

PREVALENȚA ALERGIEI LA ANTIBIOTICE RAPORTATĂ DE PACIENȚII DIN AMBULATORUL DE ALERGOLOGIE

RAMONA OCTAVIA BOLOGA¹, VICTOR CRISTEA¹,
NADIA GHERMAN-IONICĂ¹, MIHAELA MAXIM², GABRIELA CSIPAK²,
ERICA BREZOSKI², NATALIA HAGĂU²

¹Catedra de Imunopatologie, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

²Catedra de Anestezie și Terapie Intensivă, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Obiectiv: estimarea prevalenței alergiei la antibiotice raportată de pacienții care se adresează ambulatorului de alergologie.

Metodă: Am realizat un studiu cross-sectiional pe baza unui chestionar de raportare a alergiei la antibiotice. Au fost incluși pacienți care s-au adresat Centrului de Alergoanestezie din cadrul Clinicii ATI I, Spitalul Clinic Județean de Urgență și Ambulatorului de Alergologie din Spitalul de Medicina Muncii Cluj-Napoca, în perioada noiembrie 2007-decembrie 2009.

Rezultate: Prevalența alergiei la antibiotice declarată de pacienții din ambulatorul de alergologie a fost de 11,7% (156/1329): 56,4% (88) s-au considerat alergici la peniciline, 21,1% (33) alergici la cel puțin o penicilină, dar și la alte clase de antibiotice, iar 22,4% (35) la alte clase de antibiotice, dar tolerează penicilinele. Numărul femeilor care s-au declarat alergice la antibiotice a fost semnificativ mai mare (OR=3,29, 95% CI=2,12-5,10, $p<0,001$). Cel mai frecvent au fost descrise manifestările cutanate 60,8%, urmate de cele cardiovasculare 22,3%, bronșice 9,7% și gastrointestinale 7,0%. Înainte de a se prezenta în serviciul nostru de alergologie, doar 4,4% (7/156) dintre subiecți au urmat investigații suplimentare (teste cutanate și in vitro) cu privire la episodul alergic. Toți subiecții au evitat administrarea ulterioară a antibioticului implicat în reacție. După includerea în studiu, 48% dintre pacienți au fost de acord să continue investigațiile privind alergia la antibiotice.

Concluzii: Rezultatele arată că alergia la antibiotice este raportată frecvent, dar nu este investigată decât în puține cazuri. Femeile sunt predispuse mai frecvent în a dezvolta alergie la antibiotice.

Cuvinte cheie: alergia medicamentoasă, alergia la antibiotice, prevalență.

SELF REPORTED ANTIBIOTICS ALLERGY IN OUT-UNIT PATIENTS

Abstract

Objectives: to estimate the prevalence of self reported antibiotics allergy in ambulatory patients.

Methods: A cross-sectional study was conducted using a self reported antibiotic allergy questionnaire in patients who referred to Allergo-Anaesthesiology Center, ATI I Clinic and Occupational Medicine Ambulatory from Cluj-Napoca in November 2007-December 2009.

Results: The prevalence of self reported antibiotic allergy was 11.7% (156/1329): 56.4% (88) to penicillins, 21.1% (33) to a penicillin and other class of antibiotics and 22.4% (35) to other class of antibiotics, but tolerate penicillins. The number of women who declared themselves allergic to antibiotics was significantly higher (OR = 3.29, $p<0.01$, 95% CI = 2.12-5.10). The most common manifestations were cutaneous (60.8%), followed by cardiovascular (22.3%), bronchial (9.7%) and

gastrointestinal symptoms (7.0%). Only 4.4% (7/156) were submitted to drug allergy investigations. All the subjects completely avoided the suspected culprit drug after the allergic reaction. After inclusion in the study, 48% of patients agreed to continue investigations on allergy to antibiotics.

Conclusions: *The results show that allergy to antibiotics is frequently reported but poorly investigated in many cases. Women are more frequently prone to develop allergies to antibiotics.*

Keywords: drug allergy, allergy to antibiotics, prevalence.

