

# Zasady diagnostyki w alergii natychmiastowej na antybiotyki

## Diagnostic approaches to immediate allergic reaction to antibiotics

OLGA BRZEZIŃSKA-PAWŁOWSKA, MAREK L. KOWALSKI

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Międzywydziałowa Katedra Immunologii Klinicznej i Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### Streszczenie

Nadwrażliwość na antybiotyki stanowi istotny problem kliniczny przede wszystkim ze względu na dużą różnorodność zgłaszanych przez pacjentów objawów oraz trudności w prowadzeniu jej diagnostyki. Konieczność zastępowania leków powodujących reakcję innymi często pomnaża koszty leczenia, a czasami zmniejsza też jego skuteczność. Prezentowany artykuł poświęcony jest omówieniu metod diagnostycznych oraz polecanego algorytmu działania w alergii na antybiotyki przebiegającej w mechanizmie natychmiastowym, zależnym od immunoglobulin E.

**Słowa kluczowe:** diagnostyka, antybiotyki,  $\beta$ -laktamy, nadwrażliwość, alergia, leki

### Summary

Hypersensitivity to antibiotics is a significant clinical problem, primarily due to a large variety of symptoms reported by patients and diagnostic difficulties. The need to replace the drugs that cause allergic reaction often increases the cost of treatment, and sometimes also reduces its effectiveness. In this article we are discussing diagnostic methods and a diagnostic approach to a patient with IgE-mediated allergy to antibiotics.

**Keywords:** diagnostics, antibiotics,  $\beta$ -lactams, hypersensitivity, allergy, drugs

© Alergia Astma Immunologia 2016, 21 (2): 102-109

www.alergia-astma-immunologia.pl

### Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. n. med. Marek L. Kowalski

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii,  
Międzywydziałowa Katedra Immunologii Klinicznej  
i Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź  
tel. (042) 675 73 09, fax (042) 678 22 92  
e-mail: marek.kowalski@csk.umed.lodz.pl

### Wstęp

Antybiotyki należą do najczęściej stosowanych leków zarówno w leczeniu ambulatoryjnym jak i szpitalnym. Reakcje nadwrażliwości na nie jakkolwiek niezbyt rozpowszechnione stanowią istotny problem kliniczny ze względu na zakres i nasilenie objawów oraz problemy związane z koniecznością przerwania leczenia przeciwbakteryjnego a następnie poszukiwania alternatywnego i dobrze tolerowanego leku. Pierwszym zadaniem lekarza zbierającego wstępny wywiad jest ustalenie czy podawana przez pacjenta reakcja jest wrazem nietolerancji farmakologicznej (Typ A) czy też jest reakcją nadwrażliwości (Typ B) [1]. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości rolą lekarza specjalisty jest ustalenie jej mechanizmu, ustalenie czy jest to reakcja alergiczna czy też nie alergiczna, a następnie potwierdzenie lub identyfikacja antybiotyku odpowiedzialnego za jej wystąpienie.

Według rekomendacji *World Allergy Organization* (WAO) terminem „alergii na lek” powinna być określana jedynie reakcja o udokumentowanym mechanizmie immunologicznym IgE zależnym (typ I wg Gella i Coombsa) lub innym (typ II-IV); pozostałe reakcje powinny być klasyfikowane jako nadwrażliwość niealergiczna [2,3]. Objawy nadwrażliwości

o charakterze alergicznym rozwijać się mogą pod postacią reakcji natychmiastowej, zależnej od immunoglobulin E, lub jako reakcja nie natychmiastowa, której mediatorem są najczęściej limfocyty T. Za granicę czasową dla rozpoznania obu tych postaci najczęściej uznaje się wystąpienie objawów w ciągu pierwszej godziny po podaniu leku choć niekiedy za taką granicę przyjmuje się dwie lub więcej godzin [4].

### Epidemiologia

Spośród powszechnie stosowanych w klinice leków najczęściej powodującymi reakcje alergiczne są antybiotyki, głównie  $\beta$ -laktamowe, choć w niektórych badaniach wykazano podobną lub nawet większą częstość nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne [5,6]. Częstość alergii na poszczególne antybiotyki należące do tej grupy jest różna w różnych populacjach oraz zmienia się w czasie, co wynika prawdopodobnie z preferencji terapeutycznych lekarzy, a tym samym ze zmiany intensywności narażenia na potencjalnie alergizujący lek [7]. Jeszcze kilka lat temu najbardziej rozpowszechnioną była alergia na benzylpenicylinę oraz V-cylinę obecnie jednak częstsze są reakcje po

zażyciu amoksyliny i niektórych cefalosporyn, zwłaszcza I i II generacji; do relatywnie częstych należą też reakcje po chinolonach i trimetoprimie [7-10]. Reakcje alergiczne na pozostałe grupy antybiotyków opisywane są sporadycznie.

W diagnostyce alergii na antybiotyki, tak jak i innych postaciach alergii na leki, zasadnicze znaczenie ma zebranie szczegółowego wywiadu, który pozwala nie tylko na wstępne ustalenie prawdopodobnego związku podanego antybiotyku z objawami, ale również powinien pozwolić na wstępne postawienie hipotezy lekarskiej dotyczącej mechanizmu zaistniałej reakcji. Ma to kluczowe znaczenie dla dalszego postępowania, determinuje bowiem wybór dalszych metod diagnostycznych.

