

**GUIDELINES/WYTYCZNE**

## **Nadwrażliwość alergiczna i niealergiczna na antybiotyki** **Wytyczne Sekcji Nadwrażliwości na Leki Polskiego Towarzystwa Alergologicznego**

### Allergic and non-allergic hypersensitivity to antibiotics

#### Guidelines of the Section of Drug Hypersensitivity of the Polish Society of Allergology

Michał Kurek<sup>1</sup>, Iwona Poziomkowska-Gęsicka<sup>1</sup>, Małgorzata Wiśniewska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Alergologii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

<sup>2</sup>Poradnia Alergologiczna, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

#### **STRESZCZENIE**

Popularność rozpoznania „alergia na penicylinę” jest zjawiskiem niepokojącym i kosztownym. Wynika z mylenia pojęć: 1) nadwrażliwość, 2) uczulenie, 3) alergja. Prowadzi do nieuzasadnionego wykluczania z terapii wszystkich antybiotyków  $\beta$ -laktamowych i zastępowania ich antybiotykami z innych grup, które okazują się droższe i bardziej toksyczne. W myśl współczesnych wytycznych europejskich i amerykańskich rozpoznanie swoistej nadwrażliwości na antybiotyk powinno poprzedzać rozpoznanie jej patomechanizmu. Stąd szczególne znaczenie szacowania prawdopodobieństwa zależności przyczynowo-skutkowej między zdarzeniami, na które składają się: 1) podanie (użycie) podejrzanego antybiotyku; 2) niepokojące objawy kojarzone z reakcją nadwrażliwości. Identyfikacja czynnika lub substancji wyzwalającej takie objawy jest równoznaczna z rozpoznaniem swoistej reakcji nadwrażliwości. Kolejnym etapem są działania służące rozpoznaniu IgE-zależnego lub IgE-niezależnego (nadwrażliwość alergiczna), lub innego (nadwrażliwość niealergiczna) mechanizmu reakcji. Podejrzwając nadwrażliwość alergiczną, odwołujemy się do technik wykrywania uczuleń. Ograniczona czułość i swoistość sprawiają, że w praktyce polegamy na testach służących wykrywaniu uczuleń IgE-zależnych na penicyliny i cefalosporyny. Oszacowane wartości predykcyjne testów skórnych powodują, że rozpoznając IgE-zależną nadwrażliwość alergiczną na penicylinę lub cefalosporynę, typujemy bezpieczny antybiotyk zastępczy. Ułatwiają to przedstawione w tym opracowaniu algorytmy. Alternatywą dla penicyliny lub cefalosporyny okazuje się zazwyczaj cefalosporyna, penicylina lub inny antybiotyk  $\beta$ -laktamowy. Nie mniejsze znaczenie ma poprawa jakości diagnostyki reakcji IgE-niezależnych oraz innych niepożądanych reakcji typu B na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe i z innych grup. Decyzje dotyczące doboru bezpiecznego leku zastępczego czy też tzw. desensytyzacji pozostają w gestii lekarza prowadzącego. Uważamy, że wprowadzenie proponowanych procedur w kilku współpracujących ze sobą ośrodkach krajowych przyczyni się do poprawy jakości rozpoznań i bezpieczeństwa realizowanych w nich procedur.

#### **SŁOWA KLUCZOWE**

antybiotyki beta-laktamowe, rozpoznawanie nadwrażliwości, wykrywanie uczuleń, rozpoznawanie nadwrażliwości alergicznej, typowanie bezpiecznych antybiotyków zastępczych, algorytmy postępowania, tzw. desensytyzacja.

## ABSTRACT

The popularity of “allergy to penicillin” is an unsettling and expensive phenomenon. It results from the confusion of concepts: (1) hypersensitivity; (2) sensitisation; (3) allergy. It leads to unjustified exclusion from therapy of all  $\beta$ -lactam antibiotics and replacement with antibiotics of other groups that turn out to be more expensive and more toxic. According to contemporary European and American guidelines, the recognition of a specific hypersensitivity to an antibiotic should precede the diagnosis of its pathomechanism. Hence the particular importance of estimating the probability of causality between events that consist of: (1) the application/use of a suspect antibiotic; (2) disturbing symptoms associated with a hypersensitivity reaction. Identification of the factor/substance triggering such symptoms is synonymous with the recognition of a specific hypersensitivity reaction. The next step is identification of IgE-dependent or IgE-independent (allergic hypersensitivity) or other (non-allergic hypersensitivity) reaction mechanism. Suspecting allergic hypersensitivity, we refer to sensitization of detection techniques. The limited sensitivity and specificity mean that in practice we rely on tests for the detection of IgE-dependent allergens for penicillins and cephalosporins. The estimated predictable values of skin tests mean that by identifying IgE-dependent allergic hypersensitivity to penicillin or cephalosporin, we select a safe alternative antibiotic. This is facilitated by the algorithms presented in this paper. An alternative to penicillin or cephalosporin usually is another penicillin, cephalosporin or other  $\beta$ -lactam antibiotic. It is not less important to improve the quality of the diagnosis of IgE-independent reactions and other adverse B-type reactions to  $\beta$ -lactam antibiotics and other groups. Decisions relating to the selection of a safe alternative medicine, or the so-called desensitisation remain at the discretion of the attending physician. We believe that the introduction of proposed procedures in several cooperating domestic centers will contribute to the improvement of the quality of diagnoses and the security of procedures implemented.

## KEY WORDS

beta-lactam antibiotics, hypersensitivity recognition, detection of allergies, recognition of allergic hypersensitivity, typing of safe alternative antibiotics, algorithms of management, desensitisation.

---

## ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med. Michał Kurek, Zakład Alergologii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny,  
Aleja Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, tel.: +48 91 466 18 56, mail: allergy@pum.edu.pl

## DEFINICJA

### NIEPOŻĄDANE REAKCJE TYPU B NA ANTYBIOTYKI. NADWRAŻLIWOŚĆ CZY ALERGIA?

Popularność rozpoznania „alergii” na leki, zwłaszcza antybiotyki, jest zjawiskiem niepokojącym. Weryfikację utrudnia brak wiarygodnych badań epidemiologicznych. Potwierdza to systematyczny przegląd publikacji, które pojawiły się w bazie MEDLINE w latach 1966–2010. Porównanie wyników badań oceniających epidemiologię i czynniki ryzyka wystąpienia alergii na leki nie było możliwe ze względu na nieporozumienia dotyczące stosowanych pojęć i brak jednolitych kryteriów diagnostycznych. Alergię na leki rozpoznawano zazwyczaj na podstawie wywiadu. Wykrywając uczulenia na podejrzane leki, nie zawsze korzystano z testów o określonej czułości i swoistości. W rezultacie większość rozpoznanych reakcji niepożądanych na leki, jak również ich

alergicznego mechanizmu nadwrażliwości nie były odpowiednio udokumentowane [1]. Podejmowane są działania administracyjne, które mają doprowadzić do zwiększenia liczby zgłoszeń [2]. Problem jakości rozpoznania niepożądanych reakcji na leki dostrzegają ośrodki monitorujące działania leków. Wskazują na kluczową rolę lekarzy posługujących się prawidłowo takimi pojęciami, jak zdarzenie niepożądane, reakcja niepożądana typu A i reakcja niepożądana typu B. Warunkiem jest jednak nie tylko odróżnianie zależności czasowych i przyczynowo-skutkowych między badanymi zdarzeniami, lecz także umiejętność szacowania prawdopodobieństwa tej ostatniej [3]. Do poprawy jakości rozpoznania „alergii na leki” dąży też środowisko alergologów. W obowiązującej współcześnie terminologii pojęcie „nadwrażliwość na lek” ma znaczenie nadrzędne, natomiast „alergia” jest tylko jednym z możliwych mechanizmów nadwrażliwości [4]. Podkreśla się przy tym, że pojęcie „niepożądana reakcja na lek typu B” odpowiada określeniu „re-

akcja nadwrażliwości na lek”, przez co mogą być one używane zamiennie. W dokumentach sygnowanych przez EAACI pojawia się zalecenie, by rozpoznając nadwrażliwość na lek, szacować prawdopodobieństwo zależności przyczynowo-skutkowej między ekspozycją i domniemaną reakcją [3, 5, 6]. Niestety wielu lekarzy praktyków myli pojęcia „nadwrażliwość”, „alergia” i „uczulenie”. Należy pamiętać, że rozpoznanie alergii na lek powinno spełniać dwa warunki. Pierwszym jest identyfikacja leku wywołującego reakcję nadwrażliwości, drugim natomiast udokumentowanie uczulenia na ten lek [6] (ryc. 1, tab. 1).

W okresie minionej dekady w Stanach Zjednoczonych i w Europie pojawiły się wytyczne zawierające zasady rozpoznawania nadwrażliwości i alergii na antybiotyki. Najwięcej uwagi poświęcono penicylinom i cefalosporynom (CF), w przypadku których rozpoznanie IgE-zależnego mechanizmu nadwrażliwości jest często możliwe. Określono zasady typowania bezpiecznych antybiotyków zastępczych. Uwzględniono przy tym możliwości indukowania tolerancji na antybiotyki wywołujące reakcje nadwrażliwości.

Celem tego opracowania jest przedstawienie założeń tych wytycznych oraz wynikających z nich korzyści praktycznych. Utrudnieniem okazały się problemy z nazewnictwem. Dla przykładu, w wytycznych amerykańskich pojawia się stwierdzenie „niepożądana reakcja na lek typu B może być przejawem: nietolerancji, idiosynkrazji, alergii lub pseudoalergii” [7]. W tym opracowaniu posługujemy się nazewnictwem obowiązującym w Europie, dlatego „niepożądane reakcje na leki typu B są dla nas przejawami nadwrażliwości alergicznej lub niealergicznej” [4–6].