Introducere

Alergia medicamentoasă reprezintă reacția adversă imprevizibilă a unui medicament administrat într-o anumită doză, care e tolerată de subiecții normali. Acest tip de reacție are la bază un mecanism imunologic, IgE sau celular mediat [1-4]. Reacțiile adverse medicamentoase care clinic seamănă cu reacțiile alergice, dar care nu au la bază un mecanism imunologic dovedit, trebuie încadrate ca fiind reacții medicamentoase de hipersensibilitate non-imune [1-3]. Majoritatea pacienților etichetați cu alergie medicamentoasă au diagnosticul stabilit pe baza anamnezei, fără alte investigații suplimentare efectuate, respectiv teste alergologice care să confirme sau să infirme alergia la medicamentul incriminat [5-8]. Pacienții primesc recomandarea de a evita medicamentul respectiv sau clasa căreia îi aparține, o perioadă lungă de timp, uneori toată viața, fără a avea o alternativă de tratament. Alteori primesc ca alternativă antibiotice cu spectru mai larg, dar care sunt mai scumpe, pot determina și ele reacții alergice și pot induce rezistență la antibiotic [9,10]. Studiile recente arată o prevalență a reacțiilor adverse medicamentoase de 10-20% pentru pacienții spitalizați și de peste 7% în populația generală [11]. În România nu există studii care să stabilească prevalența alergiei medicamentoase la nivel populațional. Aceasta deoarece la noi în țară există câteva centre universitare unde este investigată alergia medicamentoasă și nu avem un sistem informatic de raportare a acesteia. Scopul acestei lucrări este de a stabili prevalența alergiei la antibiotice raportată de pacienții care se adresează ambulatorului de alergologie.

Material și metodă

Design-ul studiului

Acesta este un studiu cross-sectiional în care au fost incluși pacienți care s-au adresat Centrului de Alergoanestezie din cadrul Clinicii ATI I Spitalul Clinic Județean de Urgență și Ambulatorului de Alergologie din Spitalul de Medicina Muncii Cluj-Napoca, în perioada noiembrie 2007-decembrie 2009. Chestionarul pentru alergie medicamentoasă, cel recomandat de Grupul European pentru Alergie Medicamentoasă (ENDA-European Network for Drug Allergy), a fost completat

pentru un număr total de 1329 de subiecți. În cazul copiilor chestionarul a fost completat de către un părinte. Detaliile descrise de către pacient despre reacția alergică la antibiotice au fost folosite pentru clasificarea acestor reacții în funcție de simptomatologia clinică și severitate. De asemenea pacienții au fost întrebați dacă ulterior au fost testați la antibioticul respectiv sau au evitat administrarea acestuia fără investigații suplimentare.

Analiza statistică

Analiza statistică a fost realizată cu programul informatic SPSS (versiunea 17.0). Pentru caracterizarea subiecților am realizat analiza descriptivă. Am calculat pragul de semnificație statistică (utilizând testul Chi pătrat) și Odds Ratio. Pragul de semnificație statistică a fost considerat cel de 5%.

Rezultate

Am evaluat 1329 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 1 an și 84 de ani (media de vârstă 38,3 ani), aproximativ două treimi fiind femei (63%). Prevalența alergiei la antibiotice raportată de către pacienți a fost de 11,7% (156/1329): 6,62% (88/1329) s-au considerat alergici la peniciline, 2,48% (33/1329) la cel puțin o penicilină și o altă clasă de antibiotice, iar 2,63% (35/1329) la alte clase de antibiotice. Numărul femeilor care s-au declarat alergice la antibiotice a fost semnificativ mai mare (OR=3,29, 95% CI=2,12-5,10, $p<0,001$), mai ales la peniciline (OR=3,62, 95% CI=1,99-6,60, $p<0,001$) (Tabelul 1).

Tabel 1. Repartiția pe sexe a alergiei la antibiotice declarate de către pacienți.