W przypadku podejrzenia reakcji natychmiastowej (IgE zależnej) uzasadnione będzie poszukiwanie swoistych IgE poprzez wykonanie testów skórnych (punktowych lub śródskórnych z odczytem natychmiastowym) oraz/lub oznaczenie swoistych IgE metodami *in vitro* w surowicy. W przypadku reakcji nie natychmiastowych (opóźnionych), obejmujących mechanizm komórkowy zależny od limfocytów T, użyteczne będą testy śródskórne z odczytem opóźnionym lub testy płatkowe. Poniższy artykuł ogranicza się do omówienia jedynie diagnostyki alergii na antybiotyki przebiegającej w mechanizmie natychmiastowym, zależnym od immunoglobulin E.

## Objawy alergii na leki

Manifestacja kliniczna alergii na leki może dotyczyć każdego narządu a najczęściej ujawnia się ona pod postacią zmian skórnych (82,2%) o charakterze pokrzywki (najczęściej obserwowanej po ampicynie) lub obrzęku naczynioruchowego [11-13]. Często prezentowanymi objawami są osutki plamisto-grudkowe towarzyszące najczęściej leczeniu cefalosporynami, sulfonamidami oraz aminopenicylinami. Sporadycznie zdarza się zapalenie spojówek objawiające się ich przekrwieniem i obrzękiem. Dolegliwości te nie stanowią jednak zagrożenia dla oczu, a wywołane są zwykle przez leki okulistyczne w kroplach – głównie antybiotyki (neomycyna, gentamycyna). Najcięższy z objawów jakim jest anafilaksja polekowa wywołany jest w blisko 50% przez antybiotyki z czego 86,6% wskutek zażycia antybio-

tyku  $\beta$ -laktamowego a 9,1% chinolonu [12], które rzadko powodują reakcje o innym charakterze [14]. Raportowany jest również w ostatnich latach wzrost częstości anafilaksji powodowanych przez cefalosporyny [15]. W zależności od badanej populacji 3-17% wszystkich reakcji natychmiastowych po przyjęciu antybiotyków to reakcje anafilaktyczne [12,13,16,17].

## Testy skórne

Testy skórne ze względu na swoją, relatywnie niską cenę oraz bezpieczeństwo stosowania uznawane są za badanie pierwszego rzutu w diagnostyce reakcji natychmiastowych na antybiotyki [18-21]. Stanowią ponadto najlepiej zwalidowaną metodę diagnostyki zwłaszcza w zakresie alergii na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, dla których czułość punktowych testów skórnych (PTS) i testów śródskórnych (TS) wynosi ok. 70% przy swoistości 97-100% [20]. Dla pozostałych grup antybiotyków ustalenie dokładnej czułości jest trudne ze względu na niewielką ilość przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych oraz małą liczebność opisywanych grup.

Uznaje się, że PTS przewyższają swoistością TS jednak te drugie charakteryzują się wyższą czułością choć mają również większą tendencję do wywoływania podrażnienia skóry i dawania wyników fałszywie dodatnich. Utrudnia to szczególnie diagnostykę w zakresie alergii wywołanej nadwrażliwością na chinolony, które posiadają zdolność bezpośredniego uwalniania histaminy przez co już w niskich stężeniach dają wyniki fałszywie dodatnie [22,23]. W przypadku leków należących do grupy chinolonów PTS wydają się być mało przydatne [14].

## Metodyka wykonywania testów skórnych

Standardowo w pierwszej kolejności wykonuje się PTS. W przypadku osób z ciężkimi reakcjami ogólnoustrojowymi w wywiadzie test należy rozpoczynać od rozcieńczenia 1:10.000 a nawet wg niektórych autorów 1:100.000 [19], w pozostałych przypadkach zwykle stosowanym jest rozcieńczenie początkowe 1:100 (tab. I). Jeżeli po 15-20 minutach wynik pozostaje ujemny można podać próbkę o większym stężeniu, aż do uzyskania odczynu dodatniego lub stężenia

Tabela I. Rozcieńczenie betalaktamów niepowodujące podrażnienia skóry u osób nieuczulonych w PTS i TS [19,20]

Hapten	Dawka	Jednostka
BPO*	$5 \times 10^{-5}$	mmol/l
MDM**	$2 \times 10^{-2}$	mmol/l
Amoksylicyna	20-25	mg/ml
Ampicylina	20-25	mg/ml
Pozostałe penicyliny	20-25	mg/ml
Cefalosporyny	2	mg/ml
Imipenem	0,5	mg/ml
Meropenem	1	mg/ml
Aztreonam	2	mg/ml

\* początkowe rozcieńczenie 1/10, w ciężkich przypadkach nawet większe

\*\* początkowe rozcieńczenie 1/100, w ciężkich przypadkach nawet większe

maksymalnego. Ustalając czas podania kolejnego rozcieńczenia leku należy wziąć pod uwagę nie tylko szybkość rozwoju reakcji natychmiastowej, ale także czas półtrwania substancji badanej i jej klirens [4]. Jeżeli wynik PTS jest negatywny wskazanym jest wykonanie testu śródskórnego, który należy rozpocząć od podania 1/100 rozcieńczenia z PTS w objętości 0,02-0,05ml. Oba powyższe testy powinny być nakładane na skórę zgięciowej części przedramienia, jednak inne lokalizacje również są możliwe [17,18].