#### Reakcja nadwrażliwości<sup>1</sup> na lek

Obiektywnie powtarzalna reakcja, której objawy są wyzwalane przez określony lek w dawce tolerowanej przez osoby reagujące „normalnie”.

<sup>1</sup>nadwrażliwości alergicznej (alergia) lub niealergicznej (inny mechanizm)

#### Reakcja niepożądana<sup>2</sup> na lek/produkt medyczny

Reakcja znacząco szkodliwa lub wywołująca jedynie nieprzyjemne doznania wynikająca z interwencji związanej z użyciem określonego produktu medycznego i sprawiająca, że liczymy się z zagrożeniem przy jego ponownym wykorzystaniu. Uzasadnia to działania zapobiegawcze, takie jak zmiana dawkowania lub odstawienie leku lub produktu.

<sup>2</sup>reakcja typu B: nie wynika z oczywistych właściwości leku lub produktu, co sprawia, że pierwsza reakcja jest nieprzewidywalna

**RYCINA 1.** Oczywiście dla każdego alergologa określenie „reakcja nadwrażliwości na lek” odpowiada pojęciu „reakcja niepożądana na lek typu B” zalecanemu przez ośrodki monitorujące niepożądane działania leków lub produktów medycznych [3, 4]

**Nie należy mylić pojęć „nadwrażliwość”, „uczulenie” i „alergia” na lek.**

**Dla alergologa niepożądana reakcja na lek typu B jest przejawem nadwrażliwości alergicznej lub niealergicznej.**

#### PODZIAŁ REAKCJI NADWRAŻLIWOŚCI NA ANTYBIOTYKI

Obowiązują ogólnie przyjęte podziały reakcji nadwrażliwości na leki. Są one oparte na takich kryteriach, jak lokalizacja narządowa, charakter poszczególnych ob-

**TABELA 1.** Szacowanie prawdopodobieństwa zależności przyczynowo-skutkowej między zdarzeniami, na które składają się: podanie określonego leku oraz istotne klinicznie zdarzenie niepożądane (*adverse event* – AE). Na podstawie zaleceń Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden [3]

1	Zależność przyczynowo-skutkowa pewna: <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas wskazuje na przyczynową rolę podejrzanego leku</li> <li>• AE nie jest przejawem współistniejącego schorzenia lub działania innego leku lub substancji</li> <li>• objawy ustępują po odstawieniu podejrzanego leku</li> <li>• objawy pojawiają się po włączeniu podejrzanego leku (próba prowokacji)</li> <li>• objawy wynikają z działania farmakologicznego podejrzanego leku</li> </ul>
2	Zależność przyczynowo-skutkowa prawdopodobna: <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas wskazuje na przyczynową rolę podejrzanego leku</li> <li>• AE może być przejawem współistniejącego schorzenia lub działania innego leku lub substancji</li> <li>• objawy ustępują po odstawieniu podejrzanego leku</li> <li>• nie wiemy, czy objawy pojawiają się po włączeniu podejrzanego leku</li> </ul>
3	Zależność przyczynowo-skutkowa możliwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas wskazuje na przyczynową rolę podejrzanego leku</li> <li>• AE raczej nie jest przejawem schorzenia towarzyszącego lub działania innego leku lub substancji</li> <li>• nie wiemy, czy objawy ustąpią po odstawieniu podejrzanego leku</li> <li>• nie wiemy, czy objawy pojawiają się po włączeniu podejrzanego leku</li> </ul>
4	Zależność przyczynowo-skutkowa mało prawdopodobna: <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas nie wskazuje na przyczynową rolę podejrzanego leku</li> <li>• AE może być przejawem współistniejącego schorzenia lub działania innego leku lub substancji</li> </ul>
5	Zależność przyczynowo-skutkowa nieokreślona – z szansą na dodatkowe informacje
6	Zależność przyczynowo-skutkowa nieokreślona – bez szansy na dodatkowe informacje

jawów, czas ich pojawiania się, typ możliwej reakcji alergicznej.

- Podziały oparte na kryteriach klinicznych opisują lokalizację narządową objawów (np. hematologiczne, wątrobowe, nerkowe, uogólnione) oraz ich charakter (np. trombocytopenia, zespół choroby posurowiczej, zapalenie naczyń, zapalenie nerek, wyprysk, rumień trwały, zespół Stevensa-Johnsona). Są przydatne wtedy, gdy rozpoznając swoistą nadwrażliwość, opisujemy jej objawy [7].
- Podziały oparte na kryterium czasu pojawiania się objawów umożliwiają różnicowanie reakcji natychmiastowych i opóźnionych [4, 8].
- Podziały oparte na kryterium typu reakcji alergicznej odpowiadają uproszczonej (IgE-zależna, IgE-niezależna), klasycznej (typy I–IV) lub zmodyfikowanej (typy I–IVa, IVb, IVc, IVd) klasyfikacji Gella i Coombsa. Są przydatne wtedy, gdy rozpoznając swoistą nadwrażliwość, kojarzymy ją z określonym mechanizmem alergii [7, 9, 10].

**Lokalizacja i czas pojawiania się objawów nadwrażliwości mogą sugerować określony typ reakcji alergicznej. Nie przesądzają jednak o jej rozpoznaniu.**

## OBJAWY

Leki często wywołujące reakcje niepożądane są rzadziej używane. Zazwyczaj mamy do czynienia z reakcjami na leki powszechnie stosowane, takie jak antybiotyki  $\beta$ -laktamowe (BL) [11]. Częstym objawem są osutki płamisto-grudkowe towarzyszące leczeniu aminopenicylinami i cefalosporyną (CF) [7, 9, 10]. Na objawy reakcji wywoływanych przez powszechnie stosowane BL wskazują wyniki badania z udziałem 210 pacjentów przeprowadzonego we Francji. Aminopenicyliny i CF wywoływały reakcje odpowiednio w 2/3 i w 1/3 przypadków. Objawami nadwrażliwości były: ostre pokrzywki (36,7%), anafilaksje o umiarkowanym (19,1%) lub ciężkim przebiegu (17,6%) oraz osutki płamisto-grudkowe (19,1%). Pokrzywka pojawiała się niekiedy po upływie od 1 do 6 godzin lub po 24 godzinach razem z osutką płamisto-grudkową [12]. Opisane powyżej objawy nadwrażliwości natychmiastowej i nienatychmiastowej mogą wywoływać także m.in. karbapenemy, monobaktamy, antybiotyki nienależące do grupy BL. Na uwagę zasługują również wywoływane przez antybiotyki reakcje dotyczące krwi (niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia) oraz zapalenia naczyń, a także dermatologiczne objawy zespołu nadwrażliwości na leki (*drug-induced hypersensitivity syndrome* – DIHS). Poza pokrzywką, obrzękiem i rumieniem trwałym (*fixed drug eruption* – FDE) należą do nich ciężkie reakcje polekowe: osutki pęcherzowe, ostra uogólniona osutka krost-

kowa (*acute generalized pustulosis* – AGEP), osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS) oraz zespoły Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznej nekrolizy naskórka (TEN) [7]. Katalog objawów nadwrażliwości na leki można odnaleźć w standardowym kwestionariuszu wywiadu zalecanym przez EAACI [5].

## PATOMECHANIZMY REAKCJI NADWRAŻLIWOŚCI

### NADWRAŻLIWOŚĆ ALERGICZNA I NIEALERGICZNA NA ANTYBIOTYKI

Przyjmuje się, że niepożądane reakcje na leki dotyczą ponad 7% populacji ogólnej i ok. 10–20% pacjentów leczonych w szpitalach, przy czym odsetek reakcji typu B (nadwrażliwości) nie przekracza 10–15% [6]. Wielu lekarzy kojarzy z „alergią” wszystkie reakcje nadwrażliwości, ograniczając się przy tym do wywiadu. Zazwyczaj nie towarzyszy temu refleksja, że takie rozpoznania mają charakter wyłącznie domyślny. Także większość rozpoznań „alergii” na antybiotyki opiera się wyłącznie na przesłankach klinicznych (wywiad) i kryterium czasu pojawiania się objawów. Prowadzi to do nieporozumień. Przykładem są epizody uogólnionego rumienia i świądu będące reakcją na szybką, dożylną infuzję wankomycyny (*red man syndrome*). Takie reakcje wynikają z nieswoistego uwalniania histaminy. Opisano jednak przypadki alergii IgE-zależnej na wankomycynę [7]. Także niedokrwistości hemolityczne i trombocytopenie traktowane są często jako objawy alergicznej reakcji cytotoksycznej na penicylinę (PN), wankomycynę lub sulfonamid. Jednocześnie wiadomo, że nie wszystkie reakcje cytotoksyczne na leki są objawami alergii. Innym przykładem są rozpoznania „alergii typu III na cefaklor” u pacjentów z objawami nawiązującymi do symptomatologii zespołu choroby posurowiczej, takimi jak rumień wielopostaciowy, pokrzywka, zapalenie stawów. W większości przypadków nadwrażliwość na cefaklor wynika z osobniczych zaburzeń metabolizmu tego leku [7, 13]. Niejasny jest przemijający mechanizm nadwrażliwości na antybiotyki związany z infekcjami wirusowymi. Znany tego przykładem są osutki odropodobne pojawiające się u 90% chorych na mononukleozę leczonych aminopenicylinami. Za mechanizmem alergii przemawia zidentyfikowanie limfocytów rozpoznających swoiście AX u tych pacjentów [14]. Inne grupy antybiotyków rzadziej wywołują reakcje alergiczne. Częstsze pojawianie się w ostatnim czasie opisów przypadków nadwrażliwości natychmiastowej i opóźnionej na chinolony może mieć związek z częstszym stosowaniem tych antybiotyków. Anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, nacieki komórkowe płuc i nienatych-

miastowe reakcje skóry bywają przejawami nadwrażliwości na izoniazyd, pirazynamid, etambutol i ryfampicynę. Prawdziwy mechanizm nadwrażliwości na leki jest często nieznany. Przykładem jest tzw. zespół nadwrażliwości na wiele leków, wśród których często pojawiają się też antybiotyki. Do możliwych objawów zalicza się m.in.: pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, osutki płamisto-grudkowe, zespół choroby posurowiczej, zespół Stevensa-Johnsona [7].

