

# Hypersenzitivita na $\beta$ -laktámové antibiotiká v detskom veku a možnosti jej diagnostiky

MUDr. Zuzana Abaffyová<sup>1</sup>, MUDr. Zuzana Rennerová<sup>2</sup>, doc. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sanatórium pre deti s respiračnými ochoreniami, Bratislava

<sup>2</sup>Pneumo-Allergo Centrum, Bratislava

<sup>3</sup>Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM, Centrum pre liečbu ťažkých a refraktérnych alergických ochorení v detskom veku, Martin

Alergia na  $\beta$ -laktámové antibiotiká sa prejavuje rôznymi klinickými príznakmi, často závažnými. Podobne ako v dospelom veku sa aj u detí často nadhodnocuje a nesprávne interpretuje. Diagnostika je náročná. Liekové alergické reakcie by mali byť systematicky čo najsprávnejšie diagnostikované na základe odporúčaní s cieľom zabrániť falošným výsledkom a následnému iracionálnemu predpisovaniu nevhodnej antibiotickej liečby. V článku sa uvádzajú súčasné diagnostické možnosti alergie na  $\beta$ -laktámové antibiotiká.

**Kľúčové slová:** lieková alergia, diagnostika alergie na antibiotiká in vivo a in vitro,  $\beta$ -laktámové antibiotiká.

## Hypersensitivity to $\beta$ -lactam antibiotics in children and its diagnostic possibilities

Drug induced hypersensitivity reactions to  $\beta$ -lactams are presented by different clinical symptoms and may be harmful. Evaluation of allergic reactions to drugs is difficult. Allergy reactions should be systematically evaluated and managed according to guidelines to avoid giving false labels to affected children and irrational antibiotic usage. This article summarizes currently available in vitro and in vivo tests in the diagnosis of drug allergy to  $\beta$ -lactams antibiotics.

**Key words:** drug allergy, diagnostic test of antibiotics in vivo and in vitro,  $\beta$ -lactams.

Pediatr. prax, 2013, 14(4): 142–147

## Úvod

Antibiotiká patria medzi najčastejšie predpisované lieky v detskom veku. V klinickej praxi sa alergia na antibiotiká často nadhodnocuje a v lekárskej dokumentácii sa uvádza bez následnej diagnostiky, ako aj podrobnejšieho opisu stavu, ktorý sa ohodnotil ako alergia. Len u 10 – 20 % pacientov s uvádzanou alergiou na penicilín sa v skutočnosti alergická reakcia aj diagnostikovala. Podľa veľkých dotazníkových štúdií zameraných na otázky výskytu alergie na antibiotiká u detí, ktoré vyplňali rodičia, sa ich prevalencia udáva medzi 2,8 % – 7,5 %. Z nich po doplnení podrobnej anamnézy len 4,2 % detí malo anamnézu sugestívnu pre alergický mechanizmus danej reakcie. Najčastejšie udávanými antibiotikami spôsobujúcimi liekové reakcie boli aminopenicilíny a iné  $\beta$ -laktámové antibiotiká, nasledované trimetoprim-sulfamethoxazolom a makrolidmi (17, 18, 20).

Diagnostika je veľmi náročná, nakoľko liekovú alergiu spôsobujú rôzne mechanizmy, ktoré sa navyše môžu kombinovať. Aj preto je klinický obraz veľmi pestrý. K náročnosti diagnostiky vo veľkej miere prispieva aj nedostatok podrobných informácií o prebehnutých reakciách od pacienta, či chýbanie presných záznamov v dokumentácii. Problémom býva často aj nesprávna indikácia antibiotickej liečby pri vírusovom ochorení s prejavmi parainfekčného exantému, ktorý sa mylne interpretuje ako lieková alergia. Následne

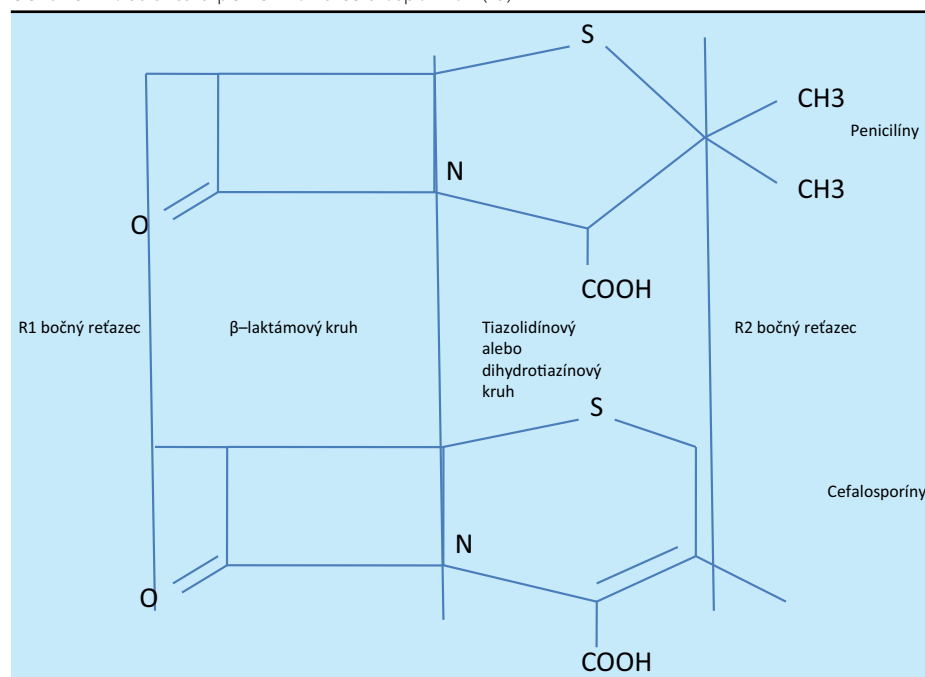
má pacient navždy v lekárskej dokumentácii nesprávny záznam o alergii na dané antibiotikum.

