

Antibiotická léčba pacientů s hypersenzitivitou na penicilín a β -laktámové antibiotiká

Martin Sučík, Róbert Rosolanka, Dušan Krkoška, Katarína Šimeková

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Martin

Domnelá či potvrdená hypersenzitivita na penicilíny je častým problémom klinickej praxe. Poznatky o podstate skríženej reaktivity imunitného systému na β -laktámové antibiotiká sa v priebehu rokov značne rozšírili. Pôvodný predpoklad vysokej miery skríženej reaktivity medzi hlavnými skupinami β -laktámových antibiotík vychádzal z prítomnosti spoločného β -laktámového kruhu v ich molekule. Závěry recentných klinických pozorovaní a štúdií však naznačujú, že dominantnú úlohu pri vzniku skříženej reaktivity medzi β -laktámovými antibiotikami zohráva zhoda či podoba bočných reťazcov naviazaných na β -laktámový kruh. Znalosť základných štrukturálnych vlastností β -laktámov tak môže prispieť k odstráneniu častých a v mnohých prípadoch aj neopodstatnených obáv z aplikácie väčšiny dostupných cefalosporínov pacientom s anamnézou hypersenzitivity na penicilíny. Článok sumarizuje aktuálne poznatky o rizikách skříženej reaktivity medzi jednotlivými skupinami β -laktámových antibiotík. Zároveň sprostredkúva odporúčania manažmentu pacientov s anamnézou hypersenzitivity na penicilín, ktoré vychádzajú z aktuálnej odbornej literatúry.

Kľúčové slová: alergia, β -laktámové antibiotiká, bočné reťazce, hypersenzitivita, penicilín, skřížená reaktivita.

Antibiotic treatment of patients hypersensitive to penicillin and β -lactam antibiotics

Presumed or confirmed hypersensitivity to penicillins is a common problem in clinical practice. Knowledge about the nature of cross-reactivity of the immune system to various β -lactam antibiotics has increased considerably over the years. The original notion of a high degree of cross-reactivity between the major groups of β -lactam antibiotics was based on the presence of a common β -lactam ring in their molecule. However, the conclusions of recent clinical observations and studies suggest that the match or similarity of the side chains bound to the β -lactam ring plays a dominant role in the development of cross-reactivity between β -lactam antibiotics. Therefore, knowledge of the basic structural properties of β -lactams may help to eliminate the frequent and, in many cases, groundless concerns about the use of most available cephalosporins in patients with a history of hypersensitivity to penicillins. This article summarizes the current knowledge of the risks of cross-reactivity between different groups of β -lactam antibiotics. It also conveys recommendations for the management of patients with a history of penicillin hypersensitivity based on the current literature.

Key words: allergy, β -lactam antibiotics, side chains, hypersensitivity, penicillin, cross-reactivity.

Alergia na penicilín ako nepriaznivý prognostický faktor

Objav penicilínu bol jedným z najvýznamnejších míľnikov modernej medicíny. Od momentu, keď Sir Alexander Fleming spozoroval, že v plesňami kontaminovanej Petriho miske došlo k usmrteniu kolónií stafylokokov, uplynulo už viac ako 90 rokov (1). β -laktámy (β Ls), ku ktorým sa

penicilín radí, dodnes reprezentujú najpoužívanejšiu skupinu antibiotík (ATBs) (2, 3). Vďaka početným zástupcom sú β Ls dostatočne univerzálne na liečbu širokého spektra infekcií. Využívajú sa v ambulantnej terapii menej závažných infekcií, ale aj u hospitalizovaných pacientov pri život ohrozujúcich infekciách prebiehajúcich pod obrazom sepsy (2). Podľa výročnej správy Európskeho centra pre prevenciu a kontrolu chorôb

MUDr. Martin Sučík

Klinika infektológie a cestovnej medicíny Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova LF Univerzity Komenského
martinsucik@gmail.com

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(2):E24-E31

Článek přijat redakcí: 22. 11. 2023

Článek přijat po recenzích: 19. 2. 2024

(European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) z roku 2022 boli v komunitných podmienkach penicilíny najčastejšie používané ATBs až v 27 krajinách. Jedinú výnimku predstavovalo Slovensko, kde boli komunitné infekcie liečené najčastejšie makrolidovými a linkozamidovými ATBs. Súhrnne ako skupina však β LS aj na Slovensku predstavovali najčastejšie používané ATBs v rámci komunity (4). Suspektná alergia na penicilín predstavuje bežný problém klinickej praxe, ktorý vedie k preskripcii alternatívnych ATBs. Dochádza tak k častejšiemu použitiu nákladných rezervných širokospektrálnych ATBs, ktorých aplikácia je spojená so závažnejšími nežiaducimi účinkami (NÚ) a rizikom selekcie rezistentných kmeňov (3, 5). U pacientov s alergiou na penicilín a β LS dochádza k zvýšeniu rizika suboptimálnej liečby a v krajných prípadoch až k jej úplnému zlyhaniu. Častejšie používanie ATBs neprisluchajúcich k β LS je pri hlásenej alergii na penicilín asociované s horšou prognózou, zvýšením rizika prolongovanej terapie a predĺžením hospitalizácie. Spája sa s častejším pobytom pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti a vyšším rizikom rehospitalizácie (5, 6). V retrospektívnej kohortovej štúdii u 51 582 hospitalizovaných pacientov s alergiou na penicilín bol v porovnaní s kontrolnou skupinou zaznamenaný častejší rozvoj klostrídiovej kolitídy (CDI) a infekcií spôsobených rezistentnými grampozitívnymi baktériami ako meticilín-rezistentný *Staphylococcus aureus* (MRSA) a vankomycín-rezistentné enterokoky (VRE). V porovnaní s kontrolnou skupinou boli pacienti s „alergiou“ na penicilín liečení signifikantne častejšie non- β -laktámovými ATBs ako fluorochinolóny, klindamycín a vankomycín (7). Štúdia prípadov realizovaná počas 2 rokov v neurologických zariadeniach dlhodobej starostlivosti vo Francúzsku identifikovala liečbu fluorochinolónmi ako rizikový faktor MRSA kolonizácie v nosovej dutine (8). Podľa výsledkov meta-analýzy bolo použitie fluorochinolónov v súbore 24 230 pacientov asociované s 3-násobne vyšším rizikom vzniku kolonizácie či infekcie MRSA. V tomto ohľade boli fluorochinolóny najrizikovejšie ATBs (9). Autori retrospektívnej štúdie v súbore 8 385 pacientov, ktorí podstúpili chirurgický výkon, zaznamenali u pacientov s hlásenou alergiou na penicilín (922 pacientov, t. j. 11 % súboru) až 50 % zvýšenie rizika rozvoja infekcie v mieste operačného výkonu. Anamnéza alergie na penicilín bola asociovaná aj s 23 % nárastom rizika rozvoja CDI, 14 % nárastom rizika kolonizácie/infekcie MRSA a 30 % nárastom rizika kolonizácie/infekcie VRE (10). Dlhší čas hospitalizácie, vyššie riziko nozokomiálnych nákaz a infekcií spôsobených rezistentnými kmeňmi baktérií negatívne vplyvajú na zdravotný stav a prognózu pacientov s anamnézou alergie na penicilín. Uvedené faktory zároveň predstavujú nezanedbateľnú prídavnú ekonomickú záťaž pre zdravotný systém, ktorú so sebou diagnóza hypersenzitivity na penicilín prináša (3, 5, 6).