## POJĘCIA I KONCEPCJE UŁATWIAJĄCE ZROZUMIENIE MECHANIZMÓW ALERGII NA LEKI

Zrozumienie mechanizmów nadwrażliwości na leki ułatwiają:

- klasyfikacja reakcji alergicznych Gella i Coombsa,
- pojęcia „hapten” i „prohapten”,
- znajomość możliwych uwarunkowań genetycznych,
- koncepcja p-i [*pharmacological (p) interaction with immune (i) receptors*].

Pojęcia „hapten” i „prohapten” kojarzą się z badaniami zjawiska nadwrażliwości na penicyliny i sulfametoksazol, które podjęto już w połowie XX wieku. Pojawienie się klasyfikacji Gella i Coombsa spowodowało, że zespoły objawów nadwrażliwości na hapteny wynikające ze stosowania penicylin powiązano z poszczególnymi typami reakcji alergicznych. Pochodząca z tego okresu klasyfikacja alergii na penicyliny dała początek współczesnym podziałom nadwrażliwości na leki (tab. 2).

Pojęcie „prohapten” stało się pomocne w zrozumieniu mechanizmu nadwrażliwości na sulfametoksazol. Istotne znaczenie mają reaktywne metabolity (struktura N<sup>4</sup>-sulfoamidoilowa) powstające w wyniku utleniania i acetylacji (*N*-acetylotransferaza) sulfametoksazolu. Przełomem okazało się poznanie zależności między polimorfizmem genu NAT2, aktywnością *N*-acetylotransferazy i powstawaniem reaktywnej hydroksyloaminy. Dzięki temu odkryto też genetyczny czynnik ryzyka wystąpienia alergii na sulfa-

metoksazol i inne leki metabolizowane z udziałem *N*-acetylotransferazy [15]. Kolejnym etapem badań nad mechanizmami alergicznej nadwrażliwości na leki jest koncepcja p-i (*pharmacologic intolerance*). Okazało się, że swoistą odpowiedź odpornościową inicjują nie tylko hapteny, lecz także inne produkty przemiany leków. W odróżnieniu od reaktywnych haptentów (np. penicylinowych) nie tworzą one kowalentnych wiązań z białkami (są areaktywne). Nie wyklucza to interakcji metabolitów niektórych leków ze strukturami cząsteczek receptorów TCR i MHC. W ten sposób mogą one inicjować swoistą odpowiedź układu odpornościowego. Mechanizm ten przypomina odpowiedź na superantygeny i może tłumaczyć nadwrażliwość alergiczną m.in. na chinolony (ciprofloksacyna, moksyflokscacyna, norfloksacyna) [16]. Sprzyjają temu uogólnione infekcje wirusowe, które są dodatkowym bodźcem dla limfocytów. Znanymi przykładami są choroby na mononukleozę, u których pojawia się alergiczna nadwrażliwość na aminopenicyliny, jak też choroby z zespołem nadwrażliwości na sulfametoksazol i abakawir [7].

## ALERGIA IGE-ZALEŻNA NA PENICYLINY I CEFALOSPORINY

Nadwrażliwość IgE-zależna na penicyliny (PN) jest najlepiej poznanym mechanizmem alergii na leki. Z wdzięcznym to postępowi wiedzy o strukturze i immunogenności właściwościach haptentów powstających w wyniku rozpadu cząsteczek PN. Znacznie mniej wiadomo na temat haptentów, których źródłem są cefalosporyny (CF) i inne BL. Określono jednak niektóre struktury PN i CF związane z uczuleniami i reakcjami krzyżowymi. Ułatwia to typowanie bezpiecznych antybiotyków zastępczych. Analizując te zależności, warto pamiętać, że wspólną cechą wszystkich BL jest pierścień β-laktamowy. Jest on związany z pierścieniem tiazolidynowym posiadającym jeden łańcuch boczny (PN); pierścieniem dihydrotiazydowym posiadającym dwa łańcuchy boczne (CF) lub

**TABELA 2.** Klasyfikację Gella i Coombsa posłużono się, by opisać warianty kliniczne alergii na penicyliny, a następnie na inne antybiotyki i wszystkie leki. Jej zaletą jest możliwość kojarzenia objawów swoistej nadwrażliwości z jednym z czterech podstawowych mechanizmów alergii. Podział ten stosowany jest do dzisiaj [15]

Typy reakcji	Objawy chorobowe	Inne informacje
IgE-zależne (typ I)	izolowany świąd, rumień, pokrzywka, obrzęk lub zespół objawów anafilaksji	objawy zazwyczaj przed upływem 1 godziny od podania leku
udział przeciwciał (typ II)	anemia hemolityczna, neutropenia, trombocytopenia	penicyliny, cefalosporyny
udział kompleksów (typ III)	zapalenie naczyń, inne objawy zbliżone do zespołu choroby posurowiczej	cefaklor
reakcje opóźnione (typ IV)	osutki płamisto-grudkowe	aminopenicyliny
mechanizmy nieznanne	rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, rumień trwały, nacieki kwasochłonne płuc, zapalenie wątroby lub nerek, gorączka polekowa, zespół nadwrażliwości na liczne antybiotyki, inne	

zmodyfikowanym pierścieniem tiazolidynowym posiadającym dwa łańcuchy boczne (karbapenemy). Częsteczka BL może być zbudowana tylko z pierścienia  $\beta$ -laktamowego posiadającego jeden łańcuch boczny (monobaktamy).

#### Hapteny powstające w wyniku rozpadu penicylin i cefalosporyn

Stabilność wiązań pierścieni cząsteczek PN i CF określa właściwości haptenu powstających w wyniku ich rozpadu. W przypadku PN wiązanie jest niestabilne, przez co pierścień  $\beta$ -laktamowy otwiera się spontanicznie. Sprzyja to szybkiemu wiązaniu reaktywnej grupy karbonylowej przez białka surowicy i błon komórkowych. Powstająca w ten sposób determinanta benzylopenicyloilowa jest stabilna i odpowiada ilościowo ok. 95% dawki PN związanej na powierzchni komórek (tzw. determinanta większa – PPL). Pozostałe fragmenty cząsteczki PN ulegają degradacji do takich struktur, jak kwas penicylinowy, penicylenat, penicylamina (tzw. determinanta mniejsza – MDM) [15, 16]. Dla odmiany, stabilne wiązanie łączące pierścienie cząsteczek CF opóźnia powstawanie reaktywnych haptenu. Ostatecznie także po otwarciu pierścienia  $\beta$ -laktamowego powstaje determinanta cefalosporyloilowa. Nie jest ona jednak strukturą trwałą i podobnie jak fragmenty pierścienia tiazolidynowego ulega dalszej degradacji do bliżej nieokreślonych produktów [17]. Pozwala to zrozumieć, dlaczego nie dysponujemy preparatami CF odpowiadającymi PPL i MDM. Dla potrzeb testów skórnych korzystamy z ogólnie dostępnych preparatów CF. Dotyczy to także innych antybiotyków BL.

#### Uczulenia i alergie krzyżowe na antybiotyki $\beta$ -laktamowe

Pacjenci z IgE-zależną nadwrażliwością natychmiastową mogą reagować na wszystkie PN, wszystkie CF, na

antybiotyki z tej samej grupy lub różnych grup wykazujące podobieństwa struktur łańcuchów bocznych, na pojedynczy antybiotyk lub też, co zdarza się rzadko, mogą być uczuleni na wszystkie BL [17]. Istotne znaczenie mają przeciwciała IgE wiążące identyczne lub podobne struktury bocznych łańcuchów cząsteczek różnych PN i CF [15, 17–19]. Znajomość tych zależności ułatwia wskazanie bezpiecznego antybiotyku zastępczego (tab. 3).

Wiadomo, że osoby z alergią IgE-zależną na aminopenicyliny mogą tolerować inne PN, reagując przy tym krzyżowo na CF o identycznej lub podobnej strukturze łańcuchów bocznych. Także osoby z alergią IgE-zależną na pojedynczą CF mogą reagować krzyżowo na inne CF lub PN. Znaczenie praktyczne ma pytanie, czy pacjenci z alergią IgE-zależną na PN lub CF mogą być bezpiecznie leczeni monobaktamami i karbapenemami. Wskazówką są wyniki badania z udziałem 98 pacjentów z nadwrażliwością IgE-zależną na określone CF, przy czym w jednym przypadku reakcję nadwrażliwości wywoływał także aztreonam. Mimo że PN nie powodowały reakcji nadwrażliwości, dodatnie wyniki testów z determinantami PN odnotowano u 21 spośród 98 osób. Dodatnie wyniki testów skórnych z aztreonamem stwierdzono w 3 spośród 98 przypadków, w tym u osoby reagującej wcześniej na ten antybiotyk. Na uwagę zasługuje inny pacjent, u którego uzyskano dodatnie wyniki testów skórnych nie tylko z CF wywołującą objawy, lecz także z determinantami PN, aztreonamem, imipenemem i meropenemem. Wskazuje to na możliwość uczulenia krzyżowego na wszystkie grupy BL, którego nośnikiem mogą być sIgE rozpoznające wspólną strukturę łańcucha  $\beta$ -laktamowego. Pacjentów z ujemnymi wynikami testów skórnych na determinanty PN, badane karbapenemy i monobaktamy prowokowano odpowiednio: meropenemem ( $n = 97$ ), imipenemem z cylastyną ( $n = 97$ ), aztreonamem ( $n = 95$ ) i AX ( $n = 73$ ). Dodatni wynik prowokacji odnotowano tylko w jednym

