

Penisilin ile Ürtiker-Anjiyoödem Tanımlayan Hastada Sefuroksim, Penisilin Deri Testi Yapılmadan Verilmeli mi?

SHOULD CEFUROXIME BE ADMINISTERED WITHOUT PENICILLIN SKIN TEST TO A PATIENT WHO PREVIOUSLY HAD URTICARIA AND ANGIOEDEMA AFTER PENICILLIN TREATMENT?

Dr. Zafer ARSLAN,^a Dr. Serap ÖZMEN^a

^aPediyatrik Allerji Kliniği, Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Penisilinler pediatrikte sık kullanılan ve en çok allerjik reaksiyonlara yol açan ilaçlardır. Penisiline allerjik çocuğa sefalosporinlerin emniyetle verilebilmesi konusunda bazı tartışmalar vardır. Olası çapraz allerjik reaksiyonlar yeterli değerlendirilmediğinde çocuklarda etkin antibiyotik kullanımı kısıtlanabilmektedir. Bu nedenle bir Dr. Sami Ulus hastanesinde asistanların penisilin allerjisi ve penisilin-sefalosporin çapraz reaksiyonları ile ilgili bilgi ve tutumlarını araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Dr. Sami Ulus Hastanesinde bir allerji konferansı öncesi vaka örneklili ve çoktan seçmeli 6 sorudan oluşan anket formları asistan doktorlara dağıtılarak sonuçlar değerlendirildi.

Bulgular: Tamamlanan 46 anket formunun değerlendirilmesinde; penisilin deri testinin mutlak kontrendikasyonu, testte kullanılan penisilin formu, penisilin allerjisinin süresi ve amoksisilin ile makulopapuler kaşıntısız döküntü tanımlayan hastaya sefalosporin verilmesi konusundaki sorulara sırasıyla %82.6, %65.6, %59 ve %75.6 oranında doğru cevaplar verirken, penisilin testinin kime yapılabileceğine ilişkin soruya doğru cevap %13, amoksisilin ile ürtiker-anjiyoödem tanımlayan hastaya sefalosporin verilmesi konusundaki soruya ise %6.7 oranında oldukça düşük cevaplar alındı.

Sonuç: Bu çalışmada penisilin deri testinin kime yapılacağı yanı sıra ürtiker-anjiyoödem gelişmiş bir penisilin allerjisinde sefuroksim kullanımına ilişkin sorulara oldukça düşük oranda doğru cevaplar verilmiştir. Bu durum pediatrikte sık kullanılan bu ilaçların allerjik etkileri ve çapraz reaksiyonlarla ilgili eğitimin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca bu çalışma ile penisilin ile ilgili tip I reaksiyon öyküsünde sefuroksim öncesi penisilin deri testinin gerekliliği sorgulanmıştır.

Abstract

Objective: Penicillin treatment has been common for pediatric population; however, it frequently leads to allergic reactions. Use of cephalosporins in children with penicillin allergy has been a controversial issue. When possible cross-allergic reactions are not well-evaluated, effective antibiotic use in children may be constrained. To investigate the awareness and behavior of pediatric residents about penicillin allergy and penicillin-cephalosporin cross-reactivity in a research and training hospital for pediatric diseases.

Material and Methods: A questionnaire consisting of case models and 6 multiple choice questions was distributed to pediatric residents of Dr. Sami Ulus Hospital before an allergy conference and the results were evaluated.

Results: Answers given to the questions in 46 questionnaire forms were evaluated. The questions on the absolute contraindications of skin test for penicillin, the form of penicillin used in the test, duration of penicillin allergy, and administration of cephalosporin to a patient that describes maculopapular non-itching rash with amoxicillin use were answered correctly at the rates of 82.6%, 65.6%, 59% and 75.6% respectively. However, the question on who could be tested with penicillin was answered correctly only by 13%. The question on cephalosporin use in a patient describing urticaria-angioedema associated with amoxicillin use received correct answers at a rate of 6.7%, which was quite lower.