Do przygotowania roztworów testowych należy użyć, jeśli to możliwe, leku do stosowania w formie pozajelitowej oraz 0,9% NaCl – jest to uzasadnione lepszą standaryzacją i czystością substancji czynnej w tych produktach. Jeżeli jednak lek występuje jedynie w postaci tabletek dopuszczalne jest wykorzystanie zawiesiny sporządzonej ze sproszkowanego preparatu [20,24]. Potencjalnie możliwe jest wykonanie testu skórnego z dowolnym lekiem choć ze względu na nieliczne opracowania trudność może sprawić ustalenie dawki niedrażniającej i ocena wartości wykonanego badania.

Wykonując podstawowy test skórnym u osoby z podejrzeniem alergii na antybiotyków z grupy  $\beta$ -laktamów wskazanym jest użycie preparatu benzylpenicyliny polilizynowej (PPL), mieszaniny determinant mniejszych (MDM), amoksycyliny oraz potencjalnie alergizującego leku. Taka praktyka pozwala uzyskać sumaryczną czułość badania rzędu 70%. Pozwala również na przewidzenie czy swoiste IgE skierowane są przeciwko łańcuchom głównym związku, charakterystycznym dla całej grupy leków czy też pobocznym specyficznym dla nielicznych substancji, a co za tym idzie czy i w jakim stopniu prawdopodobne jest wystąpienie reakcji krzyżowej [9,25].

W przypadku alergii na penicylinę, jeszcze kilka lat temu dostępne były komercyjne zestawy zawierające między innymi roztwór benzylpenicyliny polilizynowej (PPL) i mieszaninę determinant mniejszych (MDM), zostały jednak wycofane z ofert produkujących je firm.

Obecnie najwyższą wartość diagnostyczną mają testy skórne przeprowadzane u pacjentów, którzy w obrazie klinicznym alergii prezentowali reakcję anafilaktyczną, skurcz oskrzeli, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, pokrzywkę lub obrzęk naczynioruchowy [19]. Istotnym dla jakości uzyskanego wyniku jest również czas jaki mija pomiędzy reakcją niepożądaną a diagnostyką potencjalnej alergii. Wiadomym jest bowiem, że czułość testów skórnym zmniejsza się z czasem. Badanie przeprowadzone przez Romano i wsp. wykazało, że powtórzone po 5 latach od uzyskania wyniku pozytywnego testy skórne są ponownie dodatnie jedynie u 36,5% pacjentów z alergią na antybiotyki [26]. W eksperymencie prowadzonym przez Blanca i wsp. wykazano natomiast całkowity brak reakcji skórnej po pięciu latach od zdiagnozowanej nadwrażliwości u pacjentów reagujących wybiórczo na amoksycylinę. Z obserwacji wynika również, że szybszy spadek wrażliwości skóry następuje w grupie chorych z wybiórczą nadwrażliwością na pojedynczą substancję [27]. Niewiele jest danych na temat czasu optymalnego dla wykonywania badania, polecanym jest jednak przeprowadzenie diagnostyki po upływie 1-6 miesięcy po wystąpieniu reakcji alergicznej [4].

Oceniając wynik testu skórnego należy pamiętać, że ujemny wynik ma słabą wartość predykcyjną nie tylko z powodu ograniczonej czułości badania oraz tendencji do zanikania reakcji skórnej w czasie, ale również dlatego że część substancji powodujących alergię stanowią hapteny, które

by wywołać określoną reakcję immunologiczną wymagając połączenia z białkiem. Gdy testy skórne dają wynik negatywny konieczne jest przeprowadzenie dalszej diagnostyki opartej o próbę prowokacyjną.

Zarówno punktowe testy skórne jak i testy śródskórne uważane są powszechnie za procedury bezpieczne [19,20]. Prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji uogólnionej u osoby uczulonej wynosi 1,3% (0,1-2%) a w przypadku uzyskania wyniku dodatniego 8,8% (0,7-9,4%) [22]. Nieco większym ryzykiem obarczone są testy śródskórne (TS) niż punktowe testy skórne (PTS), dlatego też wykonuje się je dopiero wtedy gdy PTS dały wynik negatywny [16,17], mniej bezpieczne jest również badanie pacjentów, u których wystąpiła wcześniej reakcja anafilaktyczna oraz u osób wymagających podawania maksymalnych dawek leków [7].

### Oznaczanie lekowo-swoistych IgE w surowicy

Możliwość oznaczenia swoistych immunoglobulin klasy E nie stanowi diagnostyki pierwszego rzutu u pacjentów z podejrzeniem alergii na antybiotyki, jest ona jednak uznawana za cenną metodę pomocniczą. Stanowi bowiem, bezpieczną alternatywę diagnostyczną dla testów skórnym u tych chorych, którzy w przeszłości prezentowali ciężkie reakcje polekowe [28]. Zaobserwowano ponadto, że istnieje pewna grupa pacjentów z reakcją anafilaktyczną w wywiadzie, w której testy skórne były negatywne przy pozytywnym wyniku sIgE [29]. Dlatego wskazanym jest wykonanie zarówno PTS, TS jak i testu na obecność swoistych IgE zanim zostanie podjęta decyzja o wykonaniu próby prowokacyjnej uznawanej za badanie rozstrzygające.

