

Alergie na beta-laktamová antibiotika dnes

MUDr. Lenka Sedláčková

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

Alergie na penicilin a ostatní beta-laktamová antibiotika je nejčastěji udávanou lékovou alergií. Vzhledem ke známému riziku závažné až fatální anafylaxe nebývá údaj o alergii zpochybňován. Diagnóza je však obvykle stanovena jen na základě různorodé symptomatologie vzniklé v časové souvislosti s užíváním antibiotika, a většinou už není dále ověřována. Přitom alergologické vyšetření zakončené provokačním testem potvrdí skutečnou alergii jen u malé části pacientů. Může pacienta zbavit falešné diagnózy a zbytečného omezení léčebných možností. Jeho širší uplatnění v praxi je velmi žádoucí.

Klíčová slova: penicilin, beta-laktamová antibiotika, alergie, hypersenzitivita.

Beta-lactam allergy today

Allergy to penicillin and other beta-lactams is the most frequently reported drug allergy. It is usually not questioned due to its known risk of severe and even fatal anaphylaxis. However, the diagnosis is often based on various symptoms in temporal connection with antibiotic use only, and is not checked any more. A complete allergy workup including a provocation test confirms a true allergy only in a small number of patients. It can rid a patient of a false diagnosis and of a needless limitation of therapeutic possibilities. Its wider application in practice is very desirable.

Key words: penicillin, beta-lactam antibiotics, allergy, hypersensitivity.

Úvod

Alergie na penicilin a další beta-laktamová antibiotika dlouhodobě zaujímá první místo v žebříčku nejčastějších lékových alergií. Spolehlivost této diagnózy je však velmi nízká, protože je často založena jen na anamnestickém údaji nežádoucích projevů vzniklých v době léčby antibiotikem. Údaj o alergii na penicilinová antibiotika je až desetkrát častější, než je skutečný výskyt alergie. Následkem nadhodnocené diagnózy je 9 z 10 těchto pacientů zbytečně léčeno antibiotiky druhé volby, často s nižší účinností, vyšším rizikem vedlejších účinků a za vyšší cenu. Vyšší spotřeba náhradních antibiotik má svůj podíl na vzestupu bakteriální rezistence. V posledních dvou desetiletích bylo evropskými i zámořskými alergologickými autoritami věnováno velké úsilí možnostem zpřesnění klinické diagnostiky, výsledkem čehož jsou doporučené

algoritmy alergologického vyšetření k potvrzení či vyloučení alergie na beta-laktamové antibiotikum u konkrétního pacienta. V článku budou čtenáři seznámeni se základními východisky a možnostmi těchto postupů.

Beta-laktamová antibiotika – struktura, antigeny, zkřížená reaktivita

Základem molekuly je beta-laktamové jádro, což je čtyřčlenný kruh obsahující dusík a ketoskupinu. Základní čtyři skupiny beta-laktamových antibiotik jsou peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy a monobaktamy. Skupiny se liší druhým kruhem spojeným s beta-laktamovým jádrem (pětičlenný thiazolidinový u penicilinů; šestičlenný dihydrothiazinový u cefalosporinů; pětičlenný dihydropyrolový u karbapenemů; monobaktamy mají kruh jen jeden, beta-lakta-

mový). V rámci skupin se pak jednotliví zástupci liší postranními řetězci, které mají vliv jak na mikrobiální spektrum účinku, tak i na zkříženou reaktivitu v případě alergie. Peniciliny mají jeden postranní řetězec (R), cefalosporiny mají dva (R1 a R2).