Ďalším veľkým problémom je chýbanie laboratórných diagnostických možností, a to najmä pre mechanizmy nezávislé od IgE protilátok. Ďalej je to časová náročnosť testov ako aj nedostatok financií, ale aj záujmu a vôle pre vytvorenie centier zaoberajúcich sa diagnostikou liekovej alergie. Takéto centrá by bolo vhodné zriadiť v nemocniciach

v blízkosti oddelení anesteziológie a resuscitácie s dobrým vybavením a školeným personálom v oblasti akútnej medicíny a zároveň alergiológie.

Všeobecné odporúčania pre diagnostiku liekovej alergie vytvorila Európska sieť pre liekovú alergiu (European Network for Drug Allergy, ENDA), ktorá pracuje pri Európskej akadémii pre alergiológiu a klinickú imunológiu (European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI).

**Obrázok 1.** Štruktúra penicilínov a cefalosporínov (15)



Podľa ENDY by sa mala diagnóza na  $\beta$ -laktámové antibiotiká vysloviť až na základe syntézy anamnézy, kožných testov, *in vitro* laboratórnych testov a liekových provokačných testov (5).

### $\beta$ -laktámové antibiotiká

$\beta$ -laktámové antibiotiká patria zo všetkých používaných antibiotík medzi najčastejších vyvolávateľov alergických liekových reakcií. Je to jednak z dôvodu ich častého používania, a tiež vďaka ich štruktúre. Do skupiny  $\beta$ -laktámových antibiotík patria penicilíny, cefalosporíny, karbapenémy a monobaktámy. Reakcia môže vzniknúť už pri prvom podaní lieku z dôvodu senzibilizácie cez matku, ktorá užívala antibiotiká počas tehotenstva respektíve v čase dojčenia alebo prostredníctvom kontaminovaných potravín.

Ich základnou štruktúrou je  $\beta$ -laktámový kruh (kyselina 6-aminopenicilínová). Práve tento je jedným z najvýznamnejších antigénnych determinantov a vytvára základ pre skříženú reaktivitu v rámci celej skupiny.  $\beta$ -laktámový kruh sa rýchlo a ireverzibilne viaže na bielkoviny bez predchádzajúceho metabolického procesu, tzv. priama haptenzácia. Druhá kruhová štruktúra obsahuje síru (penicilíny obsahujú tiazolidínový kruh, cefalosporíny dihydrotiazínový kruh). Líšia sa v bočnom reťazci R1. Cefalosporíny obsahujú ešte aj bočný reťazec R2 napojený na dihydrotiazínový kruh. Štruktúra penicilínov a cefalosporínov je zobrazená na obrázku 1.

Bočný reťazec môže byť dôvodom skřízenej reaktivity aj medzi chemicky vzdialenými liekmi skupiny ako napr. amoxicilín/cefadroxyl alebo ceftazidím/aztreonám. Aj súčasná senzibilizácia na ampicilín a amoxicilín sa viaže na štruktúru bočného reťazca. Naopak penicilíny, ktoré nemajú takýto bočný reťazec nereagujú skřízene (PEN-G, PEN-V). Ak je pacient alergický na amoxicilín, ampicilín, cefalosporíny a iné  $\beta$ -laktámové antibiotiká, vo väčšine prípadov sa primárna špecifickosť protilátky zameriava proti benzylpenicilínovému determinantu, ktorý zodpovedá za skříženú reaktivitu. Ak je alergická reakcia len na cefalosporín, ampicilín, resp. amoxicilín bez reaktivity na penicilín, nie je prítomná senzibilizácia na  $\beta$ -laktámový kruh. Skřížená reaktivita medzi penicilínmi a cefalosporínmi je vyššia pri cefalosporínoch 1. generácie ako pri cefalosporínoch 2. a 3. generácie (2, 3, 4, 15).

### Klinické prejavy

Väčšina reakcií na antibiotiká má u detí mierneho charakter. Najčastejšie vyskytujúcim sa klinickým prejavom je kožná reakcia v podobe makulopapulového exantému respektíve urtikárie.

Napríklad pri  $\beta$ -laktámových antibiotikách sa urtikária, angioedém resp. anafylaxia vyskytujú v menej ako 20 %, pričom oneskorené reakcie (väčšinou kožné) sa vyskytujú vo viac ako v 80 %. Skutočná alergická diagnostikovaná skin kožnými testami resp. provokačnými testami u neskorých reakcií je menej ako 5 %.

Liekové reakcie podľa časového intervalu, ktorý uplynie medzi posledným podaním lieku a vznikom klinických symptómov rozdeľujeme na **skoré** a **neskoré**. Toto rozdelenie má svoj význam v diagnostike, nakoľko od neho sa následne odvíja vhodnosť využitia rôznych diagnostických metód. **Skorá reakcia** je reakcia, ktorá prebehne **do hodiny po podaní daného liečiva**. Medzi skoré reakcie patrí *urtikária a angioedém, konjunktivitída, rinitída, bronchiálna obštrukcia (astma), v najťažšom prípade anafylaxia*. Tieto reakcie sprostredkujú špecifické protilátky triedy IgE.