Dla oznaczania swoistych IgE wykorzystuje się współcześnie techniki oparte o reakcje immunoenzymatyczne (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) i immunofluorescencję (*fluorescent enzyme immunoassay*, FEIA). Wyniki uzyskane przy użyciu poszczególnych technik nie są równo cenne. Między dostępnymi publikacjami istnieje spora rozbieżność w określeniu czułości powyższej metody w stosunku do sIgE skierowanym przeciwko epitopom antybiotyków, wynosi ona od 0-50% przy wysokiej swoistości wahającej się od 83,3-100% [30-33] (tab. II).

Ze względu na stosunkowo duży odsetek wyników fałszywie ujemnych samo uzyskanie ujemnego wyniku testu ma niewielką wartość kliniczną. Czułość metody wykazuje silny związek z rodzajem badanego antybiotyku oraz obrazem klinicznym choroby i najwyższa jest u pacjentów, którzy przebyli reakcję anafilaktyczną sięgając 74% [32]. Zmiana przyjętego progu odcięcia z 0,35 kUA/l na 0,1kUA/l nie powoduje istotnego wzrostu czułości testu obniżając jednocześnie jego swoistość z 80% do 54% [34]. Kolejnym istotnym czynnikiem decydującym o przydatności powyższej metody jest czas jaki upłynął od przebytej reakcji. Sugeruje się by w miarę możliwości badanie wykonać bezpośrednio po wystąpieniu reakcji niepożądanego ze względu na późniejszy szybki spadek stężenia specyficznych IgE we krwi. Najbardziej wiarygodne wyniki uzyskuje się wykonując test w przedziale czasu od 1 do 6 miesięcy od wystąpienia objawów alergii [17]. Zasadność wykonywania testu maksymalnie do pół roku po odnotowanej reakcji potwierdzają badania Hiorlunda i wsp. [35], które wykazały, że czas półtrwania sIgE u pacjentów okresowo narażonych na kontakt z alergenem wynosi od 1,6 do 76,4 miesiąca. Wśród pacjentów stymulowanych okresowo wywołującym reakcję antybiotykiem okres wykrywalności sIgE był krótszy niż

6 miesięcy u 32%, krótszy niż rok u 52% a u 84% nie przekraczał 3 lat

Oceniając uzyskany wynik badania swoistych przeciwciał należy jednocześnie pamiętać, że u pacjentów z wysokim stężeniem całkowitym IgE jest wyższe prawdopodobieństwo uzyskania wyniku fałszywie dodatniego, nie przekracza on jednak zwykle klasy 2 [36,37]. Istnieje także pewna grupa osób, u której wykrywane są antybiotykowo-swoiste przeciwciała w niewielkich mianach, choć nie towarzyszą im żadne objawy choroby i często nigdy się one nie pojawiają.

Komercyjnie dostępne są gotowe panele do badań, w skład których wchodzi alergeny penicyliny G, penicyliny V, ampicyliny, amoksycyliny, sulfametoksazolu, cefalosporyn, ofloksacyny, cefakloru, tetracyklin oraz erytromycyny. Wykorzystanie tej metody diagnostycznej pozwala na szybkie przetestowanie wielu antybiotyków, choć należy pamiętać, o niskiej czułości takiego testu choć jego swoistość jest bliska 100% [30-33,38].

### Testy aktywacji bazofilów (TAB)

Alternatywą dla sIgE jest Test Aktywacji Bazofilów (*Basophil Activation Test*, BAT), który charakteryzuje się porównywalną czułością (tab. II i III). Metoda ta jest jednak trudno dostępna ze względu na wysokie koszty odczynników niezbędnych do prowadzenia badań za pomocą cytometru przepływowego. Do testu niezbędna jest świeża próbka krwi, która następnie inkubowana jest z przeciwciałami monoklonalnymi znakowanymi fluoresceiną, wiążącymi się specyficznie z białkami powierzchniowymi komórek, co po-

zwala na wyodrębnienie badanej grupy komórek oraz ocenę obecności i ilości na ich powierzchni markerów aktywacji. O pozytywnej reakcji na alergen świadczy przyrost ekspresji białek CD123 i/lub CD63 na powierzchni błony komórkowej bazofilów. Do prawidłowej oceny uzyskanych wyników niezbędna jest ponadto kontrola negatywna – inkubacja z obojętnym buforem oraz pozytywna pod postacią przeciwciał anti-FcεRI. Oceniając wynik BAT należy pamiętać, że 5-10% populacji bazofilów nie podlega aktywacji pod wpływem wiązania receptorów FcεRI co może dawać wyniki fałszywie ujemne. Dlatego konieczne jest wykonanie kontroli pozytywnej z przeciwciałami anti-IgE lub anti-FcεRI w celu potwierdzenia nieswoistej reaktywności komórek [39].

