

АЛЕРГИЈА НА ЦЕФАЛОСПОРИНСКЕ АНТИБИОТИКЕ У ДЕЧЈЕМ УЗРАСТУ

Марина АТАНАСКОВИЋ-МАРКОВИЋ, Бранимир НЕСТОРОВИЋ

Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Посебан проблем представља давање цефалоспорина деци код које се јавља алергија на пеницилине с обзиром на то да хаптенске детерминанте цефалоспорина нису још у потпуности познате. Цефалоспорински антибиотици су широко примењивани у лечењу различитих врста инфекција, као и за профилаксу непосредно пре хируршке интервенције. Зато је циљ овог рада да се утврди учесталост алергијских реакција анафилактичког типа на цефалоспорине и њихова унакрсна алергијска реактивност са пеницилинима. У последњих осам година на Универзитетској дечјој клиници у Београду испитивана је група од 1.170 деце са позитивном анамнезом о могућој анафилактичкој алергијској реакцији при претходном контакту са пеницилинским и/или цефалоспоринским антибиотицима. Свој деци су урађена кожна тестирања пеницилинским и цефалоспоринским препаратима. Уколико су кожни тестови били негативни, урађен је дозно-провокациони тест с леком, а уколико су били позитивни, прекидано је даље испитивање а деца су проглашена алергичном на дати лек. Добијена учесталост алергијске реакције анафилактичког типа на цефалоспорине креће се у распону од 0,2 % до 17 %, у зависности од генерације цефалоспорина. Унакрсна алергијска реакција између цефалоспорина и пеницилина износи од 0,1 % до 14,5 %, а између одговарајућих генерација цефалоспорина од 0 % до 11,7 %.

Кључне речи: алергија, цефалоспорини, пеницилини, унакрсна реактивност.

УВОД

После пеницилина, цефалоспорини су најчешће преписивани бета-лактамски антибиотици, што је условљено и појавом честих нежељених алергијских реакција на ове антибиотике [1]. Учесталост нежељених алергијских реакција на цефалоспоринске антибиотике креће се у распону од 1 % до 10 %, док је анафилактичка екстремно ретка (< 0,02 %) [2].

Цефалоспорини и пеницилини у својој структури имају заједнички бета-лактамски прстен, који је код пеницилина конјунгован са тиазолидинским, а код цефалоспорина са дихидротијазинским прстеном. Ови лекови се међусобно разликују и на основу хемијске структуре бочног ланца [1, 3]. Алергија на пеницилин представља модел за испитивање алергије на лекове. За разлику од добро познатих пеницилинских антигенских детерминанти, антигенске детерминанте цефалоспоринских антибиотика још нису у потпуности испитане, али су у току експерименталне студије које идентификују цефалоспоринске епитопе и антигена која су специфична само за цефалоспорине (са минималним или никаквим препознавањем пеницилина) [1, 4, 5].

Посебан проблем представља давање цефалоспоринских антибиотика деци код којих се јавља алергија на пеницилинске антибиотике. До сада није утврђена тачна учесталост унакрсне алергијске реакције анафилактичког типа између пеницилинских и цефалоспоринских антибиотика, сем за цефалоспорине I генерације и пеницилине, и она износи 15-25 % (Атсуми и сарадници, 1967). Према резултатима испитивања нови-

јих генерација цефалоспорина, добијен је много мањи проценат унакрсне алергијске реакције са пеницилинима [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да се утврди учесталост алергијских реакција анафилактичког типа на цефалоспоринске антибиотике и учесталост унакрсне алергијске реакције између цефалоспоринских и пеницилинских антибиотика.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

На Универзитетској дечјој клиници у Београду у последњих осам година испитивали смо групу од 1.170 деце са позитивном анамнезом о могућој анафилактичкој алергијској реакцији (уртикарија, ангиоедем, *wheezing* и шок) при претходном контакту са пеницилинским и/или цефалоспоринским антибиотицима.

Свој деци смо радили прик (*prick*) и интрадермне кожане тестове пеницилоил-полилизином (ППЛ), бензилпеницилином (пеницилин Г), феносиметилпеницилином (пеницилин В), амоксицилином (*amoxicillin*), ампицилином (*ampicilin*), цефалексином (*cefalexin*), цефаклором (*cefaclor*), цефтриаксоном (*ceftriaxon*) и цефотаксимом (*cefotaxim*).

