

dávce nové léčebné kúry. Jsou výsledkem senzibilizace s tvorbou IgE protilátek, které se vytvořily po předchozí expozici. Při novém kontaktu vyvolají uvolnění mediátorů z žírných buněk a bazofilů (histaminu, tryptázy a dalších). V závislosti na množství uvolněných mediátorů následuje škála symptomů alergické reakce v rozsahu od mírných po těžké: pruritus, erytém, urtikárie, angioedém, bronchospasmus, vomitus, průjem, hypotenze, anafylaxe, anafylaktický šok se srdeční zástavou (1).

Pozdní hypersenzitivní reakce vznikají s odstupem více hodin, obvykle dnů, případně týdnů od zahájení léčby, a jsou ponejvíce výsledkem T-lymfocyty zprostředkované hypersenzitivní odpovědi. Velmi vzácnou kategorií pozdních reakcí jsou cytopenie, způsobené cytotoxickou hypersenzitivní odpovědí závislou na IgG nebo IgM protilátkách nebo projevy sérové nemoci podobného syndromu či vaskulitidy. Mimo typické imunopatologické reakce mohou beta-laktamová antibiotika vzácně vyvolat i orgánové postižení plic (pneumonitidy) nebo ledvin (intersticiální nefritidy) (1).

Nejčastější formou T-lymfocytní pozdní hypersenzitivní reakce je makulopapulózní exantém. Vzniká 1–14 dní od zahájení léčby, tedy nezdíka se objeví až po dokončení léčebné kúry. Méně častou T-lymfocytní manifestací hypersenzitivní reakce je oddálená urtikárie a fixní lékové erupce. Velmi vzácné, ale také velmi závažné, jsou takzvané těžké kožní reakce (SCAR, severe cutaneous adverse reactions), kam se řadí akutní generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP), léková reakce s eozinofilii a systémovými symptomy (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) a Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) / toxická epidermální nekrolýza (TEN) (1).

Přesné epidemiologické údaje o incidenci jednotlivých forem alergických reakcí na léky nejsou známy. Podle elektronických záznamů udává lékovou alergii 10 % konzumentů zdravotní péče, nejčastěji na penicilin (2). Při alergologické confirmaci je alergie na penicilin potvrzena jen u 2 až 16 % pacientů. Život ohrožující pozdní lékové hypersenzitivní reakce mají dle publikovaných údajů incidenci 1 případ na 1 milion léčených u SJS/TEN a 10 případů na 1 milion léčených u syndromu DRESS. U těchto nejtěžších forem jsou ale betalaktamová antibiotika méně častým spouštěčem. Na prvních místech příčin jsou antiepileptika, sulfonamidy a allopurinol (1).

Diagnostika alergie na betalaktamová antibiotika

Diagnostický proces začíná zhodnocením anamnézy, tedy určením klinické formy imunopatologické reakce (anafylaxe, makulopapulózní exantém, urtika, angioedém a další) a její závažnosti. Výběrově následují laboratorní, kožní a provokační testy (1).

Laboratorní testy mají pomocný význam. U anafylaktické reakce je velmi vhodné provést confirmaci odběrem krve na stanovení hladiny tryptázy v akutní fázi, tedy co nejdříve po zahájení léčby alergické reakce, optimálně mezi 30 minutami a 3 hodinami od prvních příznaků. S odstupem 24 hodin nebo později se vyšetření opakuje, pro stanovení bazální hladiny tryptázy. Signifikantní dynamiku potvrzuje výpočet:

$$\text{tryptáza}_{\text{bazální}} \times 1,2 + 2 < \text{tryptáza}_{\text{akutní}}$$

Lehčí časné reakce včetně anafylaxe I. stupně nemusí provázet vzestup tryptázy, ale u závažnějších forem, s kardiopulmonální symptomatikou, bývá hladina zvýšena pravidelně. Tento průkaz je v diferenciální diagnostice jiných příčin akutních potíží nenahraditelný.

Možnosti laboratorního průkazu senzibilizace na léky jsou omezené nízkou senzitivitou. Lze vyšetřit hladinu specifických IgE protilátek na penicilin V, penicilin G, ampicilin a amoxicilin, a test aktivace bazofilů s parenterálními formami betalaktamů. Senzitivita těchto testů však nedosahuje ani 50 %. Užitečný je pozitivní výsledek, ale negativní výsledky alergií nevyklučují.

Hlavním diagnostickým nástrojem jsou kožní testy, prováděné alergologem. Optimální načasování jejich provedení je 3 týdny až 6 měsíců od reakce. Testují se čerstvě sterilně připravené roztoky parenterálních forem. U časných reakcí je rozhodující výsledek hodnocený za 15–20 minut, u pozdních reakcí se hodnotí za 24–72 hodin. Byla-li iniciální reakcí anafylaxe, zahajuje se testování řádově nižšími koncentracemi a stav pacienta je soustavně monitorován. Vzhledem k časové, organizační a odborné náročnosti kapacita alergologických pracovišť provádějících tuto diagnostiku zdaleka nepokrývá potřeby z praxe.

Dalším diagnostickým krokem je lékový provokační test. Principem je podání léku za účelem průkazu alergie nebo tolerance. Ze své podstaty je tedy zatížen rizikem vyvolání reakce. Provokační test lze provádět přímo s lékem suspektním, za účelem vyloučení alergie, nebo s náhradním lékem, k ověření bezpečné alternativy pro budoucí léčbu. Absolutní kontraindikací lékového provokačního testu s příčinným lékem jsou těžké, léčebně obtížné ovlivnitelné hypersenzitivní reakce jako SJS/TEN, DRESS, AGEP, cytopenie, autoimunitní (vaskulitida) či podezření na orgánovou toxicitu (pneumonitida, nefritida, hepatitida). U anafylaxi je nutná individuální rozvaha. Provokační test se neprovádí, pokud jiným testem (laboratorním, kožním) byla alergie potvrzena. Bezpečné provedení vyžaduje zázemí s dostupností akutní léčby. I proto je alergologických pracovišť, provádějících tuto diagnostiku naprostý nedostatek.

Zkřížená reaktivita betalaktamových antibiotik

Betalaktamová antibiotika mají malé molekuly a alergické reakce na ně se vysvětlují hapténovým mechanismem. Imunitní systém nerozpoznává samotnou molekulu antibiotika, ale lék se v organismu po otevření betalaktamového kruhu naváže na endogenní proteiny a teprve komplex léku (haptenu) s makromolekulou proteinu je antigenem, vyvolávajícím imunitní odpověď. Dlouho bylo za antigenní determinantu považováno betalaktamové jádro, avšak pokračující výzkum a praxe ukazují, že antigenem je nejčastěji postranní řetězec, kterým se jednotlivé betalaktamy různě silně liší. Nositelům zkřížené reaktivity je obvykle shoda či podobnost postranních řetězců. Alergie tak může být vysoce selektivní na preparát s unikátním postranním řetězcem, což je případ například cefazolinu nebo kyseliny klavulanové. Velmi častá je selektivní alergie na aminopeniciliny, tj. ampicilin a amoxicilin. V 15–40 % případů bývá sdružena se zkříženou reaktivitou na aminocefalosporiny (cefadroxil a cefprozil). Pacienti selektivně alergičtí na ampicilin a amoxicilin však mohou dobře tolerovat základní penicilin. Dalším příkladem zkřížené reaktivity na podkladě shodného