Ze względu na ograniczone zastosowanie kliniczne testów BAT nie powstały dotychczas jednoznaczne wytyczne określające optymalne stężenie antybiotyku, z którym należy inkubować próbkę ani schemat znakowania komórek, który dawałby najwyższą czułość i swoistość badania. Podobnie, jak w przypadku oznaczania lekowo swoistych IgE, nie określono maksymalnego czasu jaki może upłynąć od reakcji alergicznej do wykonania testu tak by wciąż miał on wartość kliniczną. Prawdopodobnie okres ten dla BAT jest nieco dłuższy niż dla pomiaru sIgE ponieważ IgE związane z błoną komórkową bazofilów są znacznie dłużej wykrywalne niż wolne przeciwciała zawieszone w surowicy. Najbardziej wiarygodne wyniki uzyskuje się wykonując test do 12 miesięcy (dla penicylin pozytywny wynik BAT utrzymuje się u 70% badanych, dla amoksycyliny >60%) od reakcji IgE zależnej, optymalnie 4-6 tygodni od narażenia na antybiotyk [40-42]. Podobnie jak dla metod oznaczania sIgE również w przypadku BAT istnieje znaczna rozbieżność

Tabela II. Czułość oraz swoistość oznaczeń lekowo-swoistych IgE. We wszystkich przypadkach testowano skuteczność diagnostyczną systemu CAP-FEIA

Autor	Kryterium włączenia	Hapten	Czułość	Swoistość
Blanca i wsp. 2001	sIgE oznaczone w przeszłości + stymulacja alergenem	BPO	32%	98%
		AXO	43%	98%
		BPO + AXO	50%	96%
Torres i wsp. 2001	Wywiad lub dodatni PTS lub dodatnia próba prowokacyjna	BPO	10-68%	98%
		AXO	41-53%	95%
Sanz i wsp. 2002	Dodatnie PTS	MDM/PPL/BPO/AMP/AXO	37,9%	86,7%
Garcia-Aviles C i wsp. 2005	Anafilaksja, pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy	AMP/PenG/Penfloksacyna /cefuroxym/cefazolina	47,7%	83,3%
Fontaine C i wsp. 2007	Wywiad, pacjentów podzielono w zależności od prezentowanych objawów	MDM/PPL/BPO/AMP/AXO	0-25%	83,3-100%
Vultaggio i wsp. 2009	Wywiad lub dodatni PTS	PenG / PenV/AMP/AXO	44%	80%
Vultaggio i wsp. 2015	Wywiad lub dodatni PTS	MDM/PPL/AMP/AXO	66%	52%

MDA – mieszaniny determinant mniejszych; PPL – benzylpenicylina polilizynowa; BPO – benzylpenicylina polilizynowa; AXO – amoksycylina; AMP – ampicylina; Pen G – Penicylina G; PenV – penicylina V

w podawanej przez różnych autorów czułości (od 9-50%) i swoistości (91-100%) testu [43] (tab. III). Czułość badania uzależniona jest między innymi od poziomu swoistych IgE w surowicy oraz obrazu klinicznego – najlepsze efekty obserwowane były w grupie pacjentów, którzy posiadali wykrywalny poziom sIgE w tym przypadku czułość sięgała nawet 60%. Natomiast w grupie chorych z niewykrywalnym sIgE, po jednorazowym epizodzie objawów alergii oraz z pozytywną próbą prowokacyjną poziom czułości sięgał zaledwie 25% [41].

### Próby prowokacyjne z antybiotykiem

Próba prowokacyjna stanowi złoty standard diagnostyki alergii na antybiotyki choć ze względu na pracochłonność i ryzyko wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych nie jest stosowana zbyt często. Ze względu jednak na istotną nadrozpoznowalność alergii na antybiotyki należy dążyć do wykonania pełnej diagnostyki zakończonej próbą prowokacyjną [44].

Prowokacja podejrzanym antybiotykiem jest wskazana gdy we wcześniejszych PTS oraz TS uzyskano wynik ujemny oraz gdy inne metody diagnostyczne nie przesądzą o potwierdzeniu/wykluczeniu uczulenia. Procedura ta dedykowana jest przede wszystkim pacjentom z wątpliwym obrazem choroby oraz niepewnymi wynikami uprzednio wykonanych testów, pozwala u nich na potwierdzenie lub wykluczenie z wysokim prawdopodobieństwem nadwrażliwości na badany lek [45]. Uważa się, że uprzednie stwierdzenie obecności swoistych IgE wobec podejrzanego antybiotyku betalaktamowego nie wymaga potwierdzenia diagnozy próbą prowokacyjną [28]. W przypadku diagnostyki alergii na niektóre antybiotyki, jak na przykład fluorocholonolony prowokacja z lekiem jest jedyną metodą pozwalającą na uzyskanie wiarygodnych wyników [14,25]. Ponadto używana może być również w celu wykluczenia reakcji krzyżowych oraz do potwierdzenia bezpieczeństwa alternatywnego leku [45].

Przewaga próby prowokacyjnej nad innymi dostępnymi metodami diagnostycznymi polega przede wszystkim na tym, że aplikowana substancja czynna poddawana jest takim samym przemianom metabolicznym jak podczas standardowego stosowania leku co umożliwia ujawnienie reakcji wywoływanej przez hapteny lub metabolity. Pamiętać należy jednak, że z tego samego powodu może ona

spowodować również wyzwolenie objawów niepożądanych powstających w innych mechanizmach, także niealergicznym. Dla tego też wykonanie próby prowokacyjnej jest bezwzględnie przeciwwskazane w grupie pacjentów, którzy w przeszłości mieli objawy toksycznej nekrolizy naskórka, zespołu Stevens-Johnsona i innych ciężkich, zagrażających życiu zespołów polekowych. U chorych z łagodnymi reakcjami w wywiadzie może być prowadzona w warunkach ambulatoryjnych przy zachowaniu szczególnej ostrożności [46].