	Numărul (%) pacienților cu alergie la antibiotice declarată	OR (95% CI)	<i>p</i>
Antibiotice			
Femei	130/837 (15,5)	3.29 (2,12-5,10)	0,0000001
Bărbați	26/492 (5,3)		
Peniciline			
Femei	75/837 (8,9)	3.62 (1,99-6,60)	0,0000038
Bărbați	13/492 (2,6)		
Peniciline + alte antibiotice			
Femei	26/837 (3,1)	2.21 (0,95-5,15)	0,02847
Bărbați	7/492 (1,4)		
Alte antibiotice			
Femei	29/837 (3,4)	2.90 (1,19-7,05)	0,006809
Bărbați	6/492 (1,2)		
OR, odds ratio; CI, interval de confidență; <i>p</i> , valoarea lui <i>p</i>			

Articol intrat la redacție în data de: 22.02.2010

Primit sub formă revizuită în data de: 05.04.2010

Acceptat în data de: 14.04.2010

Adresa pentru corespondență: ramonabologa@yahoo.com

Cei 156 de subiecți care s-au declarat alergici la antibiotice au avut vârsta cuprinsă între 2 și 83 de ani (media de vârstă 43 de ani) și 83,3% (130/156) au fost femei. În grupul acesta de pacienți 56,4% (88) s-au considerat alergici la peniciline, 21,1% (33) alergici la cel puțin o penicilină dar și la alte clase de antibiotice, iar 22,4% (35) au declarat că au alergii la alte clase de antibiotice, dar tolerează penicilinele. Toți pacienții incluși în studiu au reușit să își amintească numele antibioticului implicat în episodul alergic și au evitat administrarea acestuia sau a întregii clase de antibiotice. Înainte de a se prezenta în serviciul nostru de alergologie, doar 4,4% (7/156) dintre subiecți au urmat investigații suplimentare (teste cutanate și *in vitro*) cu privire la episodul alergic, pentru a identifica dacă într-adevăr acel antibiotic a fost implicat în reacție. În grupul de pacienți care s-au declarat alergici doar la peniciline, 18/88 (20,4%) au avut reacții alergice la mai multe peniciline, Penicilina G a fost cel mai frecvent implicată (47,2%), urmată de Ampicilină (29,6%), Amoxicilină (14,8%) și Oxacilină (8,3%). În ceea ce privește celelalte antibiotice declarate ca fiind implicate în reacțiile alergice, quinolonele sunt mai frecvent incriminate 37,5%, urmate de cefalosporine 27,0%, tetraciclina 10,4%, macrolide 8,3%, sulfamide 6,2%, nitroimidazoli, aminoglicozide, carbapenemi, lincosamide 2-4%.

Manifestările clinice care au apărut în reacțiile alergice sunt prezentate în Tabelul 2. Cel mai frecvent au fost descrise manifestările cutanate 60,8%, urmate de cele cardiovasculare 22,3%, bronșice 9,7% și gastrointestinale 7,0%.

Tabel 2. Manifestările clinice apărute în cursul reacțiilor alergice descrise de pacienți (n=156).

Rash cutanat/urticarie	71,7% (112/156)
Angioedem facial/periaricular	48% (75/156)
Dispnee/tuse seacă/wheezing	11,5% (18/156)
Hipotensiune	14,7% (23/156)
Colaps	14,7% (23/156)
Gastrointestinale (greață, vărsături, diaree)	8,3% (13/156)

Tabel 3. Diferențele între manifestările clinice determinate descrise de femei vs. bărbați.

Manifestări alergice	Numărul (%) pacienților cu manifestări alergice	OR (95% CI)	<i>p</i>
Cutanate			
Femei	90/130 (69,2)	0,40 (0,13-1,26)	0,08
Bărbați	22/26 (84,6)		
Respiratorii			
Femei	17/130 (13,0)	3,76 (0,47-29,59)	0,15
Bărbați	1/26 (3,8)		
Cardiovasculare			
Femei	38/130 (29,2)	3,16 (0,89-11,18)	0,04
Bărbați	3/26 (11,5)		
Gastrointestinale			
Femei	12/130 (9,2)	2,54 (0,31-20,45)	0,30
Bărbați	1/26 (3,8)		

Raportat la numărul de cazuri de alergii la antibiotice din grupul femei/bărbați, în ceea ce privește manifestările cutanate, respiratorii, gastrointestinale, statistic nu s-a găsit o diferență semnificativă între acestea. În cazul manifestărilor cardiovasculare, acestea au fost mai frecvente la femei (OR=3,16, 95%, CI=0,89-11,18, $p=0,04$) (Tabelul 3).