Beta-laktamová antibiotika mají malou molekulu a v imunitních reakcích se chovají jako tzv. hapteny. Imunitní systém je rozpoznává až ve vazbě na makromolekulu, s níž tvoří haptén-proteinový komplex. Nejdéle známým cílem imunitní reakce je peniciloyl-proteinový komplex, nazývaný též hlavní antigenní determinanta penicilinu. Vytváří se v těle přeměnou většiny (95 %) penicilinu, otevřením beta-laktamového kruhu a navázáním na endogenní proteiny. Zbýlých 5 % ostatních metabolitů penicilinu se označuje jako vedlejší determinanty penicilinu, a schopnost hapténizace u nich byla prokázána



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Lenka Sedláčková, lenka.sedlackova@homolka.cz
Centrum alergologie a klinické imunologie, Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha

Cit. zkr: Med. praxi 2017; 14(4): 193–195
Článek přijat redakcí: 3. 3. 2017
Článek přijat k publikaci: 31. 3. 2017

např. pro peniciloát, peniloát a penicyloylaminy (1). Oproti prvním zkušenostem s především 1. generací cefalosporinů dochází na základě novějších epidemiologických a alergologických studií k přehodnocování rizika zkřížené reaktivity mezi peniciliny a ostatními skupinami beta-laktamů. Bylo prokázáno, že dominantním terčem imunitní odpovědi proti cefalosporinům není beta-laktamové jádro, ale postranní řetězce (2). Ty se uplatňují v různé míře i u ostatních beta-laktamů. **Klinicky významná zkřížená reaktivita je nejčastěji vázaná buď na hlavní a vedlejší determinanty nebo na shodný či strukturně podobný postranní řetězec.**

Pro pacienta s alergií na penicilin je nejrizikovější skupina penicilinů, jeho riziko reakce na cefalosporiny 1. generace je nižší než 10%, na cefalosporiny 2. a vyšší generace ještě mnohem nižší, pro karbapenemy též velice nízké (na imipenem do 1%, na meropenem do 5%), monobaktam aztreonam toleruje naprostá většina penicilinových alergiků (1). U pacientů s časnou formou alergie na cefalosporiny byl výskyt zkřížené reaktivity k penicilinům 25%, k aztreonamu 3%, imipenemu 2% a meropenemu 1% (3). Pacient, který prodělal alergickou reakci na kombinovaný preparát **amoxicilinu** s kyselinou klavulanovou (Augmentin, Amoksiklav), může mít imunitní reakci zaměřenou na beta-laktamové jádro a být tak alergický přinejmenším na všechny peniciliny. Pokud je ale jeho imunitní reakce namířená na postranní řetězec, může tolerovat základní penicilin, a naopak reagovat na cefalosporiny se shodným postranním řetězcem (cefadroxil, cefprozil). Stoupá též výskyt selektivní alergie na kyselinu klavulanovou (4). Zkříženou reaktivitu na podkladě podobnosti či shody postranních řetězců je třeba očekávat také u skupiny **ampicilin – cefalexin – cefaclor nebo cefuroxim – cefotaxim – ceftriaxon – ceftazidim – cefepim**. Odlišné vzory zkřížené reaktivity se vyskytují, i když s menší frekvencí. Imunitním systémem může být zřejmě rozpoznávána i celá molekula určitého beta-laktamu nebo jeho různě velká část (1, 5).

Diagnostika alergie na beta-laktamová antibiotika

Současná diagnostika alergie na beta-laktamová antibiotika se opírá o podrobnou anamnézu (úplný chronologický popis všech příznaků), laboratorní testy, kožní testy a provokační testy.