Próbie prowokacyjną należy rozpocząć od podania 1/10.000 do maksymalnie 1/10 dawki terapeutycznej, a wybór początkowego stężenia leku uzależniony jest od charakteru i nasilenia objawów, których doświadczył pacjent w przeszłości. Istotnym również jest dobranie stosownego odstępu pomiędzy kolejnymi porcjami antybiotyku, które podobnie jak w przypadku testów skórnych uzależnione są od czasu półtrwania badanej substancji, ciężkości obserwowanych uprzednio objawów oraz współistniejących schorzeń pacjenta. Czas jaki upływa pomiędzy kolejnymi dawkami nie może być krótszy niż 30 minut [45]. Jako wynik dodatni traktowane jest uzyskanie reakcji alergicznej o przebiegu zgodnym z wywiadem klinicznym, w wypadku wystąpienia odczynu o odmiennym charakterze lub jedynie objawów subiektywnych konieczne jest wykonanie dodatkowo kontroli z placebo. Dlatego, mimo iż za najbardziej pożądane uznawane jest podanie leku drogą doustną to co do zasady powinien on być aplikowany w tej samej postaci, w której wywołał uprzednio odczyn alergiczny.

Gdy próba prowokacyjna (eksperymentalna) wykorzystywana jest w celu ustalenia bezpieczeństwa stosowania leku alternatywnego, zasady postępowania są podobne jak w procedurze diagnostycznej, choć wskazanym jest użycie do testu leku komercyjnego. Szczególną grupą chorych stanowią pacjenci prezentujący alergię na penicyliny. Są oni bowiem trzykrotnie bardziej narażeni na reakcje nadwrażliwości związane z przyjmowaniem cefalosporyn oraz mają dziesięciokrotnie większe ryzyko alergii na antybiotyki z innych grup. Fakt ten sugerowałby konieczność wykonania TS oraz próby prowokacyjnej przed wdrożeniem antybiotykoterapii oraz późniejsze faworyzowanie leków uprzednio sprawdzonych.

Podzielone są zdania co do konieczności dodatkowej kontroli ujemnego wyniku próby prowokacyjnej u pacjentów,

Tabela III. Porównanie czułości i swoistości testu aktywacji bazofilów (tabela zmodyfikowana wg [44])

		N	Grupa kontrolna	N	Czułość %	Swoistość %
Sanz i wsp. 2002	RN + PTS (+)	58	ZK	30	50	93
Torres i wsp. 2004	RN + PTS (+)	70	ZK	40	48	91
Arnoux i wsp. 2004	RN	35		40	9	100
Gamboa i wsp. 2004	RN + ST(-) + Prowokacja (+)	23	ZK	30	39	93
Kvedariene i wsp. 2005	RN	22	ZK	29	34	83
Erdmann i wsp. 2005	RN	20		-	35	-
De Weck i wsp. ENDA 2006	RN + PTS (±)	181	ZK	80	46	93

u których uprzednio pozytywne wyniki PTS i TS zanikły z czasem. Mimo iż prawdopodobieństwo resensytyzacji po ekspozycji na alergen jest niskie [36,47] część autorów zaleca wykonanie dodatkowego PTS po upływie 2-4 tygodni od uzyskania ujemnej próby prowokacyjnej. Podobnie kontrolne testy skórne proponowane są w przypadku pierwotnego uzyskania negatywnego wyniku badań prowadzonych u pacjentów, u których czas między reakcją niepożądaną a prowadzoną diagnostyką przekracza 6 miesięcy [26].

Mimo iż próba prowokacyjna jako metoda badawcza uznawana jest za „złoty standard” w diagnostyce alergii na leki wykonywana jest zbyt rzadko. Niejednokrotnie jej wykonanie wiąże się z licznymi wątpliwościami proceduralnymi ponieważ ze względu na mnogość dostępnych substancji brak jest protokołów badań oraz walidacji metody dla poszczególnych alergenów, a jej wykonanie jest czasochłonne i wymaga odpowiedniego zaplecza oraz doświadczenia ze strony alergologa.

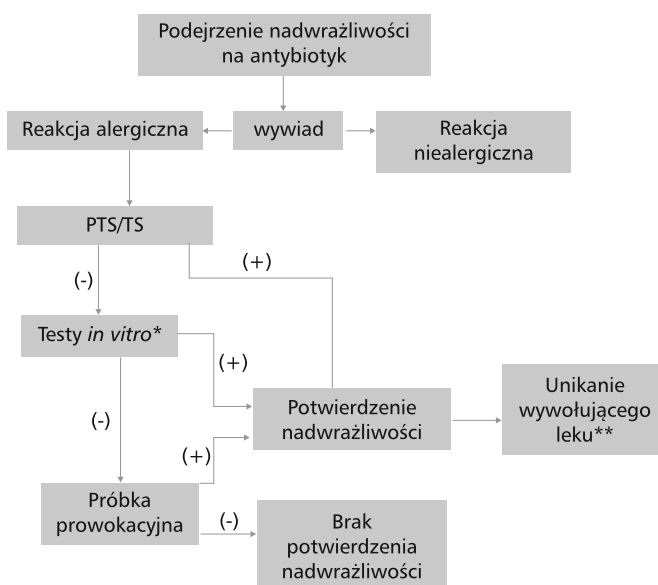
### Ogólne zasady diagnostyki alergii na antybiotyki