**TABELA 3.** Identyczne i podobne elementy struktury bocznych łańcuchów cząsteczek antybiotyków  $\beta$ -laktamowych. W przypadku cefalosporyn uwzględniono ich generację [17]

Identyczne i podobne elementy struktury bocznych łańcuchów						
1	2	3	4	5	6	7
amoksycylina	ampicylina	ceftriakson <sup>3</sup>	cefoksytyna <sup>2</sup>	cefamandol <sup>2</sup>	ceftazydym <sup>3</sup>	cefepim <sup>4</sup>
cefadroksyl <sup>1</sup>	cefaklor <sup>2</sup>	cefotaksym <sup>3</sup>	cefalodryna <sup>1</sup>	cefonicyd <sup>2</sup>	aztreonam	cefotaksym <sup>3</sup>
cefprozyl <sup>2</sup>	cefaleksyna <sup>1</sup>	cefopodoksym <sup>3</sup>	cefalotyna <sup>1</sup>	ceftazydym <sup>3</sup>	penicylina G	ceftriakson <sup>3</sup>
cefatryzyna <sup>1</sup>	cefradyna <sup>1</sup>	cefditoren <sup>3</sup>	ceftazydym <sup>3</sup>	cefepim <sup>4</sup>	cefalotyna <sup>1</sup>	
cefaklor <sup>2</sup>	cefaloglicyna <sup>1</sup>	ceftyzoksym <sup>3</sup>	cefotaksym <sup>3</sup>			
cefadroksyl <sup>1</sup>	lorakarbef <sup>2</sup>	cefmenoksym <sup>3</sup>				
	cefuroksym <sup>2</sup>	ceftazydym <sup>3</sup>				
	cefotaksym <sup>2</sup>					

przypadku. Był to epizod pokrzywki, która pojawiła się po 30 minutach od chwili podania pacjentowi pełnej dawki imipenemu z cylastyłą. Wszyscy pozostali pacjenci tolerowali badane BL. Z badania tego wynika, że uczulenia i alergiczne reakcje krzyżowe u pacjentów z IgE-zależną nadwrażliwością na CF zdarzają się rzadko [20]. Dotyczy to także reakcji krzyżowych na aminopenicyliny i CF u pacjentów z nienatychmiastowymi reakcjami skóry [10].

#### Konsekwencje nieudokumentowanych rozpoznań „alergii na PN”

Wielu pacjentów jest przeświadczonych o „alergii na PN”. Zwrócono na to uwagę w Stanach Zjednoczonych. Okazuje się, że taka informacja znacząco wpływa na decyzje podejmowane przez lekarzy. Z obawy przed alergicznymi reakcjami krzyżowymi na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe stosuje się inne antybiotyki, które są droższe i częściej wywołują reakcje niepożądane. Wskazują na to wyniki badania retrospektywnego ponad 50 tysięcy pacjentów, którzy trafiając do szpitala, zgłaszali „alergię na PN”. Oceniono wpływ tej informacji na czas hospitalizacji, rodzaj antybiotykoterapii i częstość występowania zakażeń szczepami MRSA, *Clostridium difficile* oraz enterokoków opornych na wankomycynę. Punktem odniesienia była odpowiednia grupa kontrolna. Okazało się, że informacja o „alergii na PN” wiązała się ze znaczącym wydłużeniem czasu hospitalizacji, częstszym stosowaniem chinolonów, klindamycyny i wankomycyny oraz wzrostem liczby przypadków powyżej opisanych zakażeń. Dążąc do weryfikacji rozpoznania „alergii na PN”, potwierdzono je zaledwie u 5% badanych [28]. Amerykańskie towarzystwa lekarskie od lat podejmują działania mające zachęcić lekarzy praktyków do stosowania wybranych CF w takich przypadkach [21, 22].

## WSPÓŁCZESNE ZASADY ROZPOZNAWANIA ALERGII NA PN I CF

### ZAŁOŻENIA

Opracowanie jednolitych wytycznych wymagało rozwiązania następujących problemów:

- niska wiarygodność rozpoznań alergii ustalanych na podstawie wywiadu,
- ograniczona czułość testów służących wykrywaniu uczuleń IgE-zależnych,
- niska czułość testów służących wykrywaniu uczuleń IgE-niezależnych,
- rozpoznawanie alergii u pacjentów z niepotwierdzoną nadwrażliwością,
- wykluczanie nadwrażliwości na antybiotyk podejrzewany o wywołanie reakcji,

- stosowanie BL zastępczych u pacjentów z IgE-zależną alergią na PN i CF.

### Niska wiarygodność rozpoznań ustalanych na podstawie wywiadu

Informacje o „alergii na penicyliny lub CF” przekazywane przez pacjentów są często bezkrytycznie akceptowane przez lekarzy [23]. W celu poprawy sytuacji autorzy wytycznych proponują rozwiązania uprawdopodobniające rozpoznanie IgE-zależnej nadwrażliwości natychmiastowej na BL i CF. Kryteria kliniczne zawężono do najczęstszych objawów nadwrażliwości natychmiastowej (epizod pokrzywki, obrzęku, anafilaksji) i nienatychmiastowej (epizod pokrzywki, obrzęk, osutka plamisto-grudkowa). Proponowane kryteria czasowe wskazują na IgE-zależny ( $\leq 1$  godziny) lub IgE-niezależny mechanizm nadwrażliwości. Dodatkową przesłanką jest czas dzielący ekspozycję na antybiotyk i domniemaną reakcję. Wiadomo, że im wcześniej pojawiają się objawy nadwrażliwości, tym prawdopodobieństwo reakcji IgE-zależnej jest większe [8, 10]. Duże znaczenie ma dodatni wynik testu skórniego PN lub CF podejrzewanych o wywołanie reakcji. Wykrycie uczulenia IgE-zależnego uprawdopodobnia rozpoznanie nadwrażliwości natychmiastowej. Ma to szczególne znaczenie wtedy, gdy rola przyczynowa podejrzanej PN lub CF jest tylko możliwa, jest zaledwie wątpliwa lub nie została potwierdzona [8].

### Ograniczona czułość testów służących wykrywaniu uczuleń IgE-zależnych

Dążąc do wykrycia uczulenia IgE-zależnego u pacjentów nadwrażliwych na PN lub CF, należy liczyć się z możliwością uzyskania ujemnych wyników testów skórnych i oznaczeń sIgE w surowicy. Z formalnego punktu widzenia rozpoznanie alergii nie jest wówczas możliwe [4]. W przypadku decyzji o rozpoznaniu „alergii” powinno się założyć, że wyniki testów mających wykryć spodziewane uczulenie są fałszywie ujemne. Rozpoznanie alergii ma wówczas charakter domyślny.

### Niska czułość testów służących wykrywaniu uczuleń IgE-niezależnych

Dążąc do wykrycia uczulenia IgE-niezależnego u pacjenta z nadwrażliwością nienatychmiastową na PN lub CF, trzeba oczekiwać ujemnych wyników testów skórnych w większości przypadków. Czułość testów skórnych wykrywających uczulenia IgE-niezależne na PN i CF jest niska. Dlatego rozsądną alternatywą dla domyślnych rozpoznań „alergii IgE-niezależnej” jest rozpoznanie swoistej

nadwrażliwości uwzględniające nazwę antybiotyku wywołującego reakcję oraz czas pojawiania się i charakter objawów.

#### Rozpoznanie alergii u pacjenta z wątpliwą lub niepotwierdzoną nadwrażliwością

Wiadomo, że kluczem do rozpoznania swoistej nadwrażliwości jest identyfikacja antybiotyku wywołującego reakcję. Wiadomo też, że rozpoznania nadwrażliwości natychmiastowej na PN i CF są często ustalane na podstawie wywiadu, przez co bywają tylko możliwe, okazują się wątpliwe lub są niepotwierdzone. Dlatego autorzy wytycznych odwołali się do wartości predykcyjnych testów skórnych z determinantami penicylin i CF. Przyjmuje się, że wartość predykcyjna wyniku dodatniego (PPV) (PPV 50% oznacza, że z reakcją nadwrażliwości należy się liczyć u 50% osób z dodatnim wynikiem testu) przekracza wartość 50% dla testów ze wszystkimi determinantami penicylin i jest zbliżona dla testów z CF. Dlatego dodatni wynik testu skórno uprawdopodobnia rozpoznanie nadwrażliwości natychmiastowej IgE-zależnej na podejrzaną PN lub CF. Bez odpowiedzi pozostaje pytanie o wiarygodność rozpoznań alergii na PN i CF u pacjentów z niepotwierdzonym rozpoznanie nadwrażliwości na te antybiotyki. Wartości PPV testów skórnych z PN i CF mają jednak charakter wyłącznie szacunkowy. Prowokacje u pacjentów z dodatnimi wynikami testów skórnych są nie do przyjęcia ze względów etycznych [8, 10].

#### Wykluczanie nadwrażliwości na antybiotyki podejrzanego o wywołanie reakcji

Prowokacje podejrzanymi PN lub CF nie są przeciwwskazane u pacjentów z ujemnymi wynikami testów skórnych lub oznaczeń sIgE. W przypadku pacjenta z zaledwie możliwym, wątpliwym lub niepotwierdzonym rozpoznanie nadwrażliwości na PN lub CF ujemne wyniki testów skórnych i oznaczeń sIgE nie świadczą o przyczynowej roli podejrzanego antybiotyku. Także w takich sytuacjach ułatwieniem okazały się wartości predykcyjne testów skórnych z determinantami PN i CF. Przyjmuje się, że wartość predykcyjna wyniku ujemnego (NPV) (NPV 97% oznacza, że u 97% osób z ujemnym wynikiem testu nie należy liczyć się z reakcją nadwrażliwości) przekracza wartość 97% dla testów z determinantami PN i jest zbliżona dla testów z CF. Dlatego wyniki ujemne z dużym prawdopodobieństwem wykluczają wątpliwe rozpoznanie nadwrażliwości natychmiastowej na te antybiotyki. Wartości NPV testów skórnych są jednak niższe niż 100%, stąd zalecenie, by wykluczając nadwrażliwość na podejrzaną PN lub CF, kierować się wynikiem próby prowokacji [8, 10].

