke: Zmerno tveganje za penicilin 20 % (1 na 5 pacientov)			
• 4–5 točk: Visoko tveganje za alergijo na penicilin 50 % (1 na 2 pacienta)			

številk pogosto posledica kontaminacije zgodnjih pripravkov cefalosporinov s penicilini ter široke vključitve vseh vrst reakcij. Sodobne študije kažejo, da je dejanska stopnja IgE-posredovane navzkrižne reaktivnosti bistveno nižja, običajno manj kot 2 %, pri čemer je ta pretežno posledica podobnosti v R1-stranskih verigah in ne skupne beta-laktamske obročne strukture. Višje stopnje navzkrižne reaktivnosti so bile opažene predvsem med aminopenicilini (npr. amoksisicilin, ampicilin) in cefalosporini prve generacije z amino skupinami (npr. cefaleksin, cefadroksil), zaradi skupnih struktur R1-stranskih verig. Nasprotno pa velja, da je navzkrižna reaktivnost med penicilini ter kasnejšimi generacijami cefalosporinov, karbapenemi ali monobaktamom aztreonamom zelo redka oziroma zanemarljiva, saj imajo te zdravilne učinkovine različne stranske verige (14). O varni uporabi cefalosporinov pri bolnikih z alergijo na penicilin se odločamo na podlagi predhodne ocene tveganja, klinične slike in rezultatov testiranja.

6 SKLEP

V splošni populaciji ima oznako alergije na penicilin približno 10 % ljudi, dejanska preobčutljivost pa le okoli 1 %. Nepotrebno izogibanje penicilinom je povezano z več zapleti in višjimi stroški. Postopek t. i. odznačenja alergije na penicilin je prepoznan kot stroškovno učinkovita intervencija, ki ne le zmanjša porabo dragih alternativnih zdravil, ampak tudi izboljša kakovost zdravstvene oskrbe in racionalizira uporabo antibiotikov. Glede na omejeno število alergologov, tako v Sloveniji kot drugod po svetu, pa je iluzorno pričakovati, da bodo vsi posamezniki z oznako alergije deležni specialistične obravnave.

Zato je ključno, da se v odstranjevanje oznake o alergiji vključijo tudi drugi zdravstveni delavci – internisti, infektologi, farmacevti, družinski zdravniki in medicinske sestre, ki lahko ob ustreznem znanju in podpori izvajajo osnovno oceno tveganja in varno odznačenje pri nizko in srednje tveganih bolnikih. Le z uvedbo celovitih ukrepov, ki vključujejo izboljšano dokumentacijo, dostop do preverjenih diagnostičnih postopkov, multidisciplinarno sodelovanje ter izobraževanje zdravstvenih delavcev in bolnikov, lahko zdravstveni sistemi učinkovito zmanjšajo breme napačnih oznak alergij na penicilin. S tem izboljšajo izide zdravljenja bolnikov, zmanjšajo stroške in pomembno prispevajo k bolj racionalni ter odgovorni uporabi antibiotikov.

7 LITERATURA

1. Hanschmann T, Francuzik W, Dölle-Bierke S, Hofmeier KS, Grabenhenrich L, Ruëff F, et al. Different phenotypes of drug-induced anaphylaxis-Data from the European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2023 Jun 1;78(6):1615–27.
2. Peter Kopač. Odznačenje alergije na penicilin. *Tavčarjevi dnevi 2024 - Izbrana poglavja iz interne medicine : Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino : Slovensko zdravniško društvo, 2024.*
3. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine*. 2019 Dec 12;381(24):2338–51.
4. Samarakoon U, Accarino J, Wurcel AG, Jaggars J, Judd A, Blumenthal KG. Penicillin allergy delabeling. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2023 May;130(5):554–64.
5. Pinto T, Li J, Boyle T, Zaragoza R, Fernando SL. Follow-up of penicillin allergy labels 1 year after successful penicillin delabeling. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2023 Jan;130(1):80-83.e3.
6. Lee R. Penicillin Allergy Delabeling Can Decrease Antibiotic Resistance, Reduce Costs, and Optimize Patient Outcomes. *Federal Practitioner*. 2020 Oct 10;(Vol 37 No 10):460–5.
7. Phillips EJ, Demoly P, Torres MJ. Addressing beta-lactam allergy: A time for action. *Allergy*. 2022 Apr 28;77(4):1091–3.
8. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA*. 2017 Jul 4;318(1):82.
9. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy*. 2020 Feb 26;75(2):273–88.
10. Chua KYL, Vogrin S, Bury S, Douglas A, Holmes NE, Tan N, et al. The Penicillin Allergy Delabeling Program: A Multicenter Whole-of-Hospital Health Services Intervention and Comparative Effectiveness Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Aug 2;73(3):487–96.
11. Savic L, Ardern-Jones M, Avery A, Cook T, Denman S, Farooque S, et al. BSACI guideline for the set-up of penicillin allergy de-labelling services by non-allergists working in a hospital setting. *Clinical and Experimental Allergy*. 2022 Oct 1;52(10):1135–41.
12. Doña I, Caubet JC, Brockow K, Doyle M, Moreno E, Terreehorst I, et al. An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. *Clin Transl Allergy*. 2018 Dec 10;8(1):16.
13. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYLL, Bourke J, Yun J, Douglas A, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med*. 2020 May 1;180(5):745.
14. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jan;6(1):72-81.e1.