Wykazano, że blisko 10-20% pacjentów opieki ambulatoryjnej może zgłaszać w wywiadzie reakcję „alergiczną” po przyjęciu antybiotyku z grupy  $\beta$ -laktamów, najczęściej amoksyliny [42,48,49]. Jednakże badanie alergologiczne u blisko 75% pacjentów z takim wywiadem nie potwierdza istnienia alergii na dany antybiotyk [50]. Dlatego też diagnostyka oparta jedynie o wywiad kliniczny jest błędem i może prowadzić do niepotrzebnego wykluczenia niektórych leków z terapii pacjenta oraz narazić go na stosowanie często mniej skutecznych, bardziej toksycznych i droższych schematów terapeutycznych. Mimo, iż wywiad stanowi zasadniczą część rozpoznania koniecznym jest wykonanie dodatkowych testów diagnostycznych. Dla tego też stawianie rozpoznania alergii na antybiotyki (oraz inne leki) w warunkach poradni POZ bez prowadzenia jakiegokolwiek specjalistycznej diagnostyki jest niewłaściwe i stanowi główne źródło wysokiej nadrozpoznowalności alergii na leki w tym na antybiotyki [44].

Metody wykorzystywane w diagnostyce IgE zależnej nadwrażliwości na antybiotyki (testy skórne i metody *in vitro*) są często mało czułe i ze względu na stosunkowo niewielką grupę dotkniętych chorobą pacjentów rzadko posiadają zwalidowane protokoły postępowania. Oceniając wykonane testy należy pamiętać, że ujemny wynik ma słabą wartość predykcyjną z powodu ograniczonej czułości. Tak więc wynik dodatni pozwala na zakończenie procedury diagnostycznej i rozpoznanie alergii natomiast wynik negatywny zobowiązuje do wykonania kolejnych badań. Łączenie kilku metod daje znaczny wzrost czułości i swoistości wykonywanej procedury. Przykładowy schemat o >90% czułości i prawie 100% swoistości prezentuje rycina 1.

### Piśmiennictwo

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-9.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R i wsp. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
3. Coombs PR, Gell RR. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. (w) *Clinical Aspects of Immunology*. Gell RR (red.). Oxford University Press, Oxford 1968: 575-96.
4. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J i wsp. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961-72.
5. Zambonino MAMC, Corzo JL, Requena G i wsp. Analysis of drug hypersensitivity reactions in a large serie of children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133-263.
6. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am* 2010; 94: 805-20.



Ryc. 1. Algorytm diagnostyki alergii na antybiotyki [53]

\* Rekomendowane jest wykonanie dobrze zwalidowanych testów *in vitro* w przypadku gdy uprzednio wystąpiła ciężka reakcja lub jeżeli wykonanie testów skórnych jest niemożliwe. Testy *in vitro* mogą potwierdzić nadwrażliwość na lek jedynie w przypadku adekwatnego wywiadu i/lub pozytywnego wyniku innych testów. W praktyce najczęściej używane jest oznaczenie lekowo swoistych IgE

\*\* W uzasadnionych przypadkach można rozważyć desensytyzację na lek powodujący reakcję nadwrażliwości

Złotym standardem i jednocześnie procedurą definitywnie kończącą proces diagnostyki alergii IgE zależnej jest próba prowokacyjna. Należy ją wykonać zawsze gdy wcześniej wykonane badania przyniosły efekt negatywny, zarówno w trakcie diagnostyki alergii na antybiotyki, jak i w trakcie poszukiwania bezpiecznych preparatów alternatywnych. Ze względu na zmiany osobnicze okres utrzymywania się wykrywalnego poziomu specyficznych IgE w organizmie pacjenta oraz zdolnych do reakcji swoistej komórek tucznych oraz bazofilów diagnostykę należy prowadzić w 1-6 miesięcy od wystąpienia objawów alergii. W tym okresie wszystkie z opisanych wyżej metod diagnostycznych charakteryzują się najwyższą czułością i tym samym przydatnością kliniczną. Mimo iż diagnostyka alergii na antybiotyki jest procesem żmudnym i często czasochłonnym to warta jest korzyści odniesionej przez pacjenta mogącego ponownie korzystać z pełnej gamy faktycznie tolerowanych antybiotyków lub pewności unikania potencjalnie mogących wywołać reakcje alergiczne.