**Oneskorené liekové reakcie** sa vyskytujú v čase **viac ako hodinu po podaní lieku**. Medzi reakcie z tejto kategórie radíme *akútnu generalizovanú exantematóznou pustulózu (AGEP), kontaktnú dermatitídu, erytéma multiforme, exantematózne liekové erupcie, fixované liekové erupcie, fotoalergické reakcie, purpuru (leukocytoklastická vaskulitída), Stevens-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) a liekové reakcie s eozinofiliou a systémovou reakciou (DRESS), systémovú hypersenzitívnu vaskulitídu, sérovú chorobu, alergickú pneumonitídu, hepatitídu, hematologické hypersenzitívne reakcie*. Mechanizmus zúčastňujúci sa na ich vzniku má heterogénny charakter (19).

### Diagnostika

Ako vo všetkých klinických odboroch medicíny, aj pri diagnostike liekových alergických reakcií je veľmi dôležitá **podrobná anamnéza** vzniku, priebehu a dĺžky trvania klinických symptómov. ENDA vypracovala návrh špeciálneho anamnestického dotazníka (10). Ďalej máme k dispozícii **laboratórne, kožné a expozičné testy** (5).

Laboratórne testy pri skorých liekových reakciách zahŕňajú vyšetrenie špecifických IgE protilátok rôznymi ELISA a RIA metodikami. Stanovovať špecifické IgE je možné len v prípade niektorých liekov, kde je haptén alebo molekula lieku viazaná na nosič – sérový albumín alebo poly-L-lysín. Medzi takého lieky patria aj  $\beta$ -laktámové antibiotiká. Dôležitá je aj skutočnosť, že citlivosť testu klesá s časom. Optimálne je vyšetrenie do jedného roka po prebehnutéj reakcii. Test by sa nemal robiť skôr ako 6 týždňov od začiatku reakcie vzhľadom na charakteristiku a dynamiku tvorby špecifických

protilátok (13). Zaujímavým faktom je, že *in vitro* sa zisťuje často pozitívna sér na penicilín, ktoré sú súčasne pozitívne aj na cefalosporín. V prípade pozitívneho testu na cefalosporín je ich však málo pozitívnych aj na penicilín (3). Treba však konštatovať, že väčšina reakcií po  $\beta$ -laktámoch nie je sprostredkovaná IgE protilátkami.

Ďalším laboratórnym testom, ktorý je možné použiť pri diagnostike skoréj reakcie je **test degranulácie bazofilov (CAST ELISA)**. Týmto testom vyšetrujeme množstvo leukotriénov uvoľnených z bazofilov po ich inkubácii *in vitro* s daným liekovým alergénom. Test však nie je dostatočne senzitívny pre diagnostiku IgE sprostredkovaných liekových reakcií. Napríklad pre  $\beta$ -laktámové antibiotiká je senzitivita len okolo 17 % (12).

**Test aktivácie bazofilov (BAT)** umožňuje monitorovať aktivačné markery na povrchu degranulovaných bazofilov. V súčasnosti sa najčastejšie používajú antigény CD63 a CD203c. Pomocou prietokovej cytometrie sa hodnotí percento aktivovaných bazofilov. Tento test je určený na diagnostiku alergie 1. typu a môže významne prispieť hlavne k diagnostike anafylaktickej reakcie na  $\beta$ -laktámové antibiotiká. BAT má zmysel vykonávať do 12 mesiacov po prebehnutéj reakcii. Jeho senzitivita na  $\beta$ -laktámové antibiotiká je vyššia ako vyšetrenie špecifických IgE (11, 24, 26).

**Vyšetrenie tryptázy** je v súčasnosti dostupné v mnohých laboratóriách. Na tento test sa ale málokedy, hlavne pri akútnej reakcii – anafylaxii – myslí, pričom môže byť nápomocný v diferenciálnych diagnostických úvahách pri systémových alergických reakciách. Maximálna koncentrácia tryptázy v krvi je 30 minút po reakcii, pričom u niektorých pacientov pretrvávajú jej zvýšené hodnoty ešte 6 hodín po reakcii. Najväčšiu výpovednú hodnotu má odsledovanie dynamiky.

Na laboratórnu diagnostiku neskoréj reakcie sprostredkovanéj T-lymfocytmi je možné použiť **test transformácie lymfocytov (LTT)**. LTT analyzuje proliferáciu aktivovaných špecifických T-lymfocytov v prítomnosti daného lieku. Proliferácia sa kvantifikuje meraním syntézy DNA pomocou inkorporovaných rádioaktívnych nukleozidov. Ide o technicky a časovo náročné vyšetrenie, preto nie je dostupné vo všetkých laboratóriách zaoberajúcich sa problematikou alergiológie a rutinne sa nepoužíva. Tento test je hlavne vhodný na diagnostiku kožných reakcií ako sú makulopapulové erupcie, urtikária, fixované liekové erupcie. Senzitivita LTT sa pohybuje od 60 % do 70 % a jeho špecifita je 85 % – 93 % (12).

