

Nadwrażliwość na cefalosporyny o dwóch różnych łańcuchach bocznych

Drug hypersensitivity to two cephalosporins with different side-chains

LESIA ROZLUCKA, KATARZYNA SŁOTA, BARBARA ROGALA, JOANNA GLÜCK

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Antybiotyki beta-laktamowe stanowią jedną z najczęstszych przyczyn alergii na leki. W grupie cefalosporyn nadwrażliwość może dotyczyć zarówno pojedynczego antybiotyku, antybiotyków o identycznej budowie łańcucha bocznego, jak i całego pierścienia beta-laktamowego. Wstrząs anafilaktyczny spowodowany cefalosporynami jest zjawiskiem rzadkim.

W artykule przedstawiamy przypadek pacjentki, początkowo tolerującej cefalosporyny, u której wykazano nadwrażliwość krzyżową na dwie cefalosporyny o różnej budowie łańcucha bocznego. Pogłębienie diagnostyki umożliwiło wykluczenie nadwrażliwości na pierścień beta-laktamowy oraz wytypowanie bezpiecznych antybiotyków beta i nie-beta-laktamowych. Omówiono diagnostykę nadwrażliwości na antybiotyki, występowanie reakcji krzyżowych oraz postępowanie w przypadku potwierdzenia nadwrażliwości.

Słowa kluczowe: nadwrażliwość na leki, cefalosporyny, beta-laktamy, reakcja krzyżowa, anafilaksja

Summary

Beta-lactam antibiotics are one of the most common causes of drug allergies. Hypersensitivity to cephalosporins may occur due to single cephalosporin, cephalosporins with identical side-chain structure or to the whole beta-lactam ring. Anaphylactic shock caused by cephalosporins is very rare.

In this article, we present the case of a patient, in whom we confirmed hypersensitivity to two cephalosporins with different side-chain structure. The patient tolerated cephalosporins well in the past. Diagnostic extension excluded hypersensitivity to the beta-lactam ring and allowed us to select safe beta and non-beta-lactams. We also discussed drug hypersensitivity diagnostics, cross-reactivity and alternative treatment in patients with confirmed hypersensitivity.

Keywords: drug hypersensitivity reactions, cephalosporins, beta-lactams, cross-reactivity, anaphylaxis

© *Alergia Astma Immunologia* 2019, 24 (3): 151-154

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

lek. Lesia Rozlucka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii
Klinicznej

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ul. Medyków 14, 40-752 Katowice

tel./fax: 32 789 4641

e-mail: lesia.rozlucka@gmail.com

WSTĘP

Antybiotyki beta-laktamowe, do których należą cefalosporyny, penicyliny, monobaktamy oraz karbapenemy, stanowią jedną z najczęstszych przyczyn nadwrażliwości polekowych [1]. Wspólną cechą tych antybiotyków jest pierścień beta-laktamowy. W penicylinach przylega on do sąsiedniego pierścienia tiazolidynowego, w karbapenemach do zmodyfikowanego tiazolidynowego oraz do dihydrotiazynowego w cefalosporynach. W budowie monobaktamów nie występuje natomiast dodatkowy pierścień. Podwójny pierścień cefalosporyn jest połączony z łańcuchem bocznym R₁ determinującym oporność na beta-laktamazy, oraz z R₂ wpływającym na okres biologicznego półtrwania antybiotyku [2, 3]. Obecnie wyróżniamy pięć generacji cefalosporyn. Leki te charakteryzują się szerokim spektrum działania, a jednocześnie względnie małym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Z tego powodu należą do powszechnie stosowanych antybiotyków zarówno w leczeniu ambulatoryjnym, jak i szpitalnym. Coraz bardziej narasta jednak problem nadwrażliwości krzyżowych pomiędzy tymi lekami [3-5].