Conclusions In this study, very low rates of correct answers were obtained for the questions on who should be tested for penicillin allergy and whether cefuroxime should be administered to a patient with urticaria-angioedema due to penicillin allergy. This shows the importance of education on the allergic effects and cross-reactions of the drugs that are frequently used in pediatrics. Furthermore, the study investigated the awareness on whether penicillin skin test should be applied in case of a penicillin associated type 1-reaction history before cefuroxime is prescribed.

Anahtar Kelimeler: İlaç alerjisi; penisilin allerjisi

Key Words: Drug hypersensitivity; penicillin G

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16:96-99

Geliş Tarihi/Received: 13.09.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 10.11.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Zafer ARSLAN
Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Pediyatrik Allerji Kliniği, ANKARA
zarслан_99@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Penisilinler pediatrikte yaygın olarak kullanılan ve istenmeyen reaksiyonların sık görüldüğü ilaçlardır. Gerçekte kullanımları esnasında ortaya çıkan reaksiyonların çok azı allerjiktir. Reaksiyonların nadir de olsa ölümcül

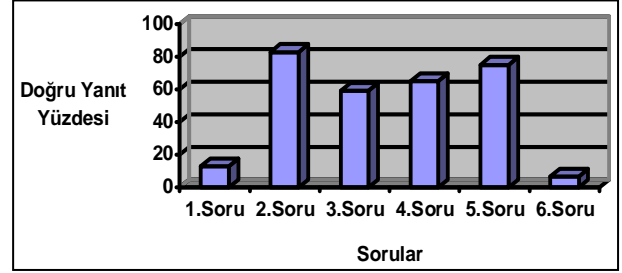
olabilmesi ve penisilin ve sefalosporinler arasında olası çapraz reaksiyonların görülebilmesi beta-laktam ilaçların kullanımını kısıtlayabilmektedir. Bu da yetersiz tedavi ile mikroorganizma direncine ve ekonomik sorunlara yol açmaktadır.¹ Bu nedenlerle pediatri eğitiminde asistanların penisilin allerjisini doğru yorumlaması, olası çapraz reaksiyonları, basit test yöntemini, testin endikasyonunu ve mutlak kontrendikasyonunu bilmesi beklenir. Hastanemizde, asistanlarımızın penisilin allerjisi konusunda bilgi ve tutumlarını belirlemek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Penisilin allerjisi ile ilgili vaka örnekli ve çoktan seçmeli 6 soru ile hazırlanmış anket formları bir allerji konferansı öncesi asistanlara dağıtılarak belirlenen süre sonunda formlar toplandı. Tablo 1’de anket formu ve sorular görülmektedir.

Bulgular

Dağıtılan 46 formun tamamı toplandı. Katılanların neredeyse tümü bütün soruları cevaplamışlardı. Sorulara göre doğru cevap oranları belirlenip bir grafik ile verildi (Şekil 1). Penisilin deri testinin kime yapılacağına ilişkin 1. soruda doğru cevap (tip I reaksiyon) %13, teste mutlak kontrendikasyonu belirleyen Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizis’de (ten) penisilin



Şekil 1. Çocuk sağlığı asistanlarının sorulara doğru yanıt oranları.

kullanımı ile ilgili 2. soruda doğru cevap %82.6, penisilin allerjisinin süresi (ömür boyu sürmez) ve penisilin deri testinin ne ile yapılabileceğine (penisilin G) ilişkin 3 ve 4. sorularda bu oranlar %59 ve %65.6, kaşıntısız makülopapüler döküntü (sefalosporin verilir) veya ürtiker-anjiyoödem durumlarında sefalosporin (sefuroksim verilebilir) kullanımı ile ilgili 5 ve 6. sorularda doğru cevaplar ise sırasıyla %75 ve %6.7 idi (Şekil 1).

Tartışma

Penisilin ve sefalosporinler arasındaki çapraz reaksiyonlar içerdikleri beta-laktam halkası ve aynı yan zincir yapıları (pen G-sefamandol ve sefalotin, ampisilin-sefaleksim, amoksisilin-sefadroksil) ile ilişkilidir.