Alergia na penicilín je veľmi častá... misdiagnóza

S údajom o alergii na penicilín sa možno stretnúť až u 10 % populácie (5, 11). V USA ide dokonca o vôbec najčastejšiu hlásenú liekovú alergiu s prevalenciou atakujúcou 16 % (6). Až do 20 % hospitalizovaných je klasifikovaných ako pacienti alergickí na β LS (5). Predpokladá sa, že > 90 % ľudí s domnelou alergiou na penicilín však skutočnú alergiu nemá (6, 11, 12). Za alergiu bývajú mnohokrát nesprávne považované aj bež-

né NÚ, ako bolesť hlavy či gastrointestinálne (GIT) ťažkosti charakteru abdominálneho diskomfortu, či hnačky (12). Hnačky často sprevádzajú antibiotickú liečbu a vysvetľujú sa predovšetkým narušením fyziologickej črevnej mikrobioty. Hoci hnačka môže potenciálne predstavovať aj prejav hypersenzitívnej reakcie, v prípade, že sa pri podávaní antibiotika (ATB) vyskytne izolovane bez ďalších symptómov hypersenzitivity či anafylaxie, nie je odporúčané interpretovať ju primárne ako alergickú reakciu na aplikované ATB (5, 6). Falošný údaj o alergickej reakcii môže byť podmienený aj zámenou za kožné prejavy detských exantémových infekcií, ako piata či šiesta choroba. V ich iniciálnom štádiu bývajú obvykle prítomné len nešpecifické systémové prejavy. Ľahko tak hrozí zámena infekčného exantému za alergickú reakciu, najmä v prípade, ak lekár predpíše ATB v období pred vznikom kožných prejavov infekcie. K rozvoju vyrážky počas antibiotickej liečby dochádza u > 10 % detí. Mnohým z nich je stanovená alergia na ATB, ktoré užívali, a to bez ďalšieho alergologického vyšetrenia. U detí s podozrením na okamžitú hypersenzitívnu reakciu na penicilínové ATBs je prítomná alergia pri testovaní potvrdená u < 10 % (13, 14). Obávané anafylaktické reakcie na penicilín sú raritné, ich incidencia je len 0,02 – 0,04 % (11). V súvislosti s užívaním cefalosporínov sa s hlásením o alergických reakciách možno stretnúť približne u 1 – 3 % pacientov (15). Karbapenémy sú obvykle dobre tolerované. Pruritus, urtikária či exantém v postmarketingových štúdiách imipenému, meropenému, ertapenému a doripenému boli zaznamenané v incidencii 0,3 – 3,7 % (16).

Charakteristika hypersenzitívnych reakcií

Hypersenzitívne reakcie na lieky sú NÚ, ktoré klinicky pripomínajú alergiu. Podľa klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie (World Health Organization) patria hypersenzitívne reakcie na lieky medzi nežiaduce reakcie na lieky typu B. Tieto reakcie sú nepredvídateľné a nezávislé od dávky, objavujú sa aj pri použití terapeutickú dávku. Reakcie na lieky typu A sú predvídateľné, závislé od dávky, zahŕňajú aj predávkovania. Alergie na lieky sú hypersenzitívne reakcie rozvíjajúce sa na podklade imunologických mechanizmov (účasť špecifických protilátok či T-lymfocytov). Pri suspektnéj alergickej reakcii na liek by mal byť preferenčne používaný termín hypersenzitívna lieková reakcia, pretože skutočná alergia na lieky môže byť len na základe klinickej manifestácie ťažko odlíšiteľná od nealergických hypersenzitívnych reakcií na lieky (17). Včasné hypersenzitívne reakcie sa obvykle prejavujú v priebehu 1 hodiny, maximálne do 6 hodín od podania ATB. Sú mediované špecifickými imunoglobulínmi skupiny E (IgE) (12). Spektrum klinických prejavov pri tomto type hypersenzitivity je veľmi rozmanité, manifestovať sa môžu na úrovni rôznych orgánov a orgánových systémov nasledujúcimi prejavmi:

- kožné – svrbenie, akútna urtikária, angioedémy, generalizovaný erytém,
- respiračné – nazálna kongescia, rinorrhea, kýchanie, kašeľ, laryngospazmus, bronchospazmus,
- GIT – nauzea, vracanie, hnačka, bolesti brucha,
- kardiovaskulárne – tachykardia, hypotenzia (18).