#### Stosowanie BL zastępczych u pacjentów z alergią IgE-zależną na PN i CF

Rozpoznanie alergii IgE-zależnej na PN lub CF wiąże się z pytaniem o możliwość bezpiecznego stosowania innych BL. Dotyczy ono zarówno bezpieczeństwa stosowania antybiotyku wytypowanego na podstawie ujemnych wyników testów skórnych i prób prowokacji w dalszej perspektywie, jak też możliwości prognozowania alergicznych reakcji krzyżowych na wszystkie PN na podstawie dodatknych wyników testów skórnych i prowokacji z BP.

#### Bezpieczeństwo stosowania BL wytypowanego jako antybiotyk zastępczy

Przebyty epizod IgE-zależnej nadwrażliwości natychmiastowej na PN lub CF nie oznacza dożywotniego uczulenia i nadwrażliwości na antybiotyk niegdyś wywołujący reakcję. Wiadomo, że po upływie kilku lat należy się liczyć z ujemnymi wynikami testów skórnych u znaczącej części takich pacjentów, przy czym pierwsza dawka lub pierwsze dawki antybiotyku mogą być tolerowane. Kolejny kontakt z antybiotykiem może jednak wywołać reakcję nadwrażliwości, czemu towarzyszą ponownie dodatnie wyniki testów skórnych i oznaczeń sIgE. Może się tak zdarzyć odpowiednio u ok. 30% i 60% pacjentów z alergią na PN i CF [10, 24, 25]. Dlatego typując bezpieczny BL zastępczy na podstawie ujemnych wyników testów skórnych i wyniku prowokacji, trzeba pamiętać, że może nastąpić reaktywacja uczulenia i nadwrażliwości. Stąd zalecenie, aby testy skórne i próbę prowokacji takim BL wykonywać ponownie po upływie 2–4 tygodni (patrz niżej) [8, 10].

#### Alergia krzyżowa na wszystkie PN. Test skórny i prowokacja BP

Ryzyko wystąpienia alergicznej reakcji krzyżowej na inną PN można ograniczyć. Służą temu wykluczenie podobnych struktur łańcuchów bocznych, ujemny wynik testu skórno, ujemny wynik oznaczeń sIgE oraz ujemny wynik próby prowokacji PN typowaną jako bezpieczny lek zastępczy. W wytycznych z 2003 r. pojawiło się zalecenie, by pacjentów z ujemnymi wynikami testów skórnych z determinantami PN i podejrzaną CF prowokować BP. Wynik dodatni odpowiada rozpoznaniu IgE-zależnej nadwrażliwości natychmiastowej na wszystkie PN. Na liście determinant PN przewidzianych do testów skórnych nie umieszczono jednak BP [8]. Takie zalecenie pojawia się w wytycznych europejskich z 2009 r. i w wytycznych amerykańskich z 2010 r. Test skórny z BP (stężenie  $\leq 10\ 000$  IU/ml) poprawia zbiorczą czułość (SE) i wartości predykcyjne wyniku ujemnego (NPV) testów z pozostałymi determinantami PN [7, 10]. Wynika to zapewne z powrotu do testów z BP, który



wymusiło wycofanie z rynku preparatów PPL i MDM [26]. Obecnie preparaty te są znowu dostępne. Jedynym ich producentem jest hiszpańska firma Diater®.

## WYKRYWANIE UCZULEŃ NA PN I CF

### Testy skórne

#### Wykrywanie uczuleń IgE-zależnych

Podstawową metodą wykrywania uczuleń IgE-zależnych są testy skórne punktowe i śródskórne z PPL, MDM, AX, AM i CF. Ich przydatność odpowiada ocenom szacunkowym ich czułości (SE; SE 70% oznacza, że z fałszywie ujemnym wynikiem testu należy się liczyć u 30% badanych) i swoistości (SP; SP 95% oznacza, że z fałszywie dodatnim wynikiem testu należy się liczyć u 5% badanych) w wykrywaniu uczuleń. Nie są one wartościami stałymi. Zależą od częstości stosowania badanego antybiotyku w badanej populacji [8, 7, 10]. Wiadomo też, że u pacjentów z przebyłym epizodem alergii IgE-zależnej SE testów z PN i CF zmniejsza się w miarę upływu czasu od ostatniego kontaktu z antybiotykiem [24, 25].

Wartości SE i SP można zwiększyć, wykonując testy skórne ze wszystkimi dostępnymi determinantami penicylin. Mają one wówczas charakter zbiorczy, co oznacza, że pojedynczy wynik dodatni należy traktować jako wynik dodatni testu ze wszystkimi determinantami. Pod koniec lat 90. ubiegłego wieku zakładano, że wartości zbiorcze SE i SP testów z PPL, MDM, AX i AM wynoszą odpowiednio 70% i 97%. Klasyczne penicyliny, które niegdyś stosowano powszechnie, zastąpiono aminopenicylinami. Dlatego odnotowano znaczące zmniejszenie wartości SE testów z PPL i MDM, przy czym wartości SE testów AX i AM utrzymują się na stałym poziomie [7, 8, 10, 15, 18]. Ze względu na niewielką liczbę przeprowadzonych badań trudno oszacować wartość SE testów skórnych CF. Mieści się ona w przedziale 30–70%, więc odpowiada wartościom SE testów z aminopenicy-

linami. Przyjmuje się też, że wartości SP testów z CF są wysokie i podobne do testów z determinantami PN [8, 10]. Wykonując testy z preparatami AX, warto pamiętać o opisywanych sporadycznie reakcjach nadwrażliwości na kwas klawulanowy. Pojawienie się diagnostycznego preparatu tej substancji umożliwia wykonywanie diagnostycznych testów skórnych [27]. Należy kierować się ogólnie przyjętymi zasadami wykonywania testów skórnych z lekami (tab. 4) [28].

Zaleca się, by testy wykonywać po 4–6 tygodniach od chwili zdarzenia, które rodzi podejrzenie reakcji swoistej nadwrażliwości. Przy interpretacji wyników należy pamiętać o odczynach skórnych, które mogą pojawiać się później (> 1 godziny). Opóźnione wyniki dodatnie testów śródskórnych świadczą o uczuleniu IgE-niezależnym i są wskazaniem do wykonania testu płatkowego z badanym antybiotykiem. Test skórny z antybiotykiem niekiedy wywołuje systemową lub uogólnioną reakcję nadwrażliwości. Szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów, którzy przeżyli epizod anafilaksji. Stężenia zalecane przez EAACI należy wówczas traktować jako punkt wyjścia dla odpowiednich rozcieńczeń (np. 1 : 100 000; 1 : 10 000; 1 : 1000; 1 : 100; 1 : 10) [29]. Poszczególne determinanty bada się oddzielnie. Podczas wykonywania testów ze zwiększającymi się stężeniami należy zachowywać bezpieczne odstępy czasowe. Ogranicza to ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej na sumującą się dawkę jednej determinanty lub wielu badanych determinant [8, 10] (tab. 5).

#### Wykrywanie uczuleń IgE-niezależnych

Podstawową metodą wykrywania uczuleń IgE-niezależnych są testy śródskórne i płatkowe z determinantami PN lub wybranymi CF. W wytycznych EAACI z 2004 r. określono wybór stężeń poszczególnych determinant, sposoby ich przygotowywania, jak też zasady interpretacji wyników. Zakładano wówczas, że wartości SE dla testów z PN (BP, PPL, MDM) oraz aminopenicylinami (AX i AM)

**TABELA 4.** Ogólne zasady wykonywania testów skórnych z lekami, na podstawie [28]

Badana substancja	Wybór lub przebieg badania	Ocena wyników
preparat leku z uwzględnieniem substancji czynnej i pomocniczej	rodzaj testu odpowiedni dla spodziewanej reakcji	dotyczy preparatu badanego leku i substancji pomocniczych
substancje kontrolne niezbędne do oceny reaktywności skóry	możliwie w okresie między 4. i 6. tygodniem od zdarzenia	odczyny natychmiastowe po upływie 20 minut (ewentualnie po 6–8 godzinach)
stężenia wykluczające wyniki fałszywie dodatnie lub ujemne	po odstawieniu leków mających wpływ na reaktywność skóry	odczyny opóźnione po 24, 48 godzinach (ewentualnie po 72 godzinach i później)
w postaci odpowiedniej dla wykonywanego testu	z uwzględnieniem możliwości reakcji systemowej lub ogólnej	odczyny nietypowe należy starannie udokumentować

**TABELA 5.** Wykrywanie uczuleń na penicyliny i cefalosporyny za pomocą testów skórnych. Zalecane stężenia zmniejszają ryzyko wywołania nieswoistego odczynu (wyniku fałszywie dodatniego) [27]

Badany antybiotyk lub preparat	Test punktowy	Test śródskórny	Test płatkowy
determinanta większa (PPL)	$5 \times 10^5$ mM/l	$5 \times 10^5$ mM/l	NA
determinanta mniejsza (MDM)	$2 \times 10^2$ mM/l	$2 \times 10^2$ mM/l	NA
penicylina G	10 000 U/l	10 000 U/l	5% (wazelina)
amoksycylina (AX)	20 mg/l	20 mg/l	5% (wazelina)
ampicylina (AM)	20 mg/l	20 mg/l	5% (wazelina)
cefalosporyna (CF)	2 mg/l	2 mg/l	5% (wazelina)

odpowiadają wartościom odpowiednio rzędu 10% i 40% [9]. Z dokumentu opublikowanego w 2009 r. wynika, że są one mniejsze i nie przekraczają 3% (BP, PPL, MDM) oraz 10% (AX, AM, CF) [10]. Potwierdzają to wyniki badania prospektywnego u 105 dzieci z reakcjami nienatychmiastowymi, takimi jak pokrzywka, obrzęk, rumień uogólniony, osutka plamisto-grudkowa ( $\leq 1$  godziny). Dzieci reagowały na pojedynczą CF ( $n = 75$ ), różne CF ( $n = 2$ ) lub CF oraz inne antybiotyki lub leki ( $n = 28$ ). Opóźnione wyniki dodatnie testów śródskórnych lub płatkowych stwierdzono w 8 spośród 105 przypadków (8,4%). Wyniki prób prowokacji CF dzieci z ujemnymi wynikami testów skórnych były ujemne we wszystkich 86 przypadkach. Autorzy podkreślają, że ujemne wyniki testów skórnych i prób prowokacji mogą być efektem stosowania CF w okresach infekcji wirusowych i z przemijającego charakteru nadwrażliwości [30].