Penisilin alındığında beta-laktam halkası açılıp tiazolidin halkasının korunduğu stabil benzilpenisilloat halkasını oluştururken, sefalosporinlerde her 2 halka da parçalanır. Dolayısı ile penisilin ve sefalosporinler arasındaki immünolojik çapraz reaksiyonlar enderdir. Bu durum monoklonal anti-kor çalışmaları ile de doğrulanmıştır.²

1960’larda ilk kuşak sefalosporinler kullanılmaya başlandığında %10’dan daha fazla çapraz reaksiyon rapor edilmesine rağmen, bu oran dikkatli yorumlanmalıdır. Çünkü bu raporların temel alındığı retrospektif çalışmalarda penisilin allerjisi, deri testi ile rutin olarak doğrulanmamıştır ve bazıları immünolojik olmayan reaksiyonlar olabilir.³ Yüksek çapraz reaksiyon oranında, ilk kuşak sefalosporinlerde bulunan eser miktarlarda penisilin kontaminasyonu da etken olarak düşünülmüştür. Yeni kuşak sefalosporinlerle, penisilin çapraz reaksiyon oranı çok daha azdır. Penisilin allerjisi öyküsü olan hasta-

Tablo 1. Penisilin allerjisi anket formu.

1-Penisilin ile deri testi kime yapılır? a-Penisilin ile tip I aracılıklı reaksiyon öyküsü (ürtiker, anjiyoödem, bronkospazm, anafilaksi) olana b-Penisilin ile kaşıntısız makülopapüler döküntü tanımlayan hastaya
2-Penisilin ile Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekrolizis tanımlayan hastaya penisilin testi a-yapılır b-yapılmaz
3-Penisilin allerjisi ömür boyu sürer. a-doğru b-yanlış
4-Penisilin testi hangisi ile yapılır? a-pen G b-prokain penisilin
5-Amoksisilin ile makülopapüler kaşıntısız döküntü tanımlayan hastaya sefalosporin a-verilir b-verilmez
6-Amoksisilin ile ürtiker-anjiyoödem tanımlayan hastaya a-sefuroksim verilebilir b- sefadroksil verilebilir c- sefalosporinler verilmez

lara sefalosporinlerin verildiği 11 çalışmanın sonuçlarına göre, penisilin testi pozitif olan 135 vakanın 6'sında (%4.4) tip I reaksiyon gözlenirken, penisilin testi negatif olan 351 vakanın ise sadece 2'sinde (%0.6) tip I reaksiyon görülmüştür.⁴

Penisilin allerji öyküsü olup, testi de pozitif olan 128 hastada ise, sefuroksim ve seftriakson ile 101 hastada provokasyon yapılmış hiçbirinde tip I reaksiyon gözlenmemiştir.¹ Bu durum oluşan reaksiyon tip I'i düşündürse de 2. ve 3. kuşak sefalosporinlerin penisilin allerjik kişilerde tolere edilebileceğini göstermektedir. Fakat penisiline allerji öyküsü olup deri testi yapılmamış hastalarda %1 oranında anafilaksi söz konusudur. 1992-1997 yılları arasında İngiltere'den bildirilen 12 ölümcül anafilaksinin 6'sı ilk doz sefalosporinle ilişkiydi. Bunlardan 3'ü penisilin allerjisi olduğu bilinen hastalardı.⁵ Fakat çocuklarda sefalosporinler ile fatal anafilaksi bildirilmemiştir.² Bu nedenlerle penisilin ile önceden tanımlanmış IgE aracılıklı reaksiyonlarda, diğer seçeneklerin kullanılması uygun olacaktır. uygun seçenek yoksa, penisilin testinin yapılarak sefalosporinlerin kullanılabilirliği ilaç allerjisi pratik kılavuzlarında belirtilmiştir.⁶