Závažnou formou včasnej formy hypersenzitivity na β LS je anafylaxia. Ide o život ohrozujúcu reakciu spojenú s náhlým rozvojom prejavov

postihnúť rôznych orgánových systémov. Najviac obávanou formou anafylaxie je anafylaktický šok, ktorý charakterizuje pokles krvného tlaku s rozvojom obehového kolapsu (19). Podľa správy Allergy-Vigilance® Network Európskeho registra bolo až 42,6 % prípadov závažnej anafylaxie vyvolanej liekmi v období 2002 – 2010 spojených s užívaním β LS (20). Oneskorené hypersenzitívne reakcie sa môžu rozvinúť kedykoľvek od 6 hodín do 8 týždňov od poslednej expozície β LS. Mediované sú T-lymfocyty alebo non-IgE protilátkami (12). Penicilíny vedú k rozvoju hypersenzitívnych reakcií mediovaných T-lymfocyty najčastejšie zo všetkých ATBs. K najviac pozorovaným oneskoreným reakciám pri užívaní β LS patria benígne makulopapulárne a morbilliformné exantémy (21). Zriedkavé, ale klinicky významné sú závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions – SCAR), medzi ktoré patria:

- akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP),
- Stevens-Johnsonov syndróm (SJS),
- toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (18).

Kombinácia kožných reakcií, hematologických odchýlok a orgánového postihnutia (dominantne obličiek a pečene) charakterizuje DRESS syndróm (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Podľa prehľadu literatúry predstavovali β LS 2. najčastejšiu skupinu liečiv vykazujúcu pozitívnu patch testov u pacientov s diagnostikovaným DRESS, hneď po antikonvulzívach. Treba však zdôrazniť, že alopurinol a sulfasalazín, ktoré sú často príčinou DRESS, nevykazujú pozitívne výsledky pri použití patch testov. Amoxicilín bol identifikovaný ako β L, ktorého užívanie viedlo k rozvoju DRESS najčastejšie (22). Spektrum možných klinických prejavov a nozologických jednotiek vznikajúcich v dôsledku hypersenzitívnych reakcií na β LS je rozsiahly. Závažnosťou varujú od miernych, ktoré mnohokrát nevyžadujú terapeutickú intervenciu, až po život ohrozujúce stavy s nutnosťou komplexnej a intenzívnej zdravotnej starostlivosti. Ich závažnosť by mala byť zohľadnená pri rozhodovaní o potenciálnej možnosti opätovnej aplikácie β LS pacientom s anamnézou hypersenzitivity na túto skupinu ATBs (6).

Skrížená reaktivita a štrukturálne vlastnosti β -laktámových antibiotík

β LS možno klasifikovať do 4 základných skupín:

- penicilíny,
- cefalosporíny,
- karbapenémy,
- monobaktámy.

Všetky skupiny charakterizuje prítomnosť 4-členného β -laktámového kruhu (β LK). Ten je vo väčšine prípadov pripojený k ďalším kruhovým formáciám, výnimkou sú len monobaktámy, ktorých molekuly obsahujú samostatný β LK. K senzibilizácii pacientov môžu viesť spoločný β LK, 5-členný thiazolidinový kruh (súčasť penicilínov), 6-členný dihydrothiazínový kruh (súčasť cefalosporínov) aj postranné reťazce (18). 5-členný kruh v molekulách karbapenémov sa od thiazolidinového kruhu penicilínov líši substitúciou síry za uhlík v mieste C-1 a prítomnosťou dvojitej väzby (16). Miera, akou sa spoločný β LK podieľa na klinicky významných alergických reakciách, doteraz nie je jednoznačne objasnená. Bočné

reťazce zodpovedajú za odlišné vlastnosti β LS a významne napomáhajú rozpoznaniu ich molekúl imunitným systémom. Sú štrukturálnou časťou β LS, ktorej sa najčastejšie pripisuje vplyv na skríženú reaktivitu (15, 18). Zhoda či v niektorých prípadoch len podobnosť postranných reťazcov predstavuje riziko pre vznik skríženej reaktivity aj medzi odlišnými skupinami β LS (6, 15, 18). Skrížená reaktivita je interakcia antigénu s protilátkou, ktorá pôvodne vznikla v reakcii na iný antigén, a to v dôsledku identických či podobných antigénových determinant (23). Miera rizika skríženej reaktivity sa medzi jednotlivými ATBs výrazne líši a údaje o jej frekvencii sa v odbornej literatúre rozchádzajú aj v závislosti od obdobia, v ktorom boli publikované. Inicialne bola napr. medzi penicilínmi a cefalosporínmi udávaná až 10 % miera skríženej reaktivity. Tento údaj vychádzal zo štúdií realizovaných v 60. a 70. rokoch minulého storočia a k jeho skresleniu zrejme výrazne prispeli prvogeneračné cefalosporíny, ktoré s penicilínmi často zdieľajú štrukturálne podobné bočné reťazce. K skresleniu mohli prispieť aj vtedajšie výrobné procesy. Cefalosporíny totiž bývali, rovnako ako penicilíny, produkované prostredníctvom *Penicillium* spp., čo prinášalo riziko „kontaminácie“ stopovými zvyškami benzylpenicilínu. Cefalosporíny nasledujúcich generácií boli produkované synteticky s modifikáciou R-1 a R-2 bočných reťazcov. Riziko skríženej reaktivity penicilínov s cefuroxímom, cefalosporínom 2. generácie, je tak relatívne nízke. Opatrnosť je naopak nutná v prípade cefprozilu, ktorý zdieľa R-1 reťazec s amoxicilínom a vykazuje podobnosť s penicilínmi G a V, ampicilínom či piperacilínom. V prípade cefalosporínov 3. a 4. generácie je riziko skríženej reaktivity s penicilínmi pravdepodobne < 1 % (15, 18, 23). Napriek tomu sa v praxi lekári často používajú cefalosporínov pri hypersenzitivite na penicilín neopodstatnene obávajú (6). Meta-analýza 21 observačných štúdií, ktoré skúmali mieru skríženej reaktivity cefalosporínov u celkovo 1 269 pacientov hypersenzitívnych na penicilín, preukázala, že riziko skríženej reaktivity varíruje v závislosti od podobnosti R-1 bočných reťazcov. Najvyššiu mieru skríženej reaktivity (16,45 %) dosahovali aminocefalosporíny cefalexín, cefadroxil, cefprozil, cefaklor s identickým bočným reťazcom ako aminopenicilíny. Naopak nízke riziko skríženej reaktivity (< 2,11 %) preukázali cefazolin, cefuroxím, cefixím, cefotaxím, ceftriaxón, ceftazidím, cefpodoxím, ceftibutén a cefepím (24). V prospektívnej štúdii u 214 pacientov s kožnými testami verifikovanou non-IgE hypersenzitívnou reaktivitou na penicilíny nebol zaznamenaný ani jeden prípad skríženej reakcie na cefuroxím a ceftriaxón, u 40 z nich však zaznamenali skríženú reakciu minimálne na 1 aminocefalosporín (cefalexín, cefaklor, cefadroxil) (21). Porovnanie bočných R-1 reťazcov medzi penicilínmi a cefalosporínmi sprostredkúva tabuľka č. 1.