7. Torres MJ, Romano A, Mayorga C i wsp. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001; 56: 850-6.
8. Blanca M. Allergic reactions to penicillins. A changing world? *Allergy* 1995; 50: 777-82.
9. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ i wsp. Side-chain specific reactions to betalactams: 14 years later. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 192-7.
10. Trubiano JA, Cairns KA, Evans JA i wsp. The prevalence and impact of antimicrobial allergies and adverse drug reactions at an Australian tertiary centre. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 572.
11. Ardern-Jones MR, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 672-83.
12. Fernandez TD, Mayorga C, Ariza A i wsp. Allergic reactions to antibiotics in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 278-85.
13. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin-allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 357-62.
14. Seitz CS, Bröcker EB and Trautmann A. Diagnostic testing in suspected fluoroquinolone hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1738-45.
15. Romano A, Gue'ant-Rodriguez M-R, Viola M i wsp. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1234-42.
16. Bousquet PJ, Kvedariene V, Co-Minh HB i wsp. Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to beta-lactams. *Allergy* 2007; 62: 872-6.
17. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM i wsp. Diagnosis of Immediate-Type  $\beta$ -Lactam Allergy In Vitro by Flow-Cytometric Basophil Activation Test and Sulfi doleukotriene Production: A Multi-center Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 91-109.
18. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 2778-91.
19. Brockow K, Romano A, Blanca M i wsp. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.
20. Brockow K, Garvey LH, Aberer W i wsp. Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702-12.
21. Manuyakorn W, Singvijarn P, Benjaponpitak S i wsp. Skin testing with  $\beta$ -lactam Antibiotics for Diagnosis of  $\beta$ -lactam Hypersensitivity in Children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; doi: 10.12932/AP0750 (w druku).
22. Co-Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C i wsp. Systemic reactions during skin tests with  $\beta$ -lactams: a risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 466-8.
23. Bruynzeel DP, Maibach HI. Patch testing in systemic drug eruptions. *Clin Dermatol* 1997; 15: 479-84.
24. Campi P, Pichler WJ. Quinolone hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 275-81.
25. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL i wsp. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 994-9.
26. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL i wsp. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy* 2014; 69: 806-9.
27. Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ i wsp. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 918-24.
28. Blanca M, Romano A, Torres MJ i wsp. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64: 183-93.
29. Torres MJ, Mayorga C, Cornejo-Garcia JA i wsp. IgE antibodies to penicillin in skin test negative patients. *Allergy* 2002; 57: 965.
30. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ i wsp. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001; 56: 862-70.
31. Sanz ML, Gamboa PM, Antepara I i wsp. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *ClinExp Allergy* 2002; 32: 277-86.
32. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ i wsp. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy* 2007; 62: 47-52.
33. Garcia-Aviles C, Sanz ML, Gamboa PM i wsp. Antigen specific quantification of sulfidoleukotrienes in patients allergic to Beta-lactam antibiotics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 37-45.
34. Macy E, Goldberg B, Poon KY. Use of commercial anti-penicillin IgE fluorometric enzyme immunoassays to diagnose penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 136-41.
35. Hjortlund J, Mortz CG, Stage TB i wsp. Positive serum specific IgE has a short half-life in patients with penicillin allergy and reversal does not always indicate tolerance. *Clin Transl Allergy* 2014; 4: 34.
36. Hershkovich J, Broides A, Kirjner L i wsp. Beta lactam allergy and resensitization in children with suspected beta lactam allergy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 726-30.
37. Małolepszy J, Mędrała W, Kuna P i wsp. Oznaczenie całkowitego stężenia IgE i alergenowo swoistego IgE w surowicy. Standardy do Alergologii. Część I pod patronatem Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. The UCB Institute of Allergy 2003: 29-34.
38. Decuyper II, Ebo DG, Uyttebroek AP i wsp. Quantification of specific IgE antibodies in immediate drug hypersensitivity: More shortcomings than potentials? *Clin Chim Acta*. 2016; 460: 184-9.
39. Ebo DG, Leysen J, Mayorga C i wsp. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy* 2011; 66: 1275-86.
40. Torres MJ, Padial A, Mayorga C i wsp. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1768-75.
41. Gamboa PM, Garcia-Aviles MC, Urrutia I i wsp. Basophil activation and sulfidoleukotriene production in patients with immediate allergy to betalactam antibiotics and negative skin tests. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 278-83.
42. Fernandez TD, Torres MJ, Blanca-Lopez N i wsp. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy* 2009; 64: 242-8.
43. de Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM i wsp. Diagnostic Tests Based on Human Basophils: More Potentials and Perspectives than Pitfalls. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146: 177-89.
44. Stevenson DD, Kowalski ML. An epidemic of over diagnosing drug allergies. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 92-4.
45. Aberer W, Bircher A, Romano A i wsp. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-63.
46. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W i wsp. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organization Journal*, doi: 10.1186/s 40413-016-0122-3.

47. Bittner A, Greenberger P. Incidence of Resensitization after Tolerating Penicillin Treatment in Penicillin-Allergic Patients. *Allergy and Asthma Proc* 2004; 25: 161-4.
48. Picard M, Begin P, Bouchard H i wsp. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 252-7.
49. Trubiano JA, Pai Mangalore R, Baey YW i wsp. Old but not forgotten: Antibiotic allergies in General Medicine (the AGM Study). *Med J Aust* 2016; 204: 273.
50. Moreno E, Elena L, Muñoz-Bellido F i wsp. Performance in real-life of the ENDA algorithm in immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2016; doi: 10.1111/all.13032 (w druku).
51. Gomes E, Brockow K, Kuyucu S i wsp. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016; 71: 149-61.