Należy przyjąć, że możliwość udokumentowania uczuleń IgE-niezależnych dotyczy zaledwie od kilku do kilkunastu procent przypadków [10]. Testy skórne z PN i CF wykonuje się także w przypadkach ostrej uogólnionej osutki krostkowej i rumienia trwałego. Wartości SE i SP są nieznane, dlatego wyniki należy interpretować indywidualnie w każdym przypadku. Na uwagę zasługuje opis przypadku ostrej uogólnionej osutki krostkowej z dodatnimi wynikami testów płatkowych z AX, BP i CF [31]. Przyjmuje się jednak, że nienatychmiastowe reakcje nadwrażliwości na PN i CF rzadko mają charakter krzyżowy [9, 10, 32–34].

## Testy laboratoryjne

### Wykrywanie uczuleń IgE-zależnych

Podstawową metodą laboratoryjną służącą wykrywaniu uczuleń na antybiotyki jest oznaczanie mian sIgE w surowicy za pomocą różnych technik. W badaniach porównawczych dotyczących SE oraz SP testów skórnych i oznaczeń sIgE wykorzystywana jest zazwyczaj technika ImmunoCAP FEIA®. Testy skórne okazują się bardziej

przydatne w wykrywaniu uczuleń IgE-zależnych na PN i CF. Wynika to m.in. z braku odczynnika będącego odpowiednikiem MDM, jak też ograniczonej listy innych odczynników. Można na niej odnaleźć jedynie preparaty penicyloilowe BP, penicyliny V, aminopenicylin i pojedynczą CF (cefaklor). Oznaczenie miana sIgE bywa przydatne wtedy, gdy wykonanie testów skórnych nie jest możliwe (stan skóry, brak współpracy pacjenta) lub wiąże się ze szczególnym ryzykiem (anafilaksja). Zaleca się też, by łączyć wykonywanie testów skórnych z oznaczaniem sIgE, dzięki czemu można liczyć na odpowiednio wyższe, zbiorcze wartości wyników SE i SP [35].

Techniki wykrywania uczuleń na PN i CF polegające na aktywacji bazofilów nie są powszechnie dostępne. Należy je traktować jako metody uzupełniające [10]. Zalecenie to dotyczy testu aktywacji bazofilów (BAT) podejrzaną PN lub CF, po czym ocenia się ilościowo stężenie leukotrienów siarczkowych (CAST ELISA) lub ekspresję cząsteczek CD63 (FLOW-CAST) na powierzchni komórek. Przyjmuje się, że SE wyników odpowiada wartości 50–60%, a SP przekracza 90% [8, 18]. Proponowanym rozwiązaniem jest łączenie testów skórnych, oznaczeń mian sIgE i testów stymulacji bazofilów (CAST-ELISA i BAT). Łączenie testów skórnych, oznaczeń sIgE i BAT jest rozwiązaniem, które może ułatwiać rozpoznawanie alergii natychmiastowej na PN i CF [36].

### Wykrywanie uczuleń IgE-niezależnych

Test transformacji limfocytów (LTT) jest stosowany od dawna jako metoda wykrywania uczuleń IgE-niezależnych na antybiotyki i inne leki [37, 38]. Nie jest on jednak powszechnie dostępny, przez co informacje określające jego przydatność są ograniczone. Z badań serii pacjentów z reakcjami opóźnionymi skóry na aminopenicyliny wynika, że SE i SP osiągają wartości rzędu 74% i 85%. Wyniki współczesnych badań doświadczalnych wskazują, że parametry testu można poprawić w obecności monocytów, stymulowanych wcześniej badaną amoksycyliną [39].

## PRÓBY PROWOKACJI

Duże wartości NPV testów skórnych z PN i CF nie wykluczają nadwrażliwości natychmiastowej w każdym przypadku. Potwierdza to badanie z udziałem 330 pacjentów nadwrażliwych na PN, przy czym uczuleń IgE-zależnych nie wykryto w 89 (27%) przypadkach. Prowokując tych pacjentów BP i AX, potwierdzono ją jednak w 49 przypadkach na 89. Pozostałe osoby tolerowały BP i AX (12%) [40].

Istnieją dwa wskazania do próby prowokacji PN lub CF. Pierwszym jest wykluczenie lub potwierdzenie nadwrażliwości natychmiastowej u pacjenta bez cech uczulenia IgE-zależnego, natomiast drugim – konieczność potwierdzenia tolerancji PN, CF lub innego BL typowanego jako bezpieczny antybiotyk zastępczy.

### Zasady ogólne

Diagnostyczne próby prowokacji są przeciwwskazane w przypadkach kojarzonych z podaniem antybiotyku reakcji dotyczących krwi (niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia), zapaleń naczyń oraz osutek pęcherzowych i innych ciężkich objawów zespołu DIHS, takich jak AGEP, DRESS, SJS i TEN. Ogólne zasady ustalania wskazań i przeciwwskazań na podstawie indywidualnego bilansu spodziewanych zagrożeń i korzyści oraz techniki prowokacji lekami są przedmiotem odrębnych opracowań [8–10, 41]. Decyzję o próbie prowokacji podejrzany antybiotyk lub antybiotyk typowany jako bezpieczny lek zastępczy należy poprzedzić testami skórnymi. Testy skórne powinno się łączyć z oznaczeniami sIgE. Zalecaną techniką jest prowokacja kontrolowana pojedynczym podaniem placebo (SBPC). Stopniowe zwiększanie kolejnych dawek badanych preparatów PN oraz zachowanie odpowiednich odstępów czasu (30–60 minut) ograniczają ryzyko wystąpienia ciężkiej reakcji systemowej lub anafilaksji.

Punktem odniesienia dla dawki skumulowanej jest średnia dawka dobową badanego antybiotyku. Prowokacje należy prowadzić w szpitalu w warunkach umożliwiających natychmiastowe podjęcie resuscytacji [8, 10] (tab. 6).

### Dzieci i pacjenci wysokiego ryzyka

W przypadku dzieci obowiązują zasady rozpoznawania nadwrażliwości natychmiastowej na antybiotyki jak u osób dorosłych. Brak współpracy może uniemożliwić wykonanie testów skórnych u dzieci poniżej 6. roku życia. Ograniczenie to dotyczy także prób prowokacji. Podejrzanie alergii IgE-zależnej na PN i CF u dzieci często nie znajduje potwierdzenia w okresie późniejszym [8].

Czynnikami szczególnego ryzyka są przebyte epizody anafilaksji o ciężkim przebiegu, schorzenia układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, jak również niektóre przyjmowane leki. Zwłaszcza stosowanie  $\beta$ -adrenolityków utrudnia leczenie objawów anafilaksji adrenaliną. Podczas prowokacji u takich pacjentów należy odpowiednio zmniejszyć przynajmniej dwie pierwsze dawki badanego antybiotyku [8]. Alternatywą dla domięśniowej prowokacji BP jest doustna prowokacja fenoksymetylopenicyliną (V-cylina). Za prowokacją doustną przemawia zazwyczaj późniejsze pojawianie się objawów ewentualnej anafilaksji. Opisano przypadki nadwrażliwości natychmiastowej na V-cylinę u osób tolerujących inne PN i CF [42, 43].

### Algorytmy diagnostyczne

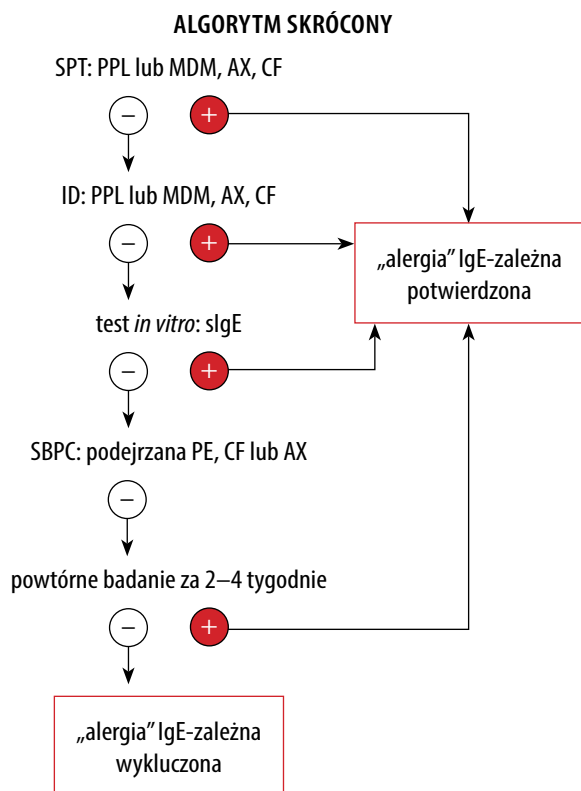
Pierwszym etapem postępowania jest rozpoznanie swoistej nadwrażliwości natychmiastowej na PN lub CF, po czym należy dążyć do wykrycia uczulenia IgE-zależnego na podejrzany antybiotyk (testy punktowe lub śródskórne z determinantami PN i podejrzaną CF oraz oznaczenia