De asemenea, există diferență semnificativă între numărul manifestărilor gastrointestinale date de peniciline vs. alte antibiotice și nu există diferență între numărul manifestărilor cutanate, respiratorii și cardiovasculare date de peniciline vs. alte antibiotice (Tabelul 4).

Tabel 4. Diferențele între manifestările clinice determinate de peniciline vs. alte antibiotice.

Manifestări clinice	Numărul (%) pacienților	OR (95% CI)	<i>p</i>
Cutanate			
Peniciline	64/88 (72,7)	1,57 (0,68-3,61)	0,19
Alte antibiotice	22/35 (62,8)		
Peniciline +alte antibiotice	27/33 (81,8)		
Respiratorii			
Peniciline	11/88 (12,5)	1,10 (0,32-3,74)	0,44
Alte antibiotice	4/35 (11,4)		
Peniciline +alte antibiotice	3/33 (9)		
Cardiovasculare			
Peniciline	25/88 (28,4)	1,58 (0,61-4,1)	0,23
Alte antibiotice	7/35 (20)		
Peniciline +alte antibiotice	9/33 (27,2)		
Gastrointestinale			
Peniciline	5/88 (5,6)	0,29 (0,08-1,02)	0,04
Alte antibiotice	6/35 (17,1)		
Peniciline +alte antibiotice	2/33 (6)		

În ceea ce privește calea de administrare, 70,7% dintre pacienți și-au administrat medicamentul per os, iar 29,3% au primit antibioticul intramuscular sau intravenos. Conform datelor declarate de către pacienți intervalul de timp între administrarea antibioticului și reacția alergică a fost mai puțin de 1h în 28,7% din cazuri, între 1h-24h la 42,4% și peste 24h la 28,7%. Există o asociere semnificativă între calea de administrare și intervalul de timp în care a apărut reacția ($p<0,01$), reacțiile alergice debutând mai rapid, în prima oră, în cazul în care calea de administrare a fost parenterală (58,6% vs. 16,4%). De asemenea, s-a găsit o asociere semnificativă și între intervalul de timp în care a apărut reacția și tipul de antibiotic, 34,4% dintre reacțiile la peniciline au apărut în prima oră vs. 8,3% la alte antibiotice (Tabelul 5).

Toți subiecții au evitat administrarea ulterioară a antibioticului implicat în reacție. 48% (75/156) dintre pacienții care au participat la studiu au fost de acord să urmeze investigații suplimentare privind episodul alergic la antibiotice.

Tabel 5. Cronologia reacțiilor alergice în funcție de calea de administrare și de tipul de antibiotic.

	Numărul (%) administrărilor de antibiotice				
	<1h	1h-24h	>24h	Total	<i>p</i>
Calea de administrare					
Orală	23 (16,4)	62 (44,2)	55 (39,2)	140 (100,0)	<0,01
Parenterală	34 (58,6)	22 (38)	2 (3,4)	58 (100,0)	
Tipul de antibiotic					
Peniciline	32 (34,4)	44 (47,3)	17 (18,2)	93 (100,0)	<0,01
Alte antibiotice	3 (8,3)	13 (36,1)	20 (55,5)	36 (100,0)	