Прик и интрадермне кожане тестове радили смо на воларној страни подлактице, и то растућом концентрацијом лека, које су предложили Аудикана (*Audicana*) и сарадници [6], а резултате теста читали након 15-20 минута. Резултате смо проглашавали позитивним када је била присутна папула већа од 3 mm у ди-

јаметру за прик тест, односно већа од 5 *mm* у дијаметру за интрадермни тест. Да би тестове правилније интерпретирали, радили смо и контролне пробе са хистамином (позитивна контрола) и физиолошким раствором (негативна контрола), те на тај начин избегли грешке услед дермографизма.

Код деце са негативним кожним пробама радили смо дозно-провокациони тест с леком. Уколико су кожне пробе биле позитивне, прекидали смо даље испитивање а децу прогласили алергичном на дати лек.

Дозно-провокациони тест рађен је с растућим дозама лекова (перорално или парентерално) у размаку од 60 минута. Уколико је дозно-провокациони тест био негативан, дата је једнократна терапијска доза лека. Након давања појединачне дозе лека, деца су праћена у току једног часа, 24 часа, 48 сати и 72 сата.

РЕЗУЛТАТИ

Од 1.170 испитане деце, били су 661 дечак (52,2 %) и 559 девојчица (47,8 %) узраста од шест и по месеца до 14 година (са просеком година $7,62 \pm 3,93$). Позитивне кожне пробе на цефалексин имало је 176 деце (15 %), на цефаклор 199 деце (17 %), на цефтриаксон седморо деце (0,6 %), а на цефотаксим само двоје деце (0,2 %).

Код двоје деце након 20 минута од узимања пуне терапијске дозе цефалексина дошло је до појаве уртикарије, а само код једног детета до појаве генерализоване уртикарије након 12 сати од завршетка дозно-провокативног теста цефаклором. Закаслелу алергијску реакцију на цефтриаксон и цефотаксин није имало ни једно дете.

Унакрсна алергијска реакција између цефалексина и пеницилина Г показала се код 150 деце (12,8 %), а између цефалексина и пеницилина В код 103 деце (9,6 %). Позитивне кожне пробе на цефалексин и ампицилин имало је 116 деце (9,9 %), док је на цефалексин и амоксицилин имало 114 деце (9,7 %). Сто тридесет и седморо деце (11,7 %) показало је унакрсну алергијску реакцију између цефалексина и цефаклора, а двоје деце (0,2 %) између цефалексина и цефтриаксона, док ниједно дете није показало унакрсну алергијску реакцију између цефалексина и цефотаксима.

Позитивне кожне пробе на цефаклор и пеницилин Г показале су се код 170 деце (14,5 %), а на цефаклор и пеницилин В код 123 деце (10,5 %). Унакрсну алергијску реакцију између цефаклора и ампицилина имало је 141 дете (12 %), а између цефаклора и амоксицилина 135 деце (11,5 %). Код четворо деце (0,3 %) показала се унакрсна реактивност између цефаклора и цефтриаксона, а код само једног детета (0,1 %) између цефаклора и цефотаксима.

Позитивне кожне пробе и на цефтриаксон и на пеницилин Г имало је четворо деце (0,3 %), једно дете (0,1 %) на цефтриаксон и пеницилин В, односно на цефтриаксон и ампицилин, а двоје деце (0,2 %) на цефтриаксон и амоксицилин. Унакрсну реактивност између цефтриаксона и цефотаксима није показало ни једно дете.

Двоје деце (0,2 %) показало је унакрсну алергијску реакцију између цефотаксима и пеницилина Г, а по

једно дете (0,1 %) између цефотаксима и пеницилина В, цефотаксима и ампицилина, односно цефотаксима и амоксицилина.

ДИСКУСИЈА

С обзиром на то да хаптенске детерминанте цефалоспоринских антибиотика нису још у потпуности познате, унакрсна алергијска реакција између пеницилинских и цефалоспоринских антибиотика, као и између појединих цефалоспорина представља комплексан проблем. Раније се сматрало да је само бета-лактамски прстен одговоран за настајање алергијске реакције анафилактичког типа на ове антибиотике. Новија истраживања указују да је не само структура бочног ланца [6, 7, 13, 14] веома важна за настајак алергије на бета-лактамске антибиотике, већ и остале структуре које улазе у њихов састав (R_1 бочни ланац, R_1 бочни ланац + бета-лактамски прстен, бета-лактамски прстен + тијазолидински прстен, тијазолидински прстен, бета-лактамски прстен + дихидротиазински прстен + R_2 бочни ланац, дихидротиазински прстен + R_2 бочни ланац, R_2 бочни ланац), као и неке молекуле [1, 5].