Cefalosporíny sú početnou skupinou β LS. Hypersenzitivita na cefalosporín nemusí automaticky znamenať hypersenzitivitu na cefalosporín inej a dokonca ani totožnej generácie, ak sa ich bočné reťazce navzájom líšia. Skríženú reaktivitu medzi cefalosporínmi podmieňujú predovšetkým R-1 bočné reťazce. Pri biotransformácii totiž dochádza k strate R-2 bočného reťazca v dôsledku prerušenia väzby s dihydrothiazínovým kruhom. R-1 reťazec však ostáva intaktný. V súbore 102 pacientov s Ig-E mediovanou hypersenzitivitou na cefalosporínové ATBs 101 pacientov tolerovalo ceftibutén, 96 cefazolin, 82 cefaklor, 22 cefuroxím-axetil a ceftriaxón. Výsledky naznačujú, že alergia na určitý cefalosporín nie je automaticky fixne viazaná na všetky ostatné cefalosporíny. U pacientov

Tab. 1 Porovnanie bočných R-1 reťazcov medzi penicilínmi a cefalosporínmi, ktoré sú aktuálne dostupné na slovenskom trhu – upravené podľa (6, 15, 20, 30)

generácia	penicilíny	penicilín G	penicilín V	ampicilín	amoxicilín	piperacilín	flukloxacilín
	cefalosporíny						
1.	cefadroxil	podobné	podobné	podobné	zhodné	podobné	odlišné
	cefalexín	podobné	podobné	zhodné	podobné	podobné	odlišné
	cefazolín	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
2.	cefprozil	podobné	podobné	podobné	zhodné	podobné	odlišné
	cefuroxím	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
3.	cefixím	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
	cefoperazón	podobné	podobné	podobné	podobné	podobné	odlišné
	cefotaxím	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
	ceftazidím	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
	ceftizoxím	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
	ceftriaxón	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
4.	cefepím	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
5.	ceftarolín-fosamil	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
	ceftolozán	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné

riziko skríženej reaktivity je v prípade odlišnosti bočných reťazcov vo všeobecnosti nízke

Tab. 2. Porovnanie bočných reťazcov cefalosporínov aktuálne dostupných na slovenskom trhu – upravené podľa (20, 30)

generácia	generácia	1.			2.		3.						4.	5.	
		cefadroxil	cefalexín	cefazolín	cefprozil	cefuroxím	cefixím	cefoperazón	cefotaxím	ceftazidím	ceftizoxím	ceftriaxón	cefepím	ceftarolín-f.	ceftolozán
1.	cefadroxil		p	O	Z	O	O	P	O	O	O	O	O	O	O
	cefalexín	p		O	p	O	O	p	O	O	O	O	O	O	O
	cefazolín	O	O		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
2.	cefprozil	Z	p	O		O	O	P	O	O	O	O	O	O	O
	cefuroxím	O	O	O	O		p	O	P	O	P	P	P	p	O
3.	cefixím	O	O	O	O	p		O	P	P	P	P	P	p	p
	cefoperazón	P	p	O	P	O	O		O	O	O	O	O	O	O
	cefotaxím	O	O	O	O	P	P	O		P	Z	Z	Z	p	p
	ceftazidím	O	O	O	O	O	P	O	P		P	P	P	p	P
	ceftizoxím	O	O	O	O	P	P	O	Z	P		Z	Z	P	p
	ceftriaxón	O	O	O	O	P	P	O	Z	P	Z		Z	p	p
4.	cefepím	O	O	O	O	P	P	O	Z	P	Z	Z		p	p
5.	ceftarolín-f.	O	O	O	O	p	p	O	p	p	P	p	p		P
	ceftolozán	O	O	O	O	O	p	O	p	P	p	p	p	P	

O = odlišné R-1 reťazce, P = zhoda v niektorej časti kruhu alebo rozvetveného reťazca v R-1 bočnom reťazci, p = štruktúrna podobnosť R-1 bočného reťazca ako celku či niektorej jeho časti, Z = zhodné R-1 reťazce

s anamnézou alergickej reakcie na cefalosporín tak možno na základe negatívnych výsledkov kožných testov na ostatné cefalosporíny zvážiť aplikáciu cefalosporínov s odlišnými bočnými reťazcami (15, 25). Porovnanie štruktúry R-1 bočných reťazcov medzi jednotlivými cefalosporínmi je zosumarizované v tabuľke č. 2.

Staršie dáta signalizovali vysoký potenciál skríženej reaktivity medzi penicilínmi a karbapenémami, aktuálne zdroje však naznačujú omnoho menšiu mieru vzájomnej skríženej reaktivity (16). Meta-analýza u alergikov na penicilíny pri aplikácii imipenému a meropenému stanovila riziko skríženej reaktivity < 1 %. V 3 štúdiách s účasťou 379 pacientov alergických na penicilín nebol pri použití ertapenému zaznamenaný jediný prípad skríženej reaktivity (24). Nízky potenciál skríženej reaktivity s karbapenémami bol potvrdený aj v štúdií so vzorkou 212 pacientov, ktorí mali kožnými testami verifikovanú skorú IgE-mediovanú hypersenzitivitu na penicilíny. Kožné testy na imipeném, meropeném