Ze względu na podobieństwo w budowie beta-laktamów (m.in. struktura podwójnego pierścienia, identyczne lub podobne łańcuchy boczne) reakcje nadwrażliwości mogą dotyczyć zarówno pojedynczej cefalosporyny, cefalosporyn o podobnym łańcuchu bocznym, a także przypadku uczulenia na pierścień beta-laktamowy całej grupy cefalosporyn wraz z innymi antybiotykami beta-laktamowymi [4, 6]. Najczęściej stwierdza się nadwrażliwość krzyżową pomiędzy cefalosporynami, ze względu na podobieństwo budowy łańcucha bocznego i na tej podstawie rozróżnia się trzy grupy: A - z łańcuchem bocznym metoksyiminowym, B - z łańcuchem bocznym aminowym, C - cefalosporyn o różnorodnej budowie łańcucha (tab. I) [5].

Reakcje nadwrażliwości na leki dzielimy w zależności od czasu wystąpienia reakcji oraz mechanizmów immunologicznych na:

- natychmiastowe – najczęściej zależne od przeciwciał klasy IgE,

Tabela I. Podział cefalosporyn w zależności od podobieństwa w budowie łańcucha bocznego [4]

| Grupa A - metoksyiminowa | Grupa B - aminocefalosporyny | Grupa C - różnorodna |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriakson • Cefotaksym • Cefuroksym • Cefepim • Ceftazydym • Cefodyzym | <ul style="list-style-type: none"> • Cefaklor • Cefaleksyna • Cefadroksyl | <ul style="list-style-type: none"> • Cefazolina • Cefamandol • Cefoperazon • Ceftibuten |

- opóźnione – zależne między innymi od limfocytów T, posiadających na swojej powierzchni receptor TCR, swoisty dla leku powodującego nadwrażliwość.

Za kryterium czasowe reakcji natychmiastowej przyjmuje się wystąpienie reakcji nadwrażliwości w ciągu pierwszej godziny od podania leku. Reakcje natychmiastowe manifestują się m.in. pokrzywką, obrzękiem, skurczem oskrzeli, a także wstrząsem anafilaktycznym, natomiast reakcje opóźnione występują najczęściej pod postacią osutki grudkowo-plamistej [6].

Wielokrotne stosowanie leku z tej samej grupy jest istotnym czynnikiem rozwoju nadwrażliwości [7]. W opisanym przypadku pacjentka początkowo tolerująca cefalosporyny, rozwinęła nadwrażliwość typu natychmiastowego na cefuroksym. Podczas planowej diagnostyki w Klinice, po śródskórnym podaniu cefazoliny, u pacjentki wystąpił pełnoobjawowy wstrząs anafilaktyczny, co sugerowało nadwrażliwość na cefalosporyny o łańcuchu bocznym innym niż metoksyiminowy. Wysunięto podejrzenie nadwrażliwości jedynie na niektóre cefalosporyny, a nie całą grupę beta-laktamów. Diagnostykę poszerzono o testy m.in. z amoksycyliną, nie wykazując cech nadwrażliwości.

OPIS PRZYPADKU

65-letnia chora, po przebytej reakcji uogólnionej nadwrażliwości wywołanej doustnym zażyciem cefuroksymu, została przyjęta do Kliniki Alergologii w celu wytypowania bezpiecznej antybiotykoterapii zastępczej. Pacjentka w przeszłości zażywała doustnie cefuroksym, bez jakichkolwiek objawów nadwrażliwości alergicznej. Pierwsze objawy nadwrażliwości po doustnym zażyciu cefuroksymu pojawiły się kilka lat przed hospitalizacją. Występowały wtedy osłabienie, zaczerwienienie twarzy oraz przejściowa duszność, objawy te zostały zbagatelizowane przez pacjentkę i ustąpiły bez interwencji lekarskiej. W marcu 2018 r. po doustnym zażyciu 250 mg cefuroksymu w postaci tabletki u pacjentki rozwinęła się pełnoobjawowa reakcja anafilaktyczna - zaczerwienienie twarzy, duszność, tachykardia, ból brzucha, nietrzymanie stolca. Pacjentka została przewieziona do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego, gdzie zastosowano steroidoterapię systemową, leczenie przeciwhistaminowe oraz tlenoterapię, uzyskując ustąpienie dolegliwości. Pół roku później, po przypadkowym zażyciu kropli cefuroksymu w postaci syropu, przeznaczonych dla wnuka, u pacjentki ponownie wystąpił wstrząs anafilaktyczny wymagający interwencji w SOR.