Discuții

Reacțiile alergice medicamentoase reprezintă aproximativ o treime din numărul reacțiilor adverse medicamentoase. Majoritatea studiilor din literatură prezintă date despre prevalența reacțiilor adverse medicamentoase, aceasta fiind aproximativ 7% în populația generală, respectiv 20% în rândul pacienților internați [12]. Există un singur studiu realizat în Portugalia, în 2002, care arată o prevalență de 7,8% a alergiei medicamentoase în populația generală [13]. Studiul *Alergologica*-2005, publicat recent, arată o prevalență a reacțiilor alergice medicamentoase de 14,7% în rândul pacienților care se adresează Serviciilor de Alergologie din Spania [14]. În studiul nostru am obținut o prevalență a alergiei la antibiotice declarată de pacienții din ambulator de 11,7%. Această prevalență crescută se datorează faptului că în țara noastră se prescriu foarte multe antibiotice, mai ales la copii, uneori în cazuri nejustificate (cum sunt infecțiile virale) pentru a preveni “suprainfecția”. Asemeni celorlalte țări, consumul de peniciline în România este mai mare față de alte antibiotice [15,16]. Majoritatea pacienților care au avut o reacție adversă medicamentoasă la o penicilină se consideră alergici la toate penicilinele și evită administrarea acestora fără a urma investigații suplimentare. Similar altor studii, numărul femeilor care declară că sunt alergice la antibiotice este mai mare [17-20]. În ceea ce privește manifestările clinice, afectarea cutanată este cel mai frecvent întâlnită. Diferență semnificativ statistică între femei și bărbați am obținut doar în cazul manifestărilor cardiovasculare, spre deosebire de studiul realizat în Portugalia unde manifestările gastrointestinale erau raportate mai des de femei vs. bărbați [13]. Faptul că cea mai mare parte a reacțiilor apar în prima zi de la administrare arată că reacțiile IgE mediate sunt mai frecvente decât cele tardive. Există o corelație strânsă între calea de administrare a antibioticului și intervalul de timp în care apar reacțiile alergice. Cele mai severe survin în prima oră de la administrarea parenterală și mai frecvent în cazul penicinelor. Toți pacienții din studiul nostru au evitat administrarea ulterioară a antibioticului implicat în reacția alergică. Față de alte studii, numărul pacienților care au fost de acord să continue investigațiile privind alerggia la antibiotice este mult mai mare, 48%, față de 13,3% [13] sau 15,6% [9].

Concluzii

Rezultatele arată că alerggia la antibiotice este raportată frecvent, dar nu este investigată decât în puține cazuri. Femeile sunt predispuse mai frecvent în a dezvolta alerggie la antibiotice.

Finanțare

Plan Național II, Parteneriat în Domenii Prioritare: proiect de cercetare 41-062/14.09.2007, România.

Bibliografie

- Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. **A revised nomenclature for allergy.** An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*,2001; 56:813-824.
- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. **Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003.** *J Allergy Clin Immunol*,2004; 113: 832-836.
- Demoly P, Viola M, Gomes ER, Romano A. **Epidemiology and Causes of Drug Hypersensitivity.** In: Pichler WJ, ed. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger,2007;2-17.
- Johansson S, Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. **A revised nomenclature for allergy.** An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*,2001;56:813-824.
- Demoly P, Bousquet J. **Epidemiology of drug allergy.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol*,2001;1:305-310.
- Vervloet D, Durham S. **Adverse reactions to drugs.** *Br Med J*.1998;316:1511-1514.
- Preston SL, Briceland LL, Lesar TS. **Accuracy of penicillin allergy reporting.** *Am J Hosp Pharm*,1994;51:79-84.
- Brockow K, Romano A. **Skin Tests in the Diagnosis of Drug Hypersensitivity Reactions.** *Current Pharmaceutical Design*,2008;14:2778-2791.
- Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. **The Prevalence of Suspected and Challenge-Verified Penicillin Allergy in a University Hospital Population.** *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*,2006;98:357-362.
- MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. **Costs of betalactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy.** *Arch Fam Med*,2000;9:722-726.
- Bousquet PJ, Demoly P, Romano A, Aberer W, Bircher A, Blanca M et al. **Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and GA²LEN platform.** *The Galenda project. Allergy*,2009;64:194-203.

12. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of Hypersensitivity Drug Reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005;5(4):309-316.
13. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allerg*, 2004;34:1597-1601.
14. Gamboa PM. The Epidemiology of Drug Allergy-Related Consultations in Spanish Allergology Services: *Alergologica*-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2009;19(2):45-50.
15. Molstad S, Lundborg CS, Karlsson AK, Cars O. Antibiotic prescription rates vary markedly between 13 european countries. *Scand J Infect Dis*, 2002;34:366-371.
16. Cars O, Molstad S, Melander A. Large variation in antibiotic utilization between the countries in the European union. *Lancet*, 2001;357:1851-1852.
17. Barranco P, Lopez-Serrano MC. General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy*, 1998;28:S61-S62.
18. Haddi E, Charpin D, Tafforeau M et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy*, 1990;45:236-239.
19. Asero R. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998;80:185-188.
20. Naldi L, Conforti A, Venegani M et al. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol*, 1999;48:839-846.