a ertapeném boli u všetkých participantov negatívne (26). Odborná literatúra aktuálne poskytuje limitované údaje o skríženej reaktivite medzi cefalosporínmi a karbapenémami. V prospektívnej štúdii bol u 98 pacientov s verifikovanou Ig-E mediovanou hypersenzitivitou na cefalosporíny pozitívny výsledok kožných testov na karbapenémy (imipeném, meropeném) zaznamenaný len u jedného subjektu (27). Miera skríženej reaktivity medzi jednotlivými karbapenémami dosiaľ nebola v štúdiách stanovená. Odborná literatúra zahŕňa kazuistiky opisujúce toleranciu meropenému po predchádzajúcej hypersenzitívnej reakcii na imipeném, respektíve toleranciu ertapenému pacientom, u ktorého sa počas liečby meropenémom rozvinul anafylaktický šok (16). Riziko skríženej reaktivity medzi aztreonámom a väčšinou ostatných βLs je s ohľadom na unikátnu štruktúru monobaktámov nízke. U 214 subjektov s potvrdenou oneskorenou non-IgE hypersenzitivitou na penicilíny nebola v prospektívnej štúdii zaznamenaná skrížená reakcia

na aztreonám (21). Zvýšený potenciál skřížené reaktivity je však nutné při použití aztreonámu předpokládat u pacientů hypersenzitivních na ceftazidim nebo cefiderokol, které mají totožný R-1 řetězec (15, 28).

Optimální manažment pacientů so suspektnou alergiou na β-laktámy začína anamnézou

Dôkladná anamnéza zabezpečuje nielen stanovenie predbežnej diagnózy, ale aj mieru rizika vzniku potenciálnych hypersenzitívnych reakcií pri opätovnom použití suspektného βL. V niektorých prípadoch možno už na základe anamnézy vylúčiť hypersenzitivitu na βL, samozrejme s určitou mierou akceptovateľného rizika. 100 % istotu nikdy dosiahnuť nemožno, aplikácia liečiv je vždy spojená s určitým rizikom novovzniknutej senzibilizácie. S prihliadnutím na vysokú incidenciu udávaných alergií na penicilín nie je v podmienkach klinickej praxe možné, aby každý prípad individuálne posudzoval alergológ. Pri akútne prebiehajúcej infekcii v dôsledku časovej tiesne alergologické testovanie mnohokrát reálne ani nie je možné. V takýchto prípadoch je nutné stratifikovať riziko vzniku závažnej alergickej reakcie a na základe toho eventuálne pristúpiť k použitiu alternatívneho ATB. Snaha o minimalizáciu nepriaznivého vplyvu nesprávne udávaných alergií na penicilín viedla k iniciatívam uľahčujúcim „de-labelling“. Tento termín možno z angličtiny voľne preložiť ako odznačenie či destigmatizáciu diagnózy alergie na penicilín, ktorá (neoprávnené) sprevádza mnoho ľudí od útleho detstva prakticky po celý život (5). Príkladom postupu, ktorý v podmienkach klinickej praxe umožňuje stratifikáciu rizika alergie na penicilíny a následný de-labelling nízkorizikových prípadov, je skórovací systém PEN-FAST. Je výsledkom prospektívnej kohortovej štúdie s 622 pacientmi, ktorí mali testovanú alergiu na penicilín. Externá validácia bola zabezpečená v kohortách s 945 pacientmi s otestovanou alergiou na penicilín. PEN-FAST vykázal vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu (96,3 %) pri identifikácii nízkorizikových prípadov alergie na penicilín, a to len na základe anamnézy. Názov systému je akronym odvodený od úvodných anglických slov jeho jednotlivých komponent, ktoré pacient postupne vyplní. PEN-FAST spoločne s interpretáciou výsledného skóre zobrazuje tabuľka č. 3 (29).

Odporúčaný postup Holandskej skupiny pre antibiotickú politiku (Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid – SWAB), ktorý bol recentne publikovaný v *Clinical Microbiology and Infection*, oficiálnom periodiku Európskej spoločnosti klinickej mikrobiológie a infekčného lekárstva (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases –

ESCMID), dôrazne odporúča priamy de-labelling alergie bez nutnosti ďalšieho alergického testovania v nasledujúcich prípadoch:

- suspektné ATB bolo aplikované po udávanej reakcii bez toho, aby nastal rozvoj hypersenzitívnej reakcie,
- údaj o alergii vychádzal výlučne z pozitívnej rodinnej anamnézy alebo obáv z možnej alergie,
- hlásené symptómy nekorelujú s prejavmi alergie (izolované GIT prejavy, palpitácie, zahmlené videnie),
- chýbanie časovej súvislosti medzi expozíciou ATB a nástupom symptómov (6).

Vedenie antibiotickej liečby u pacientov s podozrením na hypersenzitívnu reakciu na penicilíny