U pacjentki zaplanowano diagnostykę nadwrażliwości na beta-laktamy o innym łańcuchu bocznym niż cefuroksym. Badania alergologiczne miały obejmować punktowe

testy skórne (PTS) oraz testy śródskórne (TS), a następnie prowokację domięśniową cefazoliną należącą do grupy C, testy punktowe i śródskórne z aminopenicyliną, a także oznaczenie stężeń w surowicy IgE swoistych przeciw antybiotykowi. Na przedniej powierzchni przedramion wykonano próbę dodatnią z histaminą i ujemną z 0,9% NaCl oraz założono PTS i kolejno TS z cefazoliną. Punktowy test skórnym był ujemny, natomiast po śródskórnym podaniu leku w rozcieńczeniu 1:10000 u pacjentki wystąpiła duszność, zaczerwienienie i świąd twarzy, obrzęk twarzy, tułowia i rąk. Osluchowo nad polami płucnymi stwierdzano pojedyncze świsty, tachykardię 110/min, RR 130/80mmHg, SaO₂ wynosiła 98%. Zgodnie z wytycznymi RKO pacjentce założono wkłucie dożylnie, a następnie podano 0,3 mg adrenaliny domięśniowo, 100 mg fenazoliny domięśniowo, 8 mg deksametazonu dożylnie, zastosowano nawadnianie parenteralne, tlenoterapię bierną oraz inhalacje z salbutamolem w dawce 5 mg, uzyskując całkowite ustąpienie dolegliwości.

Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki wykazano nadwrażliwość typu natychmiastowego na cefazolinę. W związku ze współistniejącą nadwrażliwością na cefuroksym, chora została wypisana z Kliniki z zaleceniem zakazu stosowania antybiotyków beta-laktamowych. Na dalszym etapie postępowania diagnostycznego zaplanowano wytypowanie alternatywnej antybiotykoterapii zastępczej w warunkach szpitalnych.

Podczas kolejnej hospitalizacji pacjentce założono PTS i TS z amoksycyliną z kwasem klawulanowym, które były ujemne, a następnie wykonano test prowokacji doustnej do łącznej dawki 1000 mg, również nie stwierdzając cech nadwrażliwości. Dodatkowo u chorej wykonano testy tolerancji ciprofloksacyny (do łącznej dawki 500 mg) oraz klarytromycyny (do łącznej dawki 500mg) nie stwierdzając cech nadwrażliwości. Chorą wypisano do domu z zaleceniem zakazu stosowania jedynie cefalosporyn. Chora otrzymała paszport lekowy zawierający wykaz bezpiecznych leków, w razie konieczności antybiotykoterapii.

OMÓWIENIE

Zalecany algorytm diagnostyki nadwrażliwości alergicznej na leki obejmuje wywiad i badanie fizykalne, testy skórne i laboratoryjne oraz próby prowokacyjne. Wnikliwa analiza objawów zgłaszanych w trakcie zbierania wywiadu lekarskiego pozwala nie tylko wstępnie określić substancję odpowiedzialną za wystąpienie objawów, ale umożliwia również ocenę mechanizmu reakcji nadwrażliwości (natychmiastowa/opóźniona) [6, 8]. Według Brockowa i wsp. czułość PTS i TS dla antybiotyków beta-laktamowych

wynosi około 70%, przy swoistości 97-100%, co w połączeniu ze stosunkowo małym kosztem i bezpieczeństwem wykonania, stanowi podstawowe narzędzie diagnostyki nadwrażliwości na leki [9].

W przypadku ujemnych wyników testów skórnych, „złotym standardem” diagnostyki jest próba prowokacyjna [6]. Chiriac i wsp. zalecają aby doustne testy prowokacji na beta-laktamy przeprowadzać według schematu: 5-15-30-50% dawki terapeutycznej badanego leku [10]. Schemat diagnostyki nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe rozpoczyna się od wykonania testów punktowych oraz śródskórnych w miarę możliwości z determinantami poszczególnych antybiotyków. Zaleca się, aby wykonywać je po 4-6 tygodniach od przebytej reakcji nadwrażliwości. Interpretacja wyników powinna obejmować zarówno odczyt natychmiastowy (po 20 minutach) jak i opóźniony (po upływie 1 godziny). Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z reakcją anafilaktyczną w przeszłości, dlatego zaleca się rozpoczynanie testów od stężeń 1:10 000, a nawet 1:100 000. U pozostałych osób diagnostykę rozpoczyna się od stężenia 1:100 [8]. Aktualnie niemożliwe jest przeprowadzenie testów z determinantami mniejszymi i większymi, ze względu na niedostępność preparatów diagnostycznych, dlatego diagnostyka ograniczona jest do testów z pełnymi lekami.