**Tabuľka 1.** Haptény a najvyššie odporúčané koncentrácie pre prick testy a intradermálne testy

| Haptén                 | Koncentrácia                |
|------------------------|-----------------------------|
| PPL                    | 5 x 10 <sup>5</sup> mmol/l  |
| MDM                    | 2 x 10 <sup>-2</sup> mmol/l |
| Amoxicilín             | 20 mg/ml                    |
| Benzylpenicilín        | 10 000 IU/ml                |
| Cefalosporíny          | 2 mg/ml                     |
| Amoxicilín-clavulanová | 20 mg/ml                    |
| Ampicilín              | 20 mg/ml                    |

Blanca M, et al. Allergy, 2009  
Rodríguez-Bada JK, et al. Allergy, 2009

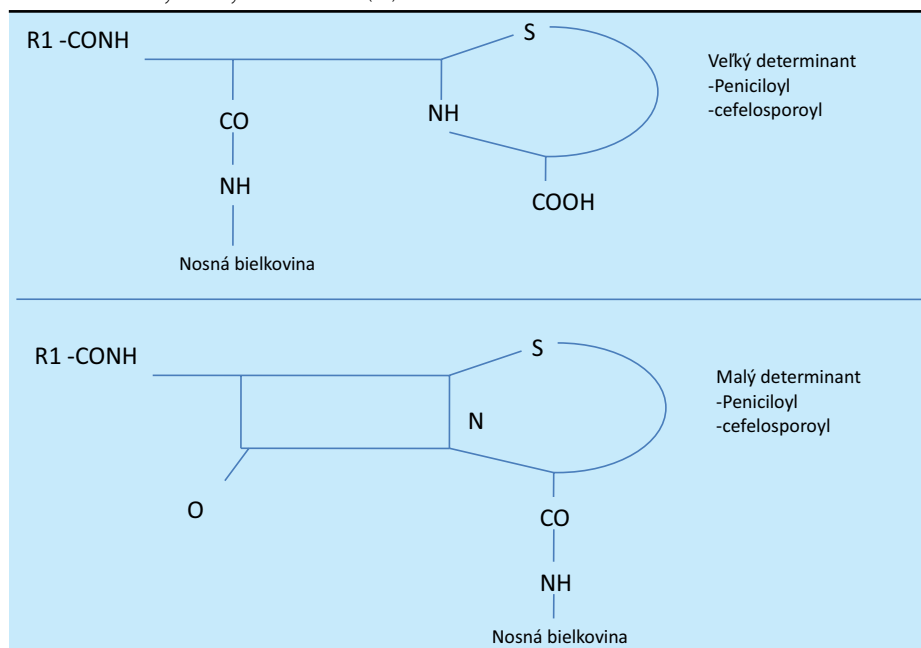
Nevýhodou *in vitro* testov je ich menšia senzitivita ako pri *in vivo* testoch (aj keď isté percento pacientov s negatívnym kožným prick testom má pozitívne *in vitro* testy – okolo 10 %), výsledok nie je hneď k dispozícii a kompletne prepracované testy sú k dispozícii len pre niektoré druhy liekov. Viaceré štúdie dokázali výrazný pokles citlivosti *in vitro* testov s odstupom času od vzniknutej reakcie. EAACI odporúča ich realizáciu do jedného roku po liekovej reakcii.

Medzi **kožné testy** používané v diagnostike liekovej alergie zaraďujeme **kožné prick testy** (SPT) a **intradermálne testy**. Kožné testy sú u pacientov s nežiaducimi reakciami na β-laktámové antibiotiká nenahraditeľné, podmienkou ich realizácie je však dostupnosť diagnostík, resp. dostupnosť roztokovej formy lieku. Kožné prick testy podobne ako klasické kožné testy na inhalačné alergény pozostávajú z vpichu („pricku“) cez roztok daného lieku na koži predlaktia, keď sa alergén dostane do oblasti epidermo-dermálnej junkčnej zóny.

Po 15 – 20 minútach sa odčíta urtikariálny pupenec so sprievodným erytémom. Ako pozitivita sa hodnotí veľkosť pupenca v najväčšom priemere ≥ 3 mm (samotný erytém bez pupenca neznamená pozitivitu). Na rozdiel od kožných testov s inhalačnými alergénmi, pri liekových antigénoch sa používa riedenie lieku v koncentrácii najskôr 1 : 100, pri negatívnej reakcii sa pokračuje po 20 minútach riedením 1 : 10, pri negatívite aj tohto riedenia sa pokračuje v aplikácii neriedeného lieku 1 : 1.

Najvyššie odporúčané dávky používaných hapténov pre kožné testy uvádzame v tabuľke 1. Vyšetrenie by sa malo vykonať najskôr 4 – 6 týždňov po reakcii. Výhodou SPT je jeho jednoduchosť, nevýhodou však nízka senzitivita. V prípade liekov je totiž menej senzitívny ako test intradermálny (6, 8).

Ďalšou možnosťou *in vivo* testov je použitie **intradermálnych testov** (IDT). Tieto testy sa vykonávajú v prípade skorej reakcie po predchádzajúcich negatívnych kožných prick testoch,

**Obrázok 2.** Veľký a malý determinant (15)

v prípade neskej reakcie je ich možné vykonať aj bez uskutočnenia kožného prick testu. Test sa robí najskôr 4 – 6 týždňov po reakcii. Na volárnu stranu predlaktia (resp. hornú časť chrbta) sa intradermálne aplikuje 0,02 ml alergénu – lieku do veľkosti vytvorenia papulky o veľkosti 3 mm. Najskôr sa liek aplikuje v riedení 1 : 100, pri negatívite tohto riedenia sa aplikuje riedenie 1 : 10, pri jeho negatívnom výsledku sa následne použije neriedený liek. Test sa odčítava za 15 – 20 min (→ pri diagnostike skorej reakcie), a následne po 24, 48 a 72 hodinách (→ v prípade diagnostiky neskej reakcie). Pri skorej reakcii sa ako pozitívny výsledok hodnotí urtikariálny pupenec ≥ 3 mm, v prípade oneskorenej reakcie indurácia s priemerom ≥ 5 mm. Výhodou testu je jeho väčšia senzitivita (v porovnaní s kožným prickom), je však zaťažený nižšou špecifickosťou – nevýhodou je vyššie riziko iritatívnej, falošne pozitívnej reakcie. Taktiež bolestivosť u malých detí limituje jeho použitie.