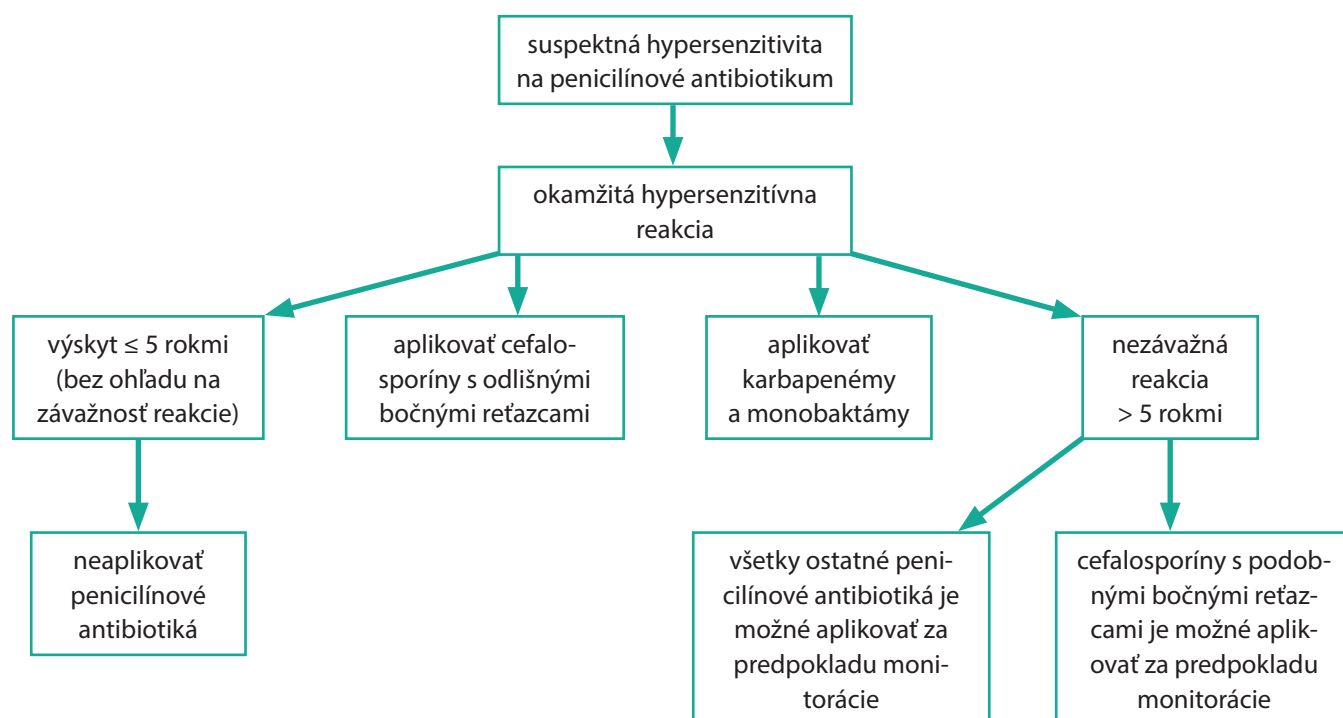
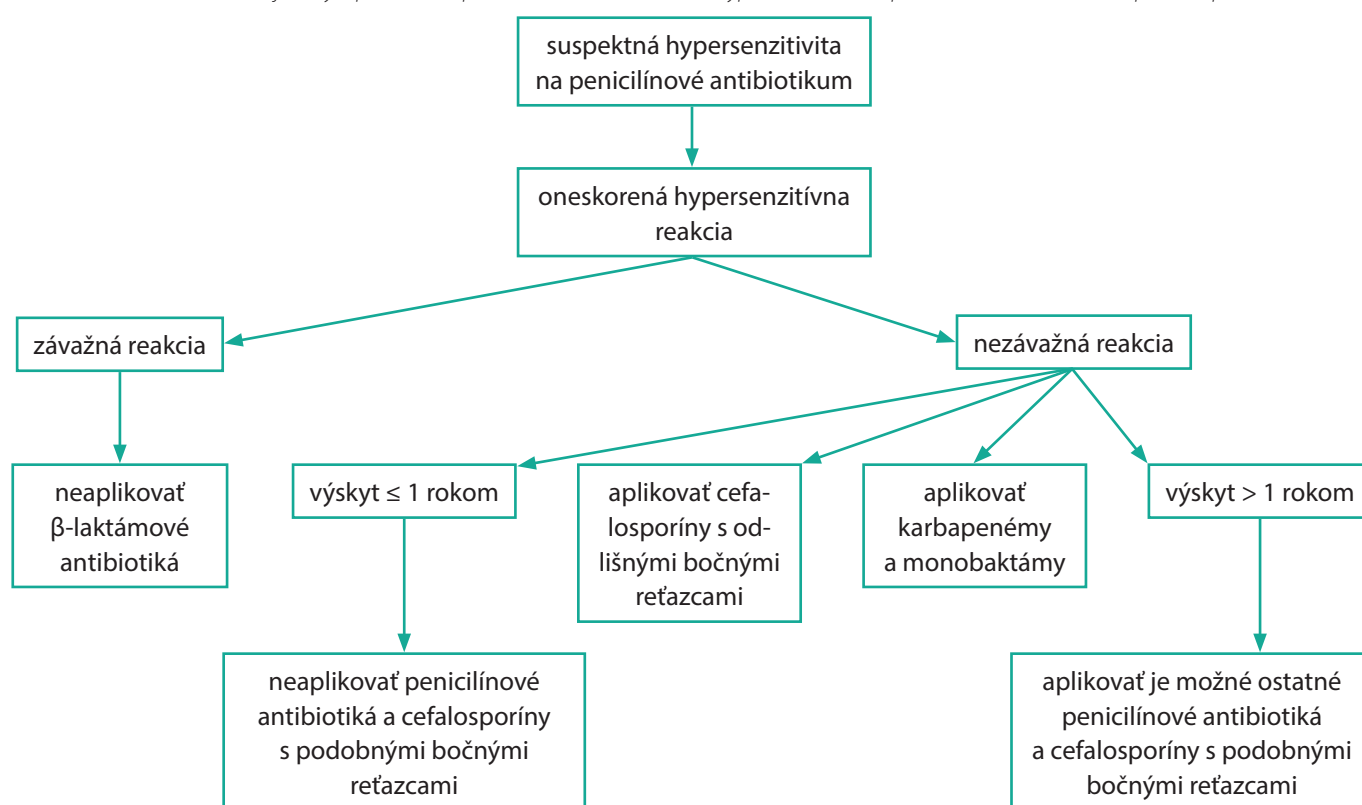
Odporúčaný postup SWAB obsahuje 60 odporúčaní s rôznym dôrazom a kvalitou dôkazov, ktoré možno aplikovať u pacientov s podozrením na hypersenzitivitu na ATBs, vrátane tých, ktoré neprislúchajú k βLs. Zjednodušený algoritmus postupu pri suspektnnej včasnej a oneskorenej hypersenzitívite na penicilíny je podľa odporúčaní SWAB ilustrovaný na obrázkoch č. 1 a č. 2. Všeobecné odporúčania týkajúce sa možnosti opakovaného podania βLs pri suspektnnej hypersenzitívite sú zobrazené v tabuľke č. 4. Pri potvrdennej hypersenzitívite by mala byť možnosť reexpozície ATB, ktoré reakciu vyvolalo, individuálne posudzovaná alergológom. Definícia závažnosti hypersenzitívnej reakcie je uvedená v tabuľke č. 5 (6). Similaritu R-1 bočných reťazcov penicilínových a cefalosporínových ATB opisuje tabuľka č. 1.