Kolejnym etapem diagnostycznym jest oznaczanie swoistych IgE przeciwko wybranym lekom w surowicy. Metoda ta nie zalicza się do metod diagnostycznych pierwszego rzutu, ze względu na duży odsetek wyników fałszywie ujemnych. Przydaje się natomiast u pacjentów, u których wykonanie PTS lub TS jest problematyczne np. ze względu na stan skóry lub brak współpracy pacjenta. Oznaczone sIgE w połączeniu z PTS i TS, zwiększa prawdopodobieństwo postawienia trafnej diagnozy. Rozstrzygającym badaniem diagnostycznym nadwrażliwości na leki są próby prowokacyjne. Wskazane są one szczególnie, gdy w PTS i TS uzyskano wynik ujemny lub w wykonanych badaniach wyniki są niejednoznaczne. Zaleca się aby rozpoczynać prowokacje lekowe od podania substancji w rozcieńczeniu 1:10000, a następnie zwiększać dawkę, zachowując odpowiednie odstępy czasowe (30-60 min), aby zminimalizować ryzyko anafilaksji. W typowaniu bezpiecznej antybiotykoterapii zastępczej stosuje się testy tolerancji leków [6, 8].

Istotnym zagadnieniem poruszonym w piśmiennictwie są reakcje krzyżowe w przebiegu nadwrażliwości na cefalosporyny. W swoich badaniach Romano i wsp. zwracają uwagę na fakt, iż reakcje krzyżowe pomiędzy cefalosporynami zależą głównie od podobieństwa w strukturze łańcucha bocznego R1. W badaniu przeprowadzonym wśród 102 uczestników z nadwrażliwością natychmiastową na cefalosporyny, wykonano testy z cefalosporynami o innym łańcuchu bocznym, niż lek powodujący nadwrażliwość. Nie stwierdzono dodatnich wyników testów wśród badanych leków, co wydaje się potwierdzać bezpieczeństwo stosowania alternatywnych cefalosporyn w razie konieczności, ale po uprzednim wykonaniu diagnostyki [3]. Przeprowadzono również badanie z udziałem 98 pacjentów z potwierdzoną nadwrażliwością natychmiastową na cefalosporyny. U tych pacjentów wykonano PTS i TS z innymi beta-laktamami, które wykazały reaktywność krzyżową dla penicylin 25,5%, monobaktamów 3,1%, imепенemu/cilastatyny 1% i 1% dla meropenemu [4]. Ze względu na swoją budowę karbapenemu oraz monobaktamy wydają się być

bezpieczną alternatywą dla osób uczulonych na penicyliny oraz cefalosporyny [11].

W retrospektywnej analizie Macy i wsp. przeanalizowali historie chorób 622456 pacjentów poddanych 901908 cyklem doustnego leczenia cefalosporyną. Wśród nich udokumentowano 5 przypadków wstrząsu anafilaktycznego po zażyciu leku. W przypadku pacjentów, u których lek podawany był dożylnie (326867 pacjentów, 487630 ekspozycji na lek) wstrząs anafilaktyczny wystąpił w 8 przypadkach. Świadczy to o niezwykle rzadkim występowaniu tego typu reakcji [12].