Podmienkou realizácie a správnej interpretácie oboch typov kožných testov je súčasná aplikácia negatívnej (riedidlo, resp. fyziologický roztok) a pozitívnej kontroly (roztok histamínu). Hoci všeobecne možno túto formu *in vivo* testov hodnotiť za bezpečnú, pri kožných testoch sa opísali aj prípady anafylaxie počas testovania (7, 8, 9). Tiež si treba uvedomiť, že pozitívny kožný test neznamená automaticky dôkaz IgE-sprostredkovanej reakcie, rovnako môže ísť o histamínovú reakciu bez účasti špecifických IgE protilátok. Mnohé farmaká, β-laktámy nevyvímajúc, môžu u vnímavého jedinca účinkovať ako priame spúšťače degranulácie mastocytov (histamínoliberátory).

### Zásady realizácie kožných testov

Pacient musí byť zdravý a bez infektu, kontraindikáciou je používanie β-blokátorov. Odporúča sa vynechanie niektorých liekov ako antihistaminík, imipramínu, fenotiazínov a topických kožných kortikosteroidov. Nie je nutné vynechanie nízkych dávok perorálnych kortikosteroidov, pri vyšších dávkach je vhodné ich vynechanie v závislosti od ich dávky. Dôležitou zásadou je realizácia kožných testov v nemocnici na pracovisku s možnosťou resuscitácie v prípade systémovej reakcie. V literatúre sa uvádza výskyt anafylaxie u 1,3 % testovaných pacientov vo všeobecnosti a u 8,8 % testovaných pacientov, ktorí mali pozitívny kožný prick test (5).

### Testovací materiál pre kožné testy

V mnohých európskych štátoch sú komerčne dostupné štandardizované kožné testy pre penicilíny s penicilloyl-polylyzínom (PPL) a zmesou menších epitopov (*Minor Determinant Mixture*, MDM). Pre diagnostiku alergie na ampicilín sa používajú sety s obsahom ampicilloyl-poly-L-lyzínu (AMP-PLL), pri diagnostike alergie na amoxicilín s obsahom amoxicilloyl-poly-L-lyzínu (AXO-PLL). Pre diagnostiku alergie na β-laktámové antibiotiká má význam používať komerčne dostupné sety. Pri kožných testoch na ostatné β-laktámové antibiotiká sa používajú originálne prípravky v rôznych riedeniach.

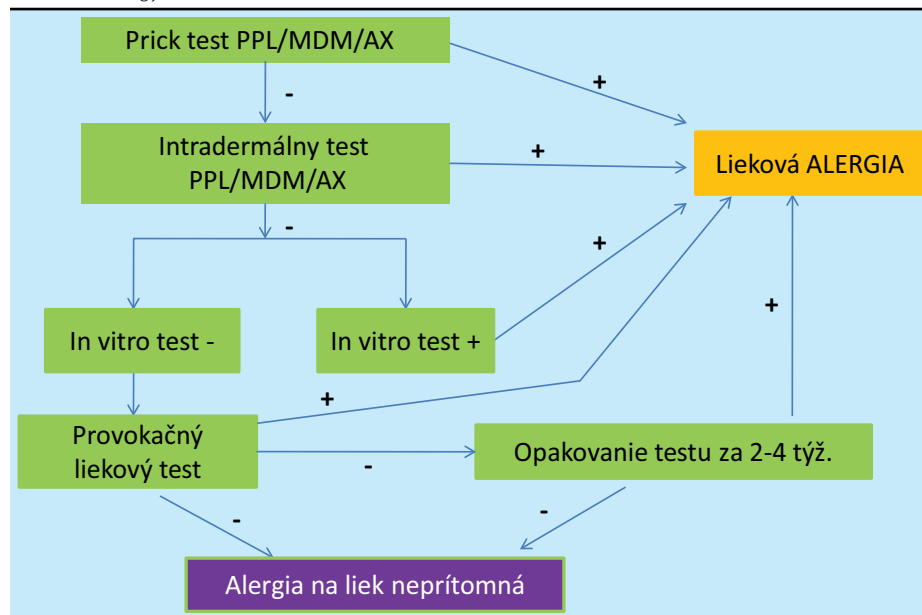
V prípade penicilínov, cefalosporínov, karbapenémov a monobaktámov predstavuje β-laktámový kruh najvýznamnejší antigénny determinant a je základom ich skříženej reaktivity. Proces senzibilizácie u 95 % penicilínov-

vých molekúl vzniká spontánnym otvorením  $\beta$ -laktámového kruhu s následnou kovalentnou väzbou bielkovín cez acetyláciu aminokyseliny lyzínu. Ide o tzv. hlavný antigénny determinant (*Major antigenic determinant*) – peniciloyl-polylyzín, ktorý komerčné sety obsahujú v rôznych riedeniach. Päť percent penicilínových molekúl sa však viaže prostredníctvom karboxylovej skupiny tiazolidínového alebo dihydrothiazínového kruhu za vzniku penicilenu (-loátu) a jeho metabolitov. Toto predstavuje zmes tzv. malých antigénnych determinantov – epitopov (*Minor determinant mixture*, MDM), (obrázok 2). Práve tieto epitopy zodpovedajú za väčšiu časť systémových alergických reakcií. MDM sú taktiež v se-toch samostatne obsiahnuté, čím je diagnostika presnejšia ako pri použití celej molekuly. U pacientov s anamnézou bezprostrednej reakcie na niektoré z  $\beta$ -laktámových antibiotík by sa mali na diagnostiku použiť PPL, MDM, benzylpenicilín, amoxicilín a ampicilín.