Anamnéza a laboratorní testy

Přesná anamnéza je základem klinického zařazení hypersenzitivní reakce a podmínkou správného výběru dalšího diagnostického postupu. Klinická klasifikace rozlišuje alergické reakce časné, vzniklé do 1 hodiny od podání obvykle první dávky antibiotika, a reakce pozdní, vzniklé v odstupu hodin až dnů od zahájení léčby. Časné reakce mohou vzácně začít i pomaleji, přesah šedé zóny mezi časnou a pozdní reakcí je 1 až 6 hodin. Klinické projevy časných forem alergie zahrnují kopřivku, angioedém a anafylaxi, jsou mediované IgE protilátkami a jejich diagnostika je zaměřena právě na průkaz IgE protilátek: specifické IgE protilátky, test aktivace bazofilů, kožní testy s časným odečtem. Diagnózu anafylaxe pomůže potvrdit akutní vyšetření hladiny tryptázy. Pozdní formy mají různou podobu i různé mechanismy. Nejčastější jsou T-lymfocytárně mediované makulopapulózní exantémy a pozdně vzniklé urtikárie. Jejich diagnostika se opírá hlavně o kožní testy s pozdním odečtem a o provokační testy. Mezi vzácné, ale závažné formy mediované T-lymfocyty patří akutní generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP), léky navozený syndrom raše s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), exfoliativní syndromy: erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN). Protilátkami zprostředkovaná cytotoxická reakce je podkladem vzácných cytopenických hypersenzitivit (hemolytická anémie, leukocytopenie, trombocytopenie). Imunokomplexový typ reakce vyvolává sérovou nemoc, leukocytoklastickou vaskulitidu, popřípadě pozdní urtikárii. Neznámý mechanismus mají extrémně vzácné orgánové manifestace (pneumonitida, intersticiální nefritida, hepatitida). Diagnostika závažných non-IgE forem zůstává převážně klinická. Pro těžké T-lymfocytární reakce (AGEP, DRESS, SJS, TEN) jsou slibné funkční T-lymfocytární testy *in vitro*, jejich dostupnost je zatím malá a spolehlivost nízká. Kožní testy jsou u nich rizikové a provokační testy kontraindikované. Pro non-IgE a non-T-lymfocytární reakce v současnosti žádné vyšetření k dispozici není.

Laboratorní testy, které může provést praktický lékař, jsou:

- hladina **tryptázy** při akutní anafylaktické reakci s hypotenzí. Odběr mezi 15 min. a 3

hodinami od začátku reakce, vhodná je srážlivá krev nebo heparinizovaná či EDTA plazma. Seznam laboratoří, které ji stanovují, je dostupný na webu Sekce laboratorní imunologie mezi metodickými pokyny. Pro posouzení dynamiky a k vyloučení systémové mastocytární nemoci se provádí druhý odběr v odstupu 1 či více dnů.

- **specifické IgE** po časné reakci na penicilin či aminopeniciliny. Nejvyšší záchyt má odběr provedený 1–2 měsíce po reakci, dostupné jsou pro **penicilin G, penicilin V, ampicilin a amoxicilin**. Pozitivní výsledek při korespondující klinice potvrzuje alergii, negativní výsledek ji nevyloučí, protože test má nízkou senzitivitu. Test nemá valný význam u pozdních reakcí, proto se u nich nedoporučuje.

Alergologické vyšetření

Alergolog může doplnit laboratorní diagnostiku o test aktivace bazofilů, což je vyšetření druhé volby pro IgE mediované reakce. Ideální načasování je také 1–2 měsíce po reakci. Výhodou je, že lze provést i s dalšími beta-laktamy. Testované antibiotikum v parenterální formě je nutné dodat do laboratoře spolu s krví. Stejně jako u specifických IgE nám pozitivní výsledek diagnózu potvrdí, ale negativní výsledek ji nevyloučí.

Vlastní klinickou diagnostiku alergie na beta-laktamová antibiotika pomocí kožních a provokačních testů provádí jen některá alergologická pracoviště s nemocničním zázemím. Možnosti vyšetření konkrétního pacienta je vhodné předem domluvit, kontakty na konzultační pracoviště lékové alergie jsou k dispozici na webu České společnosti alergologie a klinické imunologie, v menu Pracovní skupina, podmenu Lékové alergie, pod odkazem v textu. Přímý odkaz je: <http://www.csaki.cz/sit-pracovist>.

Při podezření na časnou alergii, IgE mediovanou, provádí alergolog prick testy a intradermální testy s časným odečtem za 15 až 20 minut. Při pozitivním výsledku pak výběrově i s dalšími beta-laktamy k posouzení zkřížené reaktivity. Samotné kožní testy jsou poměrně bezpečné u pacientů s lehkou reakcí, ale mohou vzácně samy vyvolat systémovou reakci u pacientů, kteří prodělali těžkou anafylaxi nebo anafylaktický šok. Proto je nezbytné znát před testováním přesnou podobu alergické reakce a její závažnost. Riziko se pak zohledňuje v rozhodování

o provedení kožních testů a jejich podobě (zahájení testů vyšším ředěním, rozsah monitorování a zajištění pacienta během testování).