W opisanym przypadku reakcja krzyżowa występuje tylko między cefalosporynami, natomiast nie stwierdzono nadwrażliwości na całą grupę beta-laktamów, która wynikałaby z uczulenia na pierścień beta-laktamowy. Pierścień beta-laktamowy jest haptenem i reakcja nadwrażliwości zachodzi dopiero po jego otwarciu i uwolnieniu determinant, dlatego też w przypadku nadwrażliwości na całą grupę beta-laktamów testy skórne dają wynik ujemny, a dopiero prowokacja doustna lub parenteralna, doprowadzająca do zmiany haptenu w antygen, wywołuje objawy kliniczne. U pacjentki objawy anafilaksji wystąpiły już w trakcie diagnostyki na poziomie testów skórnych, co przemawia za uczuleniem na niektóre beta-laktamy, w tym przypadku różne cefalosporyny, a nie na całą grupę antybiotyków beta-laktamowych. Pogłębienie diagnostyki o testy punktowe, testy śródskórne oraz doustną próbę prowokacyjną z amoksycyliną, a także doustne testy tolerancji ciprofloksacyny i klarytromycyny, umożliwiły ostateczne wykluczenie nadwrażliwości na pierścień beta-laktamowy oraz wytypowanie bezpiecznych antybiotyków beta i nie-beta-laktamowych.

Podsumowując, wstrząs anafilaktyczny spowodowany cefalosporynami jest rzadkim zjawiskiem. W opisanym przypadku wykazano nadwrażliwość krzyżową na dwie cefalosporyny o różnej budowie łańcucha bocznego. Mimo ciężkiego przebiegu reakcji nadwrażliwości na niektóre antybiotyki beta-laktamowe, zalecana jest diagnostyka na inne antybiotyki beta-laktamowe, ze względu na bardzo szerokie zastosowanie tej grupy leków.

Diagnostyka ma jednak szereg ograniczeń, do których należą m.in. możliwość wywołania uczulenia poprzez wykonywanie testów i prowokacji lekowych, możliwość odświeżenia pamięci na wcześniej występujące uczulenie oraz krótki okres ważności przeprowadzonej diagnostyki. W warunkach idealnych u osoby z przekonującym wywiadem w kierunku nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe diagnostykę na konkretny antybiotyk należałoby przeprowadzać bezpośrednio przed jego wdrożeniem do leczenia, traktując próbę prowokacji jako pierwsze podanie leku, np. w leczeniu celowanym po uzyskaniu wyniku antybiogramu. W warunkach realnych jest to jednak niemożliwe, gdyż w polskim systemie opieki zdrowotnej nie praktykuje się zatrudniania konsultanta alergologa na oddziałach zabiegowych i intensywnej terapii, gdzie szczególnie potrzebne jest podawanie antybiotyków celowanych.

W razie braku bezpiecznego leku zastępczego zaleca się przeprowadzenie desyntyzacji lekowej w warunkach szpitalnych zgodnie z wytycznymi *American Joint Task Force on Drug Allergy* [13]. Procedurę tę przeprowadza się bezpośrednio przed wdrożeniem leczenia, gdyż zapewnia ona jedynie czasową tolerancję leku.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Kurek M, Grycmacher-Łapko V. Alergia na antybiotyki. Bezpieczna antybiotykoterapia u osób z potwierdzoną i niepotwierdzoną alergią na antybiotyki beta-laktamowe. *Alergia Astma Immunol* 2006; 11: 175-87.
3. 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: 685-691.e3.
4. 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.
5. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, Valluzzi RL. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16: 24.
6. Kurek M, Poziomkowska-Gęsicka I, Wiśniewska M. Allergic and non-allergic hypersensitivity to antibiotics. Guidelines of the Section of Drug Hypersensitivity of the Polish Society of Allergology. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2018; 5: 23-37.
7. Kowalski M, Bochenek G, Bodzenta-Łukaszyk A, et al. Introduction to management of drug hypersensitivity. Guidelines of the Section of Drug Hypersensitivity of the Polish Society of Allergology. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology*. 2018; 5: 3-9.
8. Brzezińska-Pawłowska O, Kowalski M. Zasady diagnostyki w alergii natychmiastowej na antybiotyki. *Alergia Astma Immunol* 2016; 21: 102-9.
9. 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.
10. Chiriac AM, Rerkpattanapipat T, Bousquet PJ, et al. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2017; 72: 552-61.
11. Torres MJ, Adkinson NF, Caubet JC, et al. Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 40-45.
12. Macy E, Contreras R. Adverse reactions associated with oral and parenteral use of cephalosporins: A retrospective population-based analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 745-52.e5.
13. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, et al. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 259-73.