Záverom v skratke

- 90 % pacientov s udávanou alergiou na penicilíny nemá skutočnú alergiu (6, 11, 12).
- Alergia na cefalosporíny a karbapenémy je zriedkavá (15, 16).
- Výskyt kožných reakcií u detí je počas antibiotickej liečby častý, skutočná alergia sa pri testovaní potvrdí u < 10 % (13).
- Podozrenie na hypersenzitívne reakcie a alergie na βLs by malo vychádzať z dôkladnej anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia.
- Cieľom anamnézy je vylúčiť pomerne častú dezinterpretáciu bežných NÚ, ktoré pacienti mnohokrát chybné považujú za prejavy alergie, zároveň je potrebné určiť závažnosť prejavov suspektnnej hypersenzitívnej reakcie a v neposlednom rade aj čas, ktorý od jej vzniku uplynul.
- Ak je na základe anamnézy stanovená nízka pravdepodobnosť hypersenzitivity, možno pristúpiť k „de-labellingu“ alergie (6, 29)

Tab. 3 PEN-FAST skórovací systém stratifikácie rizika alergie na penicilín – upravené podľa (29)

PENicillin allergy reported by patient	originálny akronym		anamnéza alergie na penicilín		áno	nie
	F	five years or less since reaction	< 5 rokov od reakcie	2	0	
	A	anaphylaxis, angioedema OR	anafylaxia, angioedém alebo	2	0	
	S	SCAR	SCAR			
	T	treatment required for reaction	terapeutická intervencia v dôsledku reakcie	1	0	
PEN-FAST skóre 0: veľmi nízke riziko (< 1 %) pozitivity testu alergie na penicilín						
PEN-FAST skóre 1 – 2: nízke riziko (< 5 %) pozitivity testu alergie na penicilín						
PEN-FAST skóre 3: stredne vysoké riziko (20 %) pozitivity testu alergie na penicilín						
PEN-FAST skóre 4 – 5: vysoké riziko (50 %) pozitivity testu alergie na penicilín						

Obr. 1. Vedení antibiotické léčby u pacientů s podezřením na včasnou hypersenzitivitu na penicilínové antibiotiká – upravené podle (6)**Obr. 2.** Vedení antibiotické léčby u pacientů s podezřením na oneskorenú hypersenzitivitu na penicilínové antibiotiká – upravené podľa [6]

■ Vyvarovať sa „domino efektu“ – nekritickému a automatickému preberaniu diagnóz kolegov bez ich overovania, bežne sa v praxi stáva, že pokiaľ raz lekár do zdravotnej dokumentácie uvedenie údaj o (suspektnej) hypersenzitívnej reakcii na penicilín či iné β Ls, ostáva táto diagnóza prisúdená pacientovi na celý zvyšok života (5).

■ Hypersenzitivita na jedno β -laktámové antibiotikum automaticky nemusí viesť k hypersenzitívite na ostatné β -laktámy, a to dokonca ani v rámci príbuzných β -laktámov prislúchajúcich do jednej zo 4 hlavných skupín týchto antibiotík (6, 15, 18, 23–26).

■ Pri potvrdennej alergii na penicilíny je najvyššie riziko skríženej reaktivity pri podaní per orálne dostupných prvogeneračných

Tab. 4. Všeobecné doporučení SWAB pro reexpozici β-laktámů při podezření na hypersenzitivitu – upravené podle (6)

charakter suspektnej reakcie	doba od vzniku reakcie	odporúčania
nezávažná okamžitá	> 5 rokov	možnosť aplikácie suspektnej ATB v kontrolovaných podmienkach
nezávažná okamžitá	≤ 5 rokov	alergologické vyšetrenie pred eventuálnou reexpozíciou suspektnej ATB, z vitálnej indikácie možno zvážiť podanie suspektnej ATB v kontrolovaných podmienkach aj bez alergologického vyšetrenia
závažná okamžitá	bez ohľadu na čas	alergologického vyšetrenia
nezávažná oneskorená	> 1 rok	suspektné ATB môže byť aplikované bez predchádzajúceho alergologického vyšetrenia
nezávažná oneskorená	< 1 rok	nepodávať suspektné ATB
závažná oneskorená	bez ohľadu na čas	nepodávať suspektné ATB

Tab. 5. Definícia závažnosti hypersenzitívnej reakcie – upravené podľa (6)

	definovaná prítomnosťou niektorého z nasledujúcich prejavov:
závažná	1. náhly nástup ochorenia (minúty až hodiny) so súbežným postihnutím kože, slizníc alebo oboch typov tkanív spoločne A SÚČASNOU prítomnosťou minimálne jedného z nasledujúcich prejavov: a) respiračné: dyspnoe, bronchospazmus, stridor, hypoxémia, redukovaný peak expiratory flow b) hypotenzia alebo známky end-organovej dysfunkcie (hypotónia, synkopa, inkontinencia) c) závažné GIT symptómy (opakované vracanie, intenzívne kŕčové bolesti brucha) 2. ALEBO náhly rozvoj hypotenzie či bronchospazmu, či postihnutia hrtanu po expozícii známemu alebo vysoko pravdepodobnému alergénu 3. ALEBO závažné prejavy postihnutia kože – SCAR: a) Stevens-Johnsonov syndróm b) AGEP c) purpura (vaskulitída) d) DRESS
	ALEBO definovaná nasledujúcimi dôsledkami reakcií: fatálny, život ohrožujúci priebeh, nutnosť hospitalizácie, spôsobenie perzistentného alebo signifikantného zdravotného postihnutia, nutnosť intervencie na zamedzenie permanentného poškodenia, kongenitálne anomálie
	definovaná nasledujúcimi prejavmi postihnutia 1 orgánového systému: a) kožné: urtikária, erytém a lokálne zvýšená teplota, pruritus, mravčenie alebo svrbenie pier b) horné dýchacie cesty: kýchanie, rinorea, nazálny pruritus a/alebo kongescia, škriabanie v krku, kašeľ neviazaný na bronchospazmus c) konjunktiválne: erytém, pruritus
	ALEBO 2. prítomnosťou makulopapulárneho exantému bez známkov orgánového postihnutia
nezávažná	ALEBO 3. definovaná ďalšími prejavmi ako nauzea, kovová pachuť

cefalosporínov – cefadroxil, cefalexín, druhogeneračného cefprozilu a tretogeneračného parenterálneho cefoperazónu (6, 15, 20, 30).