Predtým než sa u pacientov s alergiou na penicilín začnú podávať cefalosporíny, odporúča sa vykonať aj kožné testy s cefalosporínmi (22, 28). Niektoré štúdie uvádzajú aj užitočnosť vykonania kožných testov s natívnymi karbapenémovými antibiotikami pri hľadaní bezpečných alternatív u pacientov alergických na penicilín. Pozitívny kožný test svedčí o reaktivite organizmu na daný liek nezávisle od mechanizmu – môže ísť o reaktivitu imunologickú (sprostredkovanú sIgE protilátkami), aj neimunologickú (histamínová liberácia). Negatívny kožný test však nevylučuje hypersenzitivitu a treba zväziť aj klasický expozičný test.

**Epikutánne náplastové (patch) testy** (PT) patria medzi ďalšie možnosti diagnostiky *in vivo* – sú vhodné najmä pri neskorých liekovej reakcii (väčšinou reakcie sprostredkované bunkovými mechanizmami). Alergén – 30 % roztok lieku vo vehikule, ktorým môže byť – voda, vazelína alebo alkohol sa aplikuje na hornú časť chrbta v komôrkach prichytených na kožu náplastou. Ponechá sa na chrbte 24 – 48 hodín, reakcia sa odčíta po odstránení náplasti za 15 min. Odporúča sa odčítanie aj za 72 (prípadne aj 96) hodín. Patch testy by sa mali robiť najskôr 6 týždňov až 6 mesiacov po prebehnutých reakcií. Pri vykonávaní epikutánnych testov sa taktiež dodržiavajú časové intervaly vynechávania určitých druhov liekov, ktoré môžu ovplyvniť výsledok (celkové kortikosteroidy v dlhodobom podávaní v dávke > 10 mg Prednisolonu vynechať 3 týždne, krátkodobo podávané kortikosteroidy v dávke  $\geq$  50 mg Prednisolonu vynechať 7 dní, topické kortikosteroidy by sa mali vynechať

**Obrázok 3.** Algoritmus diagnostiky skorej reakcie na  $\beta$ -laktámové antibiotiká (spracované podľa Brockow, Allergy 2009)



7 dní), ktoré môžu ovplyvňovať výsledok testov. Kontraindikáciou testov sú febrilita, akútna infekcia alebo zápal kože v čase testovania. Pacient by nemal byť aspoň 2 týždne vystavený výraznejšej expozícii slnečnému žiareniu (8).

Zásadným problémom patch testov je možná falošná negativita. Problémom býva najmä použité vehikulum a dostatočná penetrácia liečiva do epidermy. V prípade pozitivity testu, by sa mali testovať aj farbivá aj konzervancia. Epikutánny test je vhodný najmä pri diagnostike neskorých reakcií na  $\beta$ -laktámové antibiotiká, hlavne amoxicilín a aminopenicilíny (7, 8, 14, 23).

Základné odporúčania pre uskutočnenie kožných testov (kožných prick testov, intradermálnych testov ako aj patch testov) uvádza Barbaud s kolektívom vo svojich prácach z roku 2001 (3).

Samostatnú kapitolu predstavujú **provokačné testy**, ktoré sú zlatým štandardom diagnostiky liekovej alergie. Presný postup ich realizácie sa nachádza v dokumente schválenom skupinou ENDA, publikovanom Abererom a spoluautormi. V prípade skorej liekovej reakcie je ich možné spraviť, ak boli negatívne *in vitro* (špecifické IgE, BAT, CAST), aj *in vivo* (SPT, IDT) testy a nie sú prítomné žiadne iné rizikové faktory. Odporúča sa ich uskutočnenie aj na vylúčenie skříženej reaktivity u penicilín alergického pacienta na iné  $\beta$ -laktámové antibiotiká. Ani negativita testu nám na 100 % nezaručí toleranciu lieku v budúcnosti a naopak pozitivita testu ešte neznamená celoživotnú hypersenzitivitu. Taktiež si treba uvedomiť, že počas testu chýbajú kofaktory, ktoré sa mohli spolupodieľať na vzniknutej nežiaducej liekovej reakcii (infekcia,

námaha, iné požívané látky, resp. iné liečivá). Kontraindikáciou ich realizácie je jednoznačne dokumentovaná anafylaxia, ťažké liekové reakcie ako generalizovaná bulózná fixovaná lieková erupcia, akútna generalizovaná exantematózná pustulóza, toxická epidermálna nekrolýza, Stevens-Johnsonov syndróm, DRESS syndróm, syndróm liekovej hypersenzitivity s eozinofíliou, systémová vaskulitída alebo autoimunitné liekové syndrómy – SLE, pemphigus vulgaris, bulózný pemfigoid. Medzi ďalšie kontraindikácie patria akútna infekcia, nekontrolovaná astma, kardiovaskulárne a hepatálne ochorenia (hepatitída), obličkové ochorenia (nefritída), pneumonitída, liečba betablokátormi, tehotenstvo (1).