**TABELA 6.** Dawkowanie i sposób podawania penicyliny BP, penicyliny V i amoksycyliny w próbach prowokacji [10]

Parametr	Antybiotyk		
	penicylina BP	penicylina V	amoksycylina
dawkowanie	10 <sup>3</sup> IU/ml	5 mg	5 mg
	10 <sup>4</sup> IU/ml	50 mg	50 mg
	10 <sup>5</sup> IU/ml	150 mg	100 mg
	5 × 10 <sup>5</sup> IU/ml	200 mg	150 mg
			200 mg
dawka łączna	6 × 10 <sup>6</sup> IU/ml	400 mg	500 mg
droga podania	domięśniowo	doustnie	doustnie
odstęp czasu	30–45 minut	30–45 minut	30–45 minut

mian sIgE). Gdy rozpoznanie swoistej nadwrażliwości jest wątpliwe, zaledwie możliwe lub niepotwierdzone oraz gdy nie ma przesłanek wskazujących na uczulenie IgE-zależne, pojawia się wskazanie do prób prowokacji. Ich celem jest wykluczenie lub potwierdzenie nadwrażliwości na: 1) wszystkie PN, 2) podejrzany antybiotyk lub 3) BL typowany jako antybiotyk zastępczy. Zaleca się dwa algorytmy postępowania. Pierwszy z nich, skrócony, służy wykluczeniu lub potwierdzeniu nadwrażliwości na BL podejrzewany o wywołanie reakcji. Realizowanie postępowania według algorytmu przedłużonego należy rozpocząć od prowokacji BP, której wynik wyklucza lub potwierdza nadwrażliwość na wszystkie PN. Jej wykluczenie otwiera drogę do prowokacji podejrzanej PN lub CF, jak również BL typowanymi jako antybiotyki zastępcze [8, 10].

Zaletą skróconego algorytmu jest możliwość wykluczenia lub potwierdzenia nadwrażliwości na podejrzaną PN lub CF w czasie 1 dnia. Po uzyskaniu wyniku ujemnego procedurę należy powtórzyć po 2–4 tygodniach, aby wykluczyć możliwość ponownego pojawienia się nadwrażliwości i reaktywacji uczulenia IgE-zależnego na badany antybiotyk. Wynik ujemny ostatecznie wyklucza IgE-zależną nadwrażliwość natychmiastową (ryc. 2).



**RYCINA 2.** Algorytm skrócony umożliwia wykluczenie lub potwierdzenie alergii IgE-zależnej na podejrzaną PN lub CF w czasie jednego dnia [8, 10]. Ze względu na ograniczone wartości SE, SP, PPV i NPV wykonanych testów diagnostycznych rozpoznanie „alergii” ma charakter domyślny

W przypadku realizowania algorytmu przedłużonego należy rozpocząć od testów punktowych lub też śródskórnych z BP, PPL, MDM, AX i oznaczeń sIgE. Po uzyskaniu wyników ujemnych powinno się przeprowadzić prowokację BP, która wyklucza lub uzasadnia domyślne rozpoznanie alergii IgE-zależnej na wszystkie PN. Wykluczenie nadwrażliwości na wszystkie PN otwiera drogę do wykluczenia lub potwierdzenia nadwrażliwości na podejrzaną PN lub CF (ryc. 3).

Zdarza się, że podejrzany antybiotyk jest BL o nieznanym nazwie. Należy wówczas przeprowadzić prowokację AX, która jest najczęściej stosowanym antybiotykiem tej grupy. Kolejnym badanym antybiotykiem może być PN, CF, karbapenem lub monobaktam typowany jako bezpieczny BL zastępczy [8, 10] (ryc. 4).

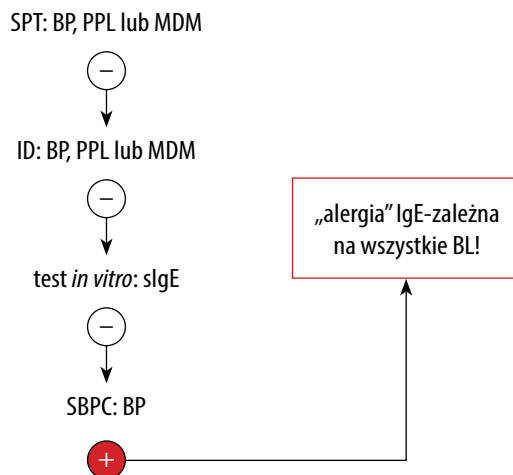
## POSTĘPOWANIE

### BEZPIECZNY BL ZASTĘPCZY DLA PACJENTA Z ALERGIĄ IGE-ZALEŻNĄ NA PN LUB CF

#### Monobaktamy i karbapenemy

Pacjenci z alergią IgE-zależną na PN i CF rzadko są uczuleni krzyżowo na monobaktamy i karbapenemy. Jednocześnie wiadomo, że wartości SE, SP, PPV i NPV wyników testów skórnych z tymi antybiotykami nie są znane. Należy je jednak wykonywać, traktując wynik prawdziwie dodatni jako przesłankę przemawiającą za możliwą nadwrażliwością na badany antybiotyk. Oznac-

#### ALGORYTM PRZEDŁUŻONY: REAKCJA NA BP



**RYCINA 3.** Algorytm przedłużony umożliwia wykluczenie lub potwierdzenie „alergii” IgE-zależnej na wszystkie PN. Pierwszym etapem postępowania są testy skórne z BP, PPL, MDM, oznaczenia sIgE oraz ewentualna prowokacja BP [8, 10]. Ze względu na ograniczone wartości SE, SP, PPV i NPV wykonanych testów diagnostycznych rozpoznanie „alergii” ma charakter domyślny

cza to, że badany karbapenem lub monobaktam nie powinien być traktowany jako bezpieczny antybiotyk zastępczy. Ujemny wynik testów skórnych wymaga potwierdzenia tolerancji typowanego antybiotyku próbą prowokacji [10].

### Penicyliny i cefalosporyny

#### Bezpieczna CF zastępcza dla pacjenta z alergią na PN

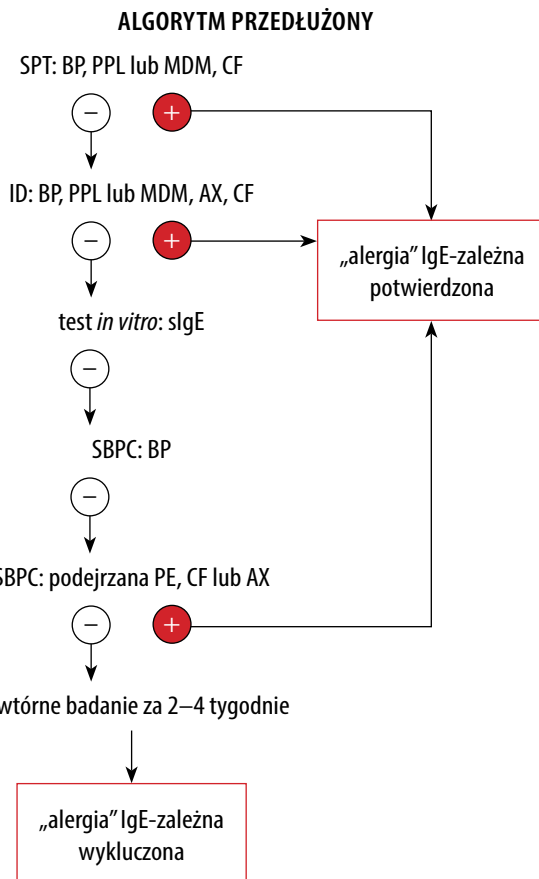
Pacjenci z alergią IgE-zależną na PN mogą być uczuleni krzyżowo na wszystkie PN lub wyłącznie na aminopenicyliny (AX i AM). Mogą też być uczuleni krzyżowo na niektóre CF. Dlatego większość lekarzy praktyków nie stosuje CF w związku z możliwością wywołania alergicznej reakcji krzyżowej. Obawy te sięgają lat 80. ubiegłego wieku, kiedy to opisywano liczne reakcje krzyżowe na CF pierwszej generacji czy też śladowe ilości PN obecne w ich preparatach. Obecnie przyjmuje się, że ryzyko wystąpienia reakcji krzyżowej u pacjenta z rozpoznaniem „alergii na PN” jest niewielkie. U pacjentów z rozpoznaniem niepotwierdzonymi i potwierdzonymi przez wyniki testów skórnych nie przekracza wartości odpowiednio 1% i 2%. Typując antybiotyk zastępczy, należy wykluczyć CF o identycznej lub podobnej strukturze łańcucha  $R_1$ . Wiadomo, że takie CF częściej wywołują reakcje krzyżowe u pacjentów z IgE-zależną nadwrażliwością natychmiastową na aminopenicyliny. Opisano pacjentów z alergią IgE-zależną na AM reagujących na cefaleksynę, cefaklor, cefradynę, cefaloglicynę i lorakarbef. Dotyczy to także pacjentów z alergią na AX, którzy zareagowali na cefadroksyl, cefprozyl i cefatryzynę [18, 19]. Wykluczenie CF o identycznych i podobnych elementach łańcucha  $R_1$  nie eliminuje ryzyka wywołania reakcji krzyżowej. Ryzyka takiej reakcji nie wyklucza też ujemny wynik testów skórnych. Dlatego tolerancję CF typowanej jako antybiotyk zastępczy należy potwierdzić ujemnym wynikiem próby prowokacji. Po 2–4 tygodniach procedurę trzeba powtórzyć (patrz algorytm przedłużony) [8, 10].