Pozdní reakce klinicky suspektní z T-lymfocytárního mechanismu (makulopapulózní exantémy, pozdní urtikárie) jsou indikovány ke kožním testům s pozdním odečtem. Vzhledem k limitované spolehlivosti anamnéz se obvykle také zahajují prick testem, rozhodující je ale intradermální test s odečtem za 24, případně i 48 až 72 hodin, výběrově epikutánní test.

Ideální načasování kožních testů je 1 až 2 měsíce po odeznění reakce. S delším odstupem (během několika let) jejich spolehlivost klesá. Pozitivní výsledek korelující s klinikou alergie potvrdí, negativní výsledek je třeba ověřit provokačním testem.

Provokační test je zlatým standardem diagnostiky lékové alergie, a je jediným testem, který nezávisle na mechanismu potvrdí buď příčinnou souvislost mezi antibiotikem a klinickou reakcí, nebo toleranci antibiotika. Principem je podání suspektního nebo náhradního anti-

biotika pod lékařským dohledem, zahajuje se zlomkem terapeutické dávky a při nepřítomnosti nežádoucí reakce v očekávaném intervalu se pokračuje vyššími dávkami až k dávce léčebné. Protokol a iniciační dávka se volí podle anamnézy. U časných reakcí jsou podávány dávky v intervalu 60 minut. U pozdních se osvědčují intervaly několika dní až týdne zakončené několikadenní kúrou v terapeutické dávce, toleranci pak hodnotíme s odstupem týdne od poslední dávky. Záměrem provokačního testu je sice vyvolat objektivní příznaky v případě přítomnosti hypersenzitivity, test však musí být pro pacienta dostatečně bezpečný. U pacientů s nízkým rizikem jej lze provádět ambulantně, při vysokém riziku daném buď tíží iniciační reakce nebo komorbiditami však může být proveditelný jen na příslušně monitorovaném lůžku s dobrou dostupností adekvátní léčby anafylaxe včetně resuscitace, což v českých podmínkách vyžaduje mimořádně vstřícnou mezioborovou spolupráci. Provokační testy se dají využít i k průkazu zkřížené reaktivity, respektive tolerance k ostat-

ním beta-laktamům. Negativní výsledek provokačního testu s antibiotikem umožňuje jeho bezpečné budoucí použití. Riziko nežádoucí reakce po negativním výsledku provokačního testu je shodné s rizikem ostatních zdravých exponovaných osob.

Závěr

Neověřená diagnóza alergie na penicilin a ostatní beta-laktamová antibiotika představuje významný zdravotní problém. K omezení falešných diagnóz je třeba přesně zaznamenat projevy nežádoucí reakce včetně časových souvislostí. Při suspektní anafylaxi s hypotenzí je vhodný včasný odběr na vyšetření hladiny tryptázy. Alergologické vyšetření může potvrdit či vyloučit alergie mediované IgE protilátkami a T-lymfocyty, pomocí laboratorních, kožních a provokačních testů. Velice užitečné je u pacientů, kde je tolerance pravděpodobná (stav po dávné a nezávažné reakci v dětství), nebo léčba velmi potřebná (opakované streptokokové infekce, pacienti v riziku infekční endokarditidy).

LITERATURA

1. Baldo BA, Pham NH. Drug Allergy. Clinical aspects, diagnosis, mechanisms and structure-activity relationships. New York: Springer 2013: 447.
2. Romano A, Caubet JS. Antibiotic Allergies in Children and Adults: From Clinical Symptoms to Skin Testing Diagnosis. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 3–12.

3. Romano A, Gaeta F, Vallutti RL, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 994–999.
4. Torres MJ, Montanez MI, Ariza A, et al. The role of IgE recognition in allergic reactions to amoxicillin and clavulanic acid.

Clinical & Experimental Allergy 2016; 46: 264–274.

5. Romano A, Gaeta F, Vallutti RL, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 685–691.