Penisilin testi, önerilere uygun olarak majör ve minör determinant karışımı ile yapıldığında testi negatif olan hastalar penisilini %99, minör determinant karışımı yerine penisilin G kullanıldığında ise %97 oranında tolere edeceklerdir.⁷ %1-4 oranında yaşamı tehdit etmeyen reaksiyon gelişebilir. Ancak penisilin testi negatif hastalarda anafilaksi rapor edilmemiştir.⁸ Bu nedenle penisilin testi oldukça güvenilir, negatif öngörüsü yüksek bir testtir. Diğer ilaçlara göre iyi standardize edilmiştir. Fakat pratikteki duruma baktığımızda majör (penisilloil polisilin-PPL) ve minör determinantlar hazır ticari preparatlar olarak kolay bulunmamaktadır. PPL yerine PPL-spesifik IgE tayini, minör determinant yerine de sıklıkla penisilin G kullanılmaktadır. Penisilin ve amoksisilin spesifik IgE'lerin seçiciliği yüksek (%95), duyarlılıkları ise düşüktür (%54). Deri testi ve spesifik IgE'yi karşılaştıran çalışmalarda birbirlerinin tam karşılığı olmadıkları gösterilmiştir.⁹

Çalışmamızda amoksisilin ile makulopapüler döküntüde sefalosporinlerin %75.6 kullanılabilir-

ceği belirtilirken, ürtiker-anjiyoödem tanımlayan hastada bu oran %6.7'ye düşmüştür. Puchner'in farklı uzmanlık dallarına uyguladığı benzer bir çalışmada penisilin ile ürtiker dışında makulopapüler döküntü tanımlayan hastaya sefalosporin kullanımı dahiliyecilerde %22, pediatristlerde %56 onay görürken, tanımlanan reaksiyonun anafilaksi olması durumunda allerjistler ilacı kullanamayacaklarını, pediatristlerin %19'u ise ilacın verilebileceğini belirtmişlerdir.¹⁰

Bizim çalışmamızda anafilaksi dışı tip I aracılıklı reaksiyon örneğinde (ürtiker-anjiyoödem) büyük oranda (%93) sefalosporinlerin kullanılmayacağını belirtilmesi, Puchner'in çalışmasındaki anafilaksi örneğinde ise pediatristlerin AN-CAK %19 oranında ilacın kullanılabilirliğini belirtmelerinin nedeni; penisilin allerjisi, sefalosporin-penisilin çapraz reaksiyonları ve tip I reaksiyonun sınırları konusunda farklı uzmanlık alanlarının kılavuzlarındaki farklı tutumlar olabilir.

Amerikan Pediatri Akademisi 2001'de sinüzitin, 2004'de de otitin tedavisinde ciddi olmayan tip I reaksiyonlarda (anafilaksi, sjs, ten ve multiorgan tutulumlu ilaç hipersensitivite sendromu dışında) sefuroksim, sefdinir ve sefpodoksimin penisilin testine gerek olmadan kullanılabilirliğini belirtmiştir.^{11,12} Bu öneri 2005'de kanıta dayalı verilerin toplandığı bir derleme ile de desteklenmiştir.² Fakat ciddi reaksiyon olarak tanımlanan anafilaksi, ürtiker olarak başlayan tip I reaksiyonunu takiben gelişebilir. Ürtiker-anjiyoödem olarak başlayan reaksiyonun önceden anafilaksi geliştirmemiş olması ilacın sonraki kullanımında geliştirmeyeceğini öngöremez. Bizim çalışmamızda da anafilaksi dışı tip I aracılıklı reaksiyon örneğinde (ürtiker-anjiyoödem) büyük oranda (%93.3) sefalosporinlerin kullanılmasından sakınılmıştır. Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2000'lerdeki uyarısına rağmen alınan bu sonuçta tip I reaksiyonun sınırları konusundaki endişelerin etkisi olduğu düşünülebilir.

Makulopapüler reaksiyon, tip IV aracılıklı olmakla birlikte makulopapüler döküntü öyküsü olanlarda pozitif penisilin deri testi %0-7 arasında rapor edilmiştir.¹³⁻¹⁵ Önceki reaksiyonun ciddi olmadığı, immünolojik sınıflandırma açısından da