Негативне кожне пробе на цефалексин имало је 994 деце (85 %), на цефаклор 971 дете (83 %), на цефтриаксон 1.163 деце (99,4 %), а на цефотаксим 1.168 деце (99,8 %), од укупно 1.170 испитане деце, тако да су кожне реакције настале у току претходног давања антибиотика биле коинциденција са основном болешћу, а не жељена алергијска реакција на дати лек.

Исто важи и за децу која су истовремено уз антибиотик користила и антипиретике (бруфен или салицилате) због хиперпиреције (анамнезни подаци) која се јавила у оквиру основне болести. Уртикарија и ангиоедем највероватније су били „коинцидентална реакција“, тј. више манифестација жељене алергијске реакције на антипиретике, него алергијска реакција на дати антибиотик. С обзиром на то да се провокациони тестови на антипиретике не раде код деце, анамнезни подаци су нам били довољни за постављање коначне дијагнозе.

Четиристо педесет и једно дете (38,5 %) било је позитивно на пеницилин Г, а толерисало је цефалексин, док су Аудикана и сарадници добили да је 29 особа, од 34 испитане особе, алергично на пеницилин, али толеришу цефалексин [6].

Атсуми и сарадници показали су да унакрсна алергијска реакција између цефалоспорина прве генерације и пеницилина износи 15-25 %, а Волз (*Volz*) и Нелсон (*Nelson*) да она износи 16 % [15]. Наши подаци о унакрсној алергијској реакцији између цефалоспорина прве генерације (цефалексин) и пеницилина Г изnose 12,8 %.

Бланка (*Blanca*) је показао да је цефаклор веома ефикасан и добро толерисан лек и да је само 2,3 % особа имало реакцију на овај лек [13]. Наши подаци се доста разликују и добили смо да је 17 % деце имало реакцију на цефаклор.

Унакрсна алергијска реакција између цефалоспорина II генерације (цефаклор) и полусинтетских пе-

ницилина (ампицилин и амоксицилин) од 1.170 тестиране деце износи 12 %, односно 11,5 %. Поређење наших резултата са досад објављеним подацима из литературе није могуће, јер слична испитивања, према нама доступним подацима, нису вршена. До сада су објављени само појединачни случајеви алергије на цефалоспоринске антибиотике II генерације [7, 10, 16, 17].

Унакрсна алергијска реактивност између цефалоспорина III генерације (цефтриаксон и цефотаксим) и полусинтетских пеницилина (ампицилин и амоксицилин), према нашим резултатима, износи од 0,1 % до 0,2 %. Потврда наших резултата до сада објављеном литературом није могућа, јер слична испитивања, према нама доступним подацима, нису вршена. Такође су досад објављени само појединачни случајеви алергије на цефалоспоринске антибиотике III генерације [9, 10, 18].

Објављена два случаја унакрсне алергијске реакције између цефалоспорина III генерације (цефтриаксона и цефотаксима, односно цефтриаксона и цефтазидина) [4, 8]. Наши резултати показују да ниједно дете, тј. 0 %, од 1.170 испитане деце није показало унакрсну алергијску реакцију између цефалексина и цефотаксима, иако имају индентичан бочни ланац.

ЗАКЉУЧАК

На основу добијених резултата закључили смо да је учесталост јављања алергијских реакција анафилактичког типа на цефалоспоринске антибиотике I и II генерације већа у односу на цефалоспоринске антибиотике III генерације. Унакрсна алергијска реакција између цефалоспоринских антибиотика I и II генерације и пеницилина Г знатно је већа у односу на унакрсну алергијску реакцију између цефалоспоринских антибиотика I и II генерације и пеницилина В, односно унакрсне алергијске реакције између цефалоспоринских антибиотика I и II генерације и полусинтетских пеницилина. Минимална је унакрсна алергијска реакција између пеницилинских антибиотика и цефалоспоринских антибиотика III генерације.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baldo BA. Diagnosis of Allergy to Penicillins and Cephalosporins. *ACI International* 2000;12/5:206-212.