- Pri aplikácii ostatných registrovaných cefalosporínov pacientom s hypersenzitivitou na penicilín je riziko skříženej reaktivity nížke (6, 15, 20, 30).
- Nížke riziko skříženej reaktivity pri hypersenzitivite na penicilín je aj v prípade karbapenémov a aztreonámu (6, 16, 20, 21).
- Podezrenie na závažnú oneskorenú hypersenzitívnu reakciu v priebehu liečby penicilínmi je jediným prípadom, kedy sa vo všeobecnosti neodporúča aplikácia žiadneho antibiotika prislúchajúceho k β-laktámom (6).

Zoznam použitých skratiek

AGEP – akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

ATB – antibiotikum

ATBs – antibiotiká

βL – β-laktámové antibiotikum

βLs – β-laktámové antibiotiká

βLK – β-laktámový kruh

CDI – *Clostridioides difficile* infection, klostridiová kolitída

DIIHA – Drug-induced immune hemolytic anemia, imunitná hemolytická anémia indukovaná liečivom

DITP – Drug-induced immune thrombocytopenia, imunitná trombocytopenia indukovaná liečivom

DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control, Európske centrum pre prevenciu a kontrolu chorôb

ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Európska spoločnosť klinickej mikrobiológie a infekčného lekárstva

GIT – gastrointestinálny

IgE – imunoglobulín skupiny E

MRSA – meticilín-rezistentný *Staphylococcus aureus*

NÚ – nežiaduce účinky

SCAR – severe cutaneous adverse reactions, závažné kožné nežiaduce reakcie

SJS – Stevens-Johnsonov syndróm

SWAB – Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid, Holandská pracovná skupina pre antibiotickú politiku

TEN – toxická epidermálna nekrolýza

VRE – vankomycín-rezistentné enterokoky

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATÚRA

1. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol*. 1929;10(3):226-236. Available from < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048009/>>.
2. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(8):a025247. doi:10.1101/cshperspect.a025247.
3. Van Dijk SM, Gardarsdóttir H, Wassenberg MWM, et al. The High Impact of Penicillin Allergy Registration in Hospitalized Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(5):926-931. doi:10.1016/j.jaip.2016.03.009.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) – Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023. [cit. 2024–02–17]. Available from <<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2022>>.
5. Brockow K, Wurpts G, Trautmann A. Patients with questionable penicillin (beta-lactam) allergy: Causes and solutions. *Allergol Select*. 2022;6(01):33–41. doi:10.5414/ALX02310E.
6. Wijnakker R, Van Maaren MS, Bode LGM, et al. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected antibiotic allergy. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(7):863–875. doi:10.1016/j.cmi.2023.04.008.
7. 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(3):790–796. doi:10.1016/j.jaci.2013.09.021.
8. Couderc C, Jolivet S, Thiébaud AC et al. Fluoroquinolone use is a risk factor for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition in long-term care facilities: a nested case-control study. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):206–215. doi:10.1093/cid/ciu236.
9. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(1):26–38. doi:10.1093/jac/dkm416.
10. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y et al. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):329–336. doi:10.1093/cid/cix794.
11. Patterson RA, Stankewicz HA. Penicillin Allergy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [2023–6–23]. Available from <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459320/>>.
12. Minaldi E, Phillips EJ, Norton A. Immediate and Delayed Hypersensitivity Reactions to Beta-Lactam Antibiotics. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2021;62(3):449–462. doi:10.1007/s12016-021-08903-z.
13. Ben-Shoshan M. Most children labeled as penicillin allergic are at low risk for true penicillin allergy. *J Pediatr*. 2017;188:308–311. doi:10.1016/j.jpeds.2017.06.061.
14. Paukert J, Kopelentová E, Dvořáková L, et al. Alergie na betalaktamová antibiotika v dětském věku. *Čes-slov Pediat*. 2015;70(1):9–13. Available from <<https://www.proleka-re.cz/casopisy/cesko-slovenska-pediatric/2015-1/alergie-na-betalaktamova-antibiotika-v-detskem-veku-51386>>.
15. Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and β -Lactam Cross-Reactivity. *Pharmacy (Basel)*. 2019;7(3):103. doi:10.3390/pharmacy7030103.
16. Lee Y, Bradley N. Overview and Insights into Carbapenem Allergy. *Pharmacy (Basel)*. 2019;7(3):110. doi:10.3390/pharmacy7030110.
17. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420–437. doi:10.1111/all.12350.
18. Caruso C, Valluzzi RL, Colantuono S, et al. β -Lactam Allergy and Cross-Reactivity: A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic. *J Asthma Allergy*. 2021;14:31–46. doi:10.2147/JAA.S242061.
19. Kalabusová B. Alergie, anafylaxe, anafylaktický šok. *Med. praxi*. 2016;13(2):89–92 [Urol. praxi 2016;17(1):27–29]. Available from <<https://www.solen.cz/pdfs/med/2016/02/09.pdf>>.
20. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):72–81.e1. doi:10.1016/j.jaip.2017.08.027.
21. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):179–186. doi:10.1016/j.jaci.2016.01.025.
22. De Groot AC. Patch testing in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A literature review. *Contact Dermatitis*. 2022;86(6):443–479. doi:10.1111/cod.14090.
23. Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Princess Margaret Hospital, Laichikok, Hong Kong, Lee Q. Use of cephalosporins in patients with immediate penicillin hypersensitivity: cross-reactivity revisited. *Hong Kong Med J*. 2014;20(5):428–436. doi:10.12809/hkmj144327.
24. Picard M, Robitaille G, Karam F, et al. Cross-Reactivity to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients: Two Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2722–2738.e5. doi:10.1016/j.jaip.2019.05.038.
25. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):685–691.e3. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.012.
26. Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, et al. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):972–976. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.011.
27. 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(5):994–999. doi:10.1016/j.jaci.2010.06.052.
28. Devchand M, Trubiano JA. Penicillin allergy: a practical approach to assessment and prescribing. *Aust Prescr*. 2019;42(6):192–199. doi:10.18773/austprescr.2019.065.
29. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med*. 2020;180(5):745. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0403.
30. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy*. 2020;75(6):1300–1315. doi:10.1111/all.14122.