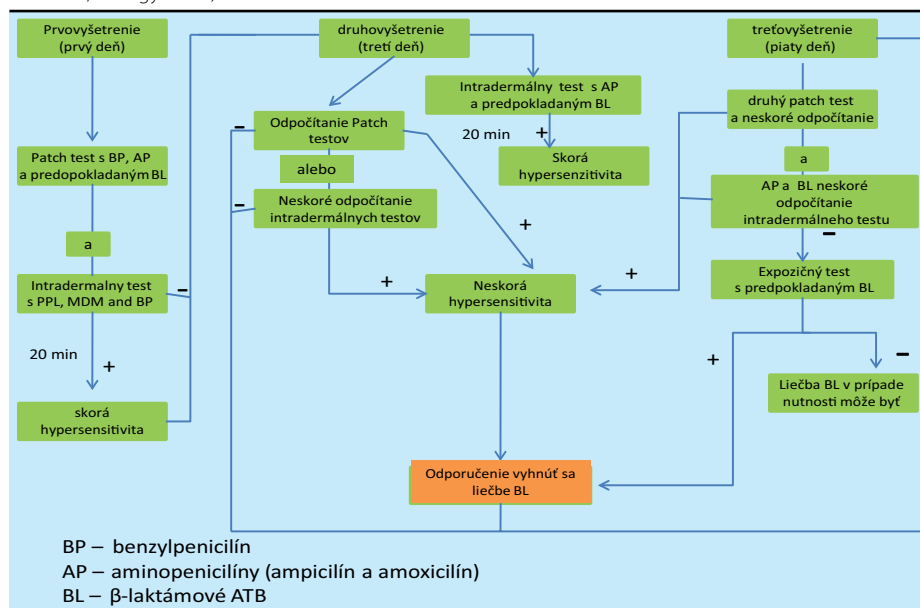
Vykonanie provokačného testu je niekoľkodňová práca, nakoľko prvý deň sa začína placebom, nasledujúce dni sa hľadajú iné alternatívne lieky, ktorými pacient bude môcť v budúcnosti nahradiť liek, ktorý spôsobil reakciu. Niektoré pracoviská v zahraničí pri ich negativite ešte následne robia kontrolné kožné testy, či náhodou nenastala u daného pacienta resenzibilizácia na nové liečivo a až potom dajú záverečné vyjadrenie.

Chambel so spoluautormi vo svojej práci uvádzajú bezpečnosť provokačných testov pri miernych liekových reakciách aj pri neuskutočnení kožných testov v detskom veku, kde je častým problémom bolestivosť pri ich vykonávaní. Treba však zvýšiť opatrnosť u detí so súčasnou diagnózou bronchiálnej astmy resp. potravinovej alergie (16).

Diagnostické testy a ich použitie sa odvíja od toho, či išlo o skorú resp. neskorú liekovú reakciu. Pri skorých reakciách z *in vitro* testov



**Obrázok 4.** Algoritmus diagnostiky neskorkej reakcie na  $\beta$ -laktámové antibiotiká (spracované podľa Brockow, Allergy 2009)



sú vhodné testy diagnostiky špecifických IgE protilátok, test aktívacie bazofilov, *in vitro* testov kožný prick test a intradermálny test so skorým odčítaním reakcie a liekový provokačný test. Pri neskorých reakciách sa odporúča uskutočniť lymfocytový transformačný test, intradermálny test s neskorým odčítaním reakcie, patch testy a provokačný test.

Na diagnostiku II. typu imunopatologickej liekovej reakcie (cytopénia) a III. typu (vaskulitída, sérová choroba) neexistujú žiadne relevantné testy. Algoritmus diagnostiky skorých a neskorých reakcií na  $\beta$ -laktámové antibiotiká je zobrazený na obrázku 3 a 4.

### Alergia na antibiotiká a vírusové infekcie

Vírusové infekcie sú najčastejšou príčinou urtikárie a makulopapulóznych exantémov počas podávania antibiotickej liečby. Najčastejšie sa stretávame s ich výskytom pri nerozpoznannej EBV, CMV a HHV 6 infekcii a ich nesprávnej liečbe antibiotikami. Incidencia vzniku exantémov pri EBV infekcii je od 42 % do 100 %. Predpokladá sa neimunologická reakcia, keď aminoskupina hlavne ampicilínu a amoxicilínu mení niektoré funkcie v lymfocytoch postihnutých vírusom. Ide o aktiváciu T lymfocytov za prítomnosti kofaktorov. Časť reakcií spôsobujú vírusy tým, že interagujú s imunitným systémom pri prezentácii lieku lymfocytom pomocou dendritových buniek. Romano so spoluautormi uvádzajú pri vyšetrení 143 detí s anamnézou neskorkej liekovej reakcie na cefalosporíny negatívitu intradermálnych a patch testov (pozitívny test bol len u jedného dieťaťa). Následne 96 detí podstúpilo

provokačný test, ktorý bol negatívny, pozitívne reagovalo len jedno dieťa a to na suspenziu Cefacloru, pričom kapsulovú formu tolerovalo (21).

### Záver pre prax

1. Pre diagnostiku alergie na  $\beta$ -laktámové antibiotiká je veľmi dôležitá podrobná anamnéza – kvôli zhodnoteniu reakcie (či vôbec išlo o alergiu) a z dôvodu výberu najvhodnejších *in vitro* a *in vivo* testov. Dôležité je zhodnotiť, či išlo o skorú alebo neskorú reakciu.
2. Kožné testy predstavujú základné vyšetrenie pri skorých reakciách pred opätovným nasadením  $\beta$ -laktámových antibiotík. Testy na  $\beta$ -laktámové antibiotiká by mali obsahovať veľké (PPL) aj malé epitopy (MDM), benzylpenicilín, amoxicilín, ampicilín a prípadne iné testované  $\beta$ -laktámové antibiotikum, ktoré spôsobilo alergickú reakciu.
3. Je nutné pamätať na skríženú alergickú reakciu, preto by mala byť diagnostika vždy zameraná aj týmto smerom. Kožné testy s cefalosporínmi sú užitočné pre hľadanie bezpečných alternatív pre pacientov s alergiou na penicilín.
4. Testovať by sa malo najskôr 6 týždňov po prebehnuti reakcii. Pri vykonávaní *in vivo* testov treba dodržať kontraindikácie testov. Treba si uvedomiť pokles citlivosti laboratórnych testov ako aj kožných testov s odstupom času od prebehnuti reakcie.
5. S ohľadom na anamnézu je dôležité vybrať viac *in vitro* a *in vivo* testov, diagnóza by nemala byť postavená len na základe jedného testu.