#### Pacjenci z alergią IgE-zależną na AX mogą reagować na cefadroksyl, cefprozyl i cefatryzynę.

#### Pacjenci z alergią IgE-zależną na AM mogą reagować na cefaleksynę, cefaklor, cefradynę, cefaloglicynę i lorakarbef.

#### Bezpieczna CF zastępcza dla pacjenta z alergią IgE-zależną na CF

U pacjentów, którzy wyjściowo uczulili się i przeżyli epizod IgE-zależnej nadwrażliwości natychmiastowej na CF, można wyróżnić trzy wzorce odpowiedzi skóry



**RYCINA 4.** Algorytm przedłużony. Ujemny wynik prowokacji BP wyklucza „alergie” IgE-zależną na wszystkie PN i otwiera drogę do prowokacji BL podejrzany o wywołanie reakcji lub typowymi jako bezpieczne [8, 10]. Ze względu na ograniczone wartości SE, SP, PPV i NPV wykonanych testów diagnostycznych rozpoznanie „alergii” ma charakter domyślny

na badane determinanty PN i badane CF. Odpowiadają one: 1) dodatnim wynikiem testów z badanymi CF i determinantami PN, 2) dodatnim wynikiem testów z badanymi CF i ujemnym wynikiem z determinantami PN, 3) dodatniemu wynikowi testów z pojedynczą CF.

Dodatnie wyniki testów skórnych dokumentują IgE-zależne uczulenia krzyżowe i mogące im odpowiadać reakcje. Znane są reakcje krzyżowe między ceftriaksonem, cefotaksymem i cefepimem, które mają identyczne fragmenty łańcucha  $R_1$ . Pacjenci z alergią IgE-zależną na wymienione CF mogą też reagować krzyżowo na cefuroksym i ceftazydim posiadające fragmenty o podobnej strukturze. Niezależnie od tego opisano reakcje krzyżowe na CF o odmiennej strukturze [10].

Pacjenci z alergią na CF tolerują zazwyczaj AM, AX lub też inne PN o odmiennych strukturach bocznych łańcuchów. Przy typowaniu zastępczej CF lub zastępczej PN należy wykluczyć BL o identycznych lub podobnych strukturach łańcuchów.

Odwołując się do dużych wartości SE, SP i NPV testów skórnych z PN i CF, można wykluczyć uczulenie IgE-zależne i nadwrażliwość na typowany antybiotyk. Niezależnie od tego tolerancję CF lub PN typowanej jako antybiotyk zastępczy powinno się potwierdzić ujemnym wynikiem próby prowokacji. Po 2–4 tygodniach procedurę należy powtórzyć (patrz algorytm przedłużony) [8, 10].

**Przy rozpoznawaniu alergii IgE-zależnej na CF warto pamiętać, że ceftriakson, cefotaksym, cefepim, cefuroksym i ceftazydym mają identyczne lub podobne fragmenty łańcucha R<sub>1</sub>.**

#### INDUKOWANIE TOLERANCJI NA ANTYBIOTYKI (DESENSYTYZACJA)

W wytycznych amerykańskich dużą uwagę przywiązuje się do indukowania swoistej tolerancji poprzez stopniowe zwiększanie dawki antybiotyku lub innego leku wywołującego reakcje nadwrażliwości. Wskazaniem ma być brak możliwości zastosowania bezpiecznego leku zastępczego. Podkreśla się, że mechanizmy takiej tolerancji są nieznane, przez co indukowania tolerancji nie należy mylić z indukowaniem swoistej immunotolerancji za pomocą szczepionek alergenowych. Proponowane są także różne protokoły stopniowania dawek [7]. Indukowania tolerancji nie należy mylić również ze stopniowaniem dawki (*graded challenge*), które ma zwiększyć bezpieczeństwo próby prowokacji podejrzanym antybiotykiem. Autorzy współczesnego przeglądu piśmiennictwa zaznaczają, że podawanie pacjentowi stopniowo zwiększanych 4 lub 5 dawek CF może indukować opisany wyżej mechanizm tolerancji [18]. Ze względu na nietrwałość tego efektu warto o tym pamiętać, wykluczając nadwrażliwość na PN lub CF czy też potwierdzając tolerancję BL typowanych jako bezpieczne antybiotyki zastępcze.

Autorzy europejscy podkreślają, że procedura indukowania tolerancji leków wywołujących reakcje natychmiastowe jest niebezpieczna, przez co wymaga szczególnie starannej oceny spodziewanych zagrożeń i korzyści. Brak kontrolowanych badań klinicznych uniemożliwia metaanalizę publikowanych doniesień. Udokumentowane klinicznie są wyniki indukowania tolerancji na antybiotyki i inne leki wywołujące reakcje natychmiastowe. Dlatego wskazaniem do indukowania tolerancji jest nadwrażliwość na lek, którego nie można zastąpić (np. penicylina u ciężarnej chorej na kiłę lub preparat soli platyny u kobiety z rakiem jajnika). Wskazaniem jest też nadwrażliwość na lek, który ze względu na skuteczność jest trudny do zastąpienia (np. antybiotyk w terapii gruźlicy, BL u chorego na mukowiscydozę czy też

sulfametoksazol z trimetoprimem w leczeniu pneumocystozowego zapalenia płuc u pacjentów zakażonych wirusem HIV) [44].

Znacznie więcej kontrowersji wiąże się z próbami indukowania tolerancji na leki wywołujące reakcje nadwrażliwości opóźnionej, w tym ciężkie, takie jak SJS, TEN, DRESS, cytopenie, zapalenie płuc, wątroby i nerek. W związku z brakiem potwierdzonych doniesień klinicznych stanowisko EAACI w tej sprawie jest bardziej rygorystyczne. Wskazania są ograniczone do przypadków osutek plamisto-grudkowych i rumienia trwałego [45].

#### KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Thong BYH, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 684-700.
2. Ustawa z dnia 27.09.2013 r. o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw. *Dziennik Ustaw RP* z dnia 25.10.2013 r. poz. 1245.
3. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-9.
4. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, 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* 2003; 113: 832-6.
5. Demoly P, Kropf R, Bircher A, et al. Drug hypersensitivity questionnaire. *Allergy* 1999; 54: 999-1003.
6. Bousquet PJ, Romano A, Aberer W, et al. Position paper. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GA<sup>2</sup>LEN platform. The Galenda project. *Allergy* 2000; 64: 194-203.
7. Solensky R, Khan DA, Bernstein IL, et al. Drug allergy: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 259-73.
8. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Position paper. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961-72.
9. Romano A, Blanca M, Torres MJ. Diagnosis of non-immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59: 1153-60.
10. Blanca M, Romano A, Torres ML, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64: 183-93.
11. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 356: 579-87.
12. Bousquet PJ, Kvedarienne V, Co-Minh HB, et al. Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to beta-lactams. *Allergy* 2007; 62: 872-6.
13. Robinson JL, Hameed T, Carr S. Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 26-31.

14. Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, et al. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *B J Dermatol* 2002; 147: 1166-70.
15. Kurek M, Grycmacher-Lapko V. Alergia na antybiotyki. Bezpieczna antybiotykoterapia u osób z potwierdzoną i niepotwierdzoną alergią na antybiotyki beta-laktamowe. *Alergia Astma Immunol* 2006; 11: 175-87.
16. Gerber BO, Pichler WJ. The p-i concept: evidence and implications. In: *Drug Hypersensitivity*. Pichler WJ (ed.). Karger, Basel 2007; 66-83.
17. Baldo BA. Penicillins and cephalosporins as allergens – structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 744-9.
18. Dickson SD, Salazar K. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clin Rev Allerg Immunol* 2013; 45: 131-42.
19. Solensky R, Banerji A, Bloomberg GR, et al. Cephalosporin administration to patients with a history of penicillin allergy. Adverse Reactions to Drugs, Biologicals and Latex Committee. Work group report May, 2009: AAAAI: www.aaaai.org.
20. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 994-9.
21. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57 (3 Suppl): 13S-17S.
22. 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.
23. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 790-6.
24. Goldberg A, Confino-Cohen R. Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 37-43.
25. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy* 2014; 69: 806-9.
26. Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, et al. Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins. *Allergy* 2009; 64: 249-53.
27. Bonadonna P, Schiappoli M, Senna G, et al. Delayed selective reaction to clavulanic acid: a case report. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 302-4.
28. Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, et al. Guideline. Allergological approach to drug hypersensitivity reactions. *JDDG* 2008; www.blackwell-synergy.com/loi/ddg
29. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Position Paper. *Allergy* 2013; 68: 702-12.
30. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1166-9.
31. Torres MJ, Sánchez-Sabaté E, Álvarez J, et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy* 2004; 59: 219-24.
32. Bomaritto L, Zisa G, Delrosso G, et al. A case of acute generalized exanthematous pustulosis due to amoxicillin-clavulanate with multiple positivity to beta-lactam patch testing. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013; 45: 178-80.
33. Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez B, et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 822-8.
34. Bursztejn AC, Rat AC, Tréchet P, et al. Results of skin testing to assess drug-induced allergy. *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137: 688-94.
35. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System® RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001; 56: 862-70.
36. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Diagnosis of immediate-type beta-lactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production: a multicenter study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 91-109.
37. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 175-81.
38. Luqué I, Leyva L, José M, et al. In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001; 56: 611-8.
39. Rodriguez-Pena R, Lopez S, Mayorga C, et al. Potential involvement of dendritic cells in delayed-type hypersensitivity reactions to beta-lactams. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 949-56.
40. Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, et al. Controlled administration of penicillin to patients with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 270-6.
41. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Position paper. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-63.
42. Blanca M, Carmona MJ, Moreno F, et al. Selective immediate allergic response to penicillin V. *Allergy* 1996; 51: 961-3.
43. Sánchez-Morillas L, Rojas-Pérez-Ezquerro P, González-Mendiola R, et al. Selective sensitization to penicillin V with tolerance to other betalactams. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2014; 8: 74-6.
44. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 2010; 65: 1357-66.
45. Scherer K, Brockow K, Aberer W, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013; 68: 844-52.