şüpheli olduğu bir çalışmada ise hastaların 1/3'ünde deri testi pozitif bulunmuştur.¹⁶ Puchner'in çalışmasında makulopapüler döküntü tanımlananlar için çok düşük oranda (%2-8) deri testi önerilmiştir. Aynı çalışmada makulopapüler döküntüde sefalosporini kullananların oranı ise, %56 ile bizim çalışmamızdaki orandan (%75.6) düşüktür.¹⁰ Önceki reaksiyonun ürtiker-anjiyoödem olması durumunda, deri testinin kime yapılacağına ilişkin soruda da asistanlar %70.4 oranında yanlış cevap vererek, tip I reaksiyonda testin yapılamayacağını belirtmeleri, bu konudaki çekincelerin abartıldığını düşündürmüştür. 1994'de Wickern, penisilin ile anafilaksi öyküsünde allerjistlerin test isteme oranını %88 olarak bildirmişken, Puchner'in çalışmasında allerjistlerde bu oran %13 olarak bildirilmiştir.^{17,10} Son yıllarda penisilin deri testinden bu kaçış endişe verici olarak bulunmuştur. Bu tutumun bir pediatri hastanesinde etkin antibiyotik kullanımını büyük ölçüde etkileyeceği de açıktır. Bununla birlikte sadece PPL'in kullanıldığı deri testi ile penisilin allerjik kişiyi yakalama şansı %75 iken, yalnız minör determinant kullanıldığında bu oran %25'dir. Minör determinant yerine Penisilin G tek olarak kullanılırsa bu oran %17'nin altına inmektedir.¹⁸ Bu durumda pediatri uzmanından penisilin testini yapmasını beklemek de pratik bir yaklaşım olarak görülmemektedir. Pediatrist kime testin gerektiğini bilmeli ve Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerileri doğrultusunda ciddi olmayan tip I reaksiyon öyküsünde, sefuroksim, sefpodoksım ve sefdinir gibi sefalosporinleri teste gerek olmadan kullanabilmelidir. Fakat şimdiye kadar bildirilmemiş olsa da, gerçekleşebilecek ölümcül bir anafilaksi yasal sonuçlar doğurabilecektir. Bu nedenle, sadece penisilin G ile deri testi, önceki ürtiker ve anjiyoödem öyküsünde yapılabilir. Testte anafilaksi ile daha ilişkili olduğu düşünülen bir determinantın (Pen G) kullanılması pediatristin endişeleri yanısıra ailenin beklentisi ve etik açıdan daha uygun olabilir.¹⁹

Bu çalışmaların ortaya koyduğu sonuçlar açısından, bu konudaki kılavuz önerilerinde ifade birliğinin sağlanmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Guéant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141:16-22.
2. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048-57.
3. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006;354:601-9.
4. Kelkar PS, Li J.T.-C. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9.
5. Pumphrey RS, Davis S. Under reporting of antibiotic anaphylaxis may put patients at risk. *Lancet* 1999;353:1157-8.
6. Bernstein I, Gruchalla RS, Lee R, Nicklas R, Dykewicz M. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: A practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:665-700.
7. Nicklas RA, Bernstein IL, Li JT et al. The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S465-S528.
8. Arroliga ME, Pien L. Penicillin allergy: Consider trying penicillin again. *Clev Clin J Med* 2003;70:313-26.
9. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta lactam antibiotics. Position paper. *Allergy* 2003;58:961-72.
10. Puchner TC, Zacharisen MC. A survey of antibiotic prescribing and knowledge of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:24-9.
11. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on management of sinusitis and committee on quality improvement. Clinical practice guideline: Management of sinusitis. *Pediatrics* 2001;108:798-808.
12. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on management of acute otitis media. Clinical practice guideline: Management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113:1451-66.
13. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson Jr NF. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;270:2456-63.
14. Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, et al. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186-90.
15. Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: Value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. *J Allergy Clin Immunol* 1977;66:339-45.
16. Solensky P, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: Prevalence of vague history in skin test-positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:195-9.
17. Wickern GM, Nish WA, Bitner AS, Freeman TM. Allergy to beta-lactams: A survey of current practice. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:725-31.
18. Primeau MN, Adkinson NF. Penicillin allergy: Clinical quandaries. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:1-3.
19. Torres MJ, Mayorga C, Pamies R, et al. Immunologic response to different determinants of benzylpenicillin, amoxicillin, and ampicillin. Comparison between urticaria and anaphylactic shock. *Allergy* 1999;54:936-43.