### Záver

Problémom diagnostiky liekovej alergie je nedostatok laboratórnych testov najmä pre mechanizmy nezávislé od IgE protilátok. Ďalej je to časová náročnosť *in vitro* testov, ako aj nedostatok financií v systéme pre vytvorenie centier s dobrým vybavením a školeným personálom zaoberajúcich sa diagnostikou liekovej alergie. Komplexnú diagnostiku liekovej alergie pre jej časovú náročnosť ako aj väčšiu rizikovosť ako bežne vykonávané kožné testy s inhalačnými resp. potravinovými alergénmi, nie je možné urobiť v ambulantných podmienkach bez nemocničného zázemia. Žiaľ pre diagnostiku alergie na antibiotiká chýbajú na Slovensku registrované diagnostiká pre kožné testy potrebné na komplexnú diagnostiku, ktoré sú bežne dostupné v okolitých európskych štátoch. Veľa detí má v svojej zdravotnej dokumentácii vedenú alergiu na antibiotiká, v mnohých prípadoch však ide o zavádzajúci fakt, následne sa pri infekčnom ochorení predpisujú drahšie a neraz menej vhodné antibiotiká, pričom sa na ne zbytočne zvyšuje rezistencia.

Malo by byť snahou všetkých lekárov z rôznych klinických odborov indikovať antibiotiká správne, vyvarovať sa ich indikácii pri vírusových ochoreniach a vyhýbať sa ich zbytočnému a nadmernému predpisovaniu. Je dôležitá sústavná pozornosť pri predpisovaní antibiotík a základná znalosť možných skřížených reakcií medzi príbuznými skupinami liekov.

### Literatúra

1. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general consideration. *Allergy*. 2003; 58: 854–863.
2. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 404–410.
3. Baldo BA. Diagnosis of Allergy to Penicillins and Cephalosporins: structural and immunochemical consideration. *ACI International*. 2000; 12: 206–2012.
4. Blanca M, Vega J, Garcia J, et al. New aspects of allergic reactions to betalactams: cross reactions and unique specificities. *Clin. Exp. Allergy*. 1994; 24: 407–415.
5. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009; 64: 183–193.
6. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Continued need of appropriate betalactam-derived skin test reagents for the management of allergy to betalactams. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37: 166–173.
7. Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002; 57: 45–51.
8. Brockow K, Romano A. Skin Test in the Diagnosis of Drug Hypersensitivity Reactions. *Current Pharmaceutical Design*. 2008; 14: 2778–2791.

9. Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, et al. Systemic reactions during skin tests with betalactams: a risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 466–468.
10. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity questionnaire. *Allergy*. 1999; 54: 999–1003.
11. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, et al. Basophil activation test by flowcytometry: present and future applications in allergology. *Cytometry B Clin Cytom*. 2008; 74: 201–210.
12. Ebo DG, Leysen J, Mayorga C, Rozieres A, Knol EF, Terreehorst I. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy*. 2011; 66: 1275–1286.
13. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of  $\beta$ -lactam allergy. *Allergy*. 2007; 62: 47–52.
14. Friedman P, Ardeen-Jones M. Patch Testing in Drug Allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010; 10: 291–296.
15. Hrubíško M, a kol. *Alergológia*. Osveta, 2003: 386–423.
16. Chambel M, Martins P, Silva I, Palma-Carlos S, Romeira AM, Leiria Pinto P. Drug provocation tests to betalactam antibiotics: experience in a paediatric setting. *Allergo Immunopathol (Madr)* 2010, doi:10.1016/j.aller.201001.005
17. Lange L, Koningbruggen SV, Rietschel E. Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reaction in German children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19: 634–638.
18. Orhan F, Karakas T, Kahir M, et al. Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urbanschoolchildren. *Pediatric Allergy Immunol*. 2008; 19: 82–85.
19. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 683–693.
20. Rebelo GE, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 191–198.
21. Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 16–22.
22. Romano A, Viola M, Bosquet JP, et al. A comparison of the performance of two penicillin reagentkits in the diagnosis of  $\beta$ -lactamhypersensitivity. *Allergy*. 2007; 62: 53–58.
23. Romano A, Viola M, Gaeta F, Rumi G, Maggioletti M. Patch testing in Non-Immediate Drug Eruptions. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2008; 4: 66–74.
24. Sanz ML, Gamboa PM, Antérapa I, et al. Flowcytometric basophilactivation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-hypereactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32: 277–286.
25. Torres MJ, Blanca M, Fernandes J, et al. Diagnosis of immediate reactions to beta-lactamantibiotics. *Allergy*. 2003; 58: 961–972.
26. Torres MJ, Padial A, Mayora C, et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34: 1768–1775.
27. Torres MJ, Sánchez-Sabaté E, Álvarez J, Mayora C, Fernández J, Padial A, et al. Skin test evaluation in non immediate allergic reactions to penicillins. *Allergy*. 2004; 59: 219–24.
28. Torres MJ, Ariza A, Fernández J, Moreno E, Laguna J, Montañez MI, Sanchez-Ruiz AJ, Blanca M. Role of minor determinants of amoxicillin in the diagnosis of immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy*. 2010; 65: 590–596.

---

**MUDr. Zuzana Abaffyová**  
*Sanatórium pre deti s respiračnými ochoreniami*  
Kudláková 7, 841 01 Bratislava  
abaffyovaz@centrum.sk

---