2. Nordt SP, Cantrell FL, Rodriguez GJ. Anaphylactic reaction to dermal exposure to cefalexin. *American Journal of Emergency Medicine* 1999;17/5.

3. Wedner HJ. Drug Allergy. In *Basic & Clinical Immunology*. Stites Daniel P. Ed. 375-377. Prentice-Hall International Inc., London, 1994.

4. Romano A, Mayorga C, Torres MJ, Artesani MC, Suares R, Sanchez F, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Cross-reactivity and selective responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000;106/6.

5. Gruchalla RS. Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001;108/4.

6. Audicana M, Bernaloa G, Urruta S, et al. Allergic Reactions to Betalactams: Studies in a Group of Patients Allergic to Penicillin and Evaluation of Cross-Reactivity with Cephalosporin. *Allergy* 1994;49:108-113.

7. Bravo MC, Ortiz LI, Vazquez GR. Hypersensitivity to Cefuroxime with Good Tolerance to Other Batactams. *Allergy* 1995;50:359-361.

8. Romano A, Quarantino D, Venemalm L, Torres MJ, Venuti A, Blanca M. A case of IgE-mediated hypersensitivity to ceftriaxone. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1113-1114.

9. Romano A, Piutini E, Di Fonso M, Viola M, Venuti A, Venemalm L. Selective immediate hypersensitivity to ceftriaxone. *Allergy* 2000;55:415-416.

10. Romano A, Fonso MD, Artesani MC, Viola M, Adesi FB, Venuti A. Selective immediate hypersensitivity to ceftazidime. *Allergy* 2001;56:84-85.

11. Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, De Las Heras M, Lluch-Bernal M, Bombin C, Quirce S. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001;31(3):438-43.

12. Atanasković M. Alergijske reakcije anafilaktickog tipa izazvane cefalosporinским antibioticima u dečjem uzrastu. Učla specijalizacija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, 2002.

13. Blanca M. Allergic Reactions to Betalactams. *Allergy and Clinical Immunology News* 1995;7/3.

14. Blanca M. Allergic Reactions to Penicillins. A Changing world? *Allergy* 1995;50:777-782.

15. Volz MA, Nelson HS. *Drug Allergy - Best Diagnostic and Treatment Approaches*. Postgraduate Medicine, 1990; 87/5.

16. Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, Pucci N, Rossi ME, Vierucci. Long persistence of IgE antibody to cefaclor. *Allergy* 2000;55:984-985.

17. Bloomberg RJ. Cefotaten-induced anaphylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1998;159:125-126.

18. Demoly P, Messaad D, Sahla H, Hillaire-Buys D, Bousquet J. Immediate hypersensitivity to ceftriaxone. *Allergy* 2000;55:418-419.

ALLERGY TO CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS IN CHILDREN

Marina ATANASKOVIĆ-MARKOVIĆ, Branimir NESTOROVIĆ
University Children's Hospital, Belgrade

A particular problem is the safety of administering cephalosporins to penicillin-allergic children, because cephalosporin allergenic determinants have not been properly identified. Cephalosporin antibiotics are widely used to treat common infections and are often the first-line prophylaxis before many types of surgery. So the aim of this study is to determine the frequency of allergic reactions of anaphylactic type to cephalosporins and their cross-reactivity with penicillins. At University Children's Hospital in Belgrade a group of 1,170 children with suspected anaphylactic allergic reaction to penicillins and/or cephalosporins were tested for the last eight years. Skin tests were performed with standard concentration of penicillins and cephalosporins. In children where skin tests were negative single-blind, placebo-controlled challenges were performed. In case of positive skin

tests further examinations were interrupted and the children were considered allergic to that drug. The frequency of anaphylactic allergic reactions to cephalosporins is 0.2 % to 17 %, and depends on cephalosporins generation. The cross-reactivity between cephalosporins and penicillins is 0.1 % to 14.5 %, and among cephalosporins is 0 % to 11.7 %.

Key words: allergy, cephalosporins, penicillins, cross-reactivity.

Marina ATANASKOVIĆ-MARKOVIĆ
Visokog Stevana 8, 11000 Beograd
Tel: 011-187-157
E-mail: marinaa@eunet.yu