

# Immunochemiczne aspekty reakcji alergicznych na antybiotyki beta-laktamowe

## Immunochemical aspects of allergic reactions to beta-lactam antibiotics

WOJCIECH MĘDRALA <sup>1/</sup>, ANNA WOLAŃCZYK-MĘDRALA <sup>1/</sup>, WIOLETTA SZCZEPANIAK <sup>1/</sup>,  
JOANNA ROSIŃCZUK-TONDERYS <sup>2/</sup>, ROBERT SYCZ <sup>1/</sup>, TOMASZ TOMKOWICZ <sup>1/</sup>, MARITA MARSZAŁSKA <sup>1/</sup>

<sup>1/</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Traugutta 57, 50-417 Wrocław

<sup>2/</sup> Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Worcella 25, 50-417 Wrocław

W pracy przedstawiono współczesne poglądy na temat immunochemicznych podstaw reakcji alergicznych na antybiotyki beta-laktamowe. Różnice w budowie tych antybiotyków stanowią przyczynę obecności, lub braku występowania, zjawiska krzyżowej nadwrażliwości. Omówiono ewolucję tych zjawisk na przestrzeni 40 lat z uwzględnieniem zmian w profilu uczuleń spowodowanych wprowadzaniem nowych antybiotyków do użytku oraz przedstawiono różnice w tym zakresie w zależności od populacji, na której wykonano badania.

*Alergia Astma Immunologia, 2002, 7(1), 13-19*

**Słowa kluczowe:** antybiotyki beta-laktamowe, alergia, krzyżowa nadwrażliwość

The aim of this paper was to present current opinion on immunochemical basis of allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Structural differences between these drugs are the cause of the presence or absence of cross reactivity. 40 years evolution of this cross reactivity has been presented in the study, accounting its changes as a result of putting new antibiotics into practice. Also there were presented differences within this evolution in dependence of population in which the studies were performed.

*Alergia Astma Immunologia, 2002, 7(1) 13-19*

**Key words:** beta-lactam antibiotics, allergy, cross reactivity

### Wprowadzenie

Reakcje alergiczne na antybiotyki beta-laktamowe są najczęściej spotykanymi polekowymi reakcjami alergicznymi. W ich patomechanizmie biorą udział zarówno komórkowe, jak i humoralne typy odpowiedzi immunologicznej [1,2]. W ostatnich latach częstość ich występowania maleje, co zdaniem niektórych autorów, jest spowodowane ulepszeniem procesu wytwarzania leków [3,4]. Jednakże u wielu pacjentów wciąż notuje się alergiczne reakcje polekowe [5,6,7,8].

Antybiotyki beta-laktamowe należą do czynników najczęściej wywołujących reakcje alergiczne, które u osób obciążonych schorzeniami atopowymi przebiegają bardziej gwałtownie [9,10,11,12]. Na czele tych leków znajduje się penicylina, na którą reaguje uczuleniowo około 5% populacji. W obrazie klinicznym dominują odczyny skórne, a najczęstszym z nich jest ostra pokrzywka. Uogólnione reakcje anafilaktyczne występują rzadko, średnio od 0,004 do 0,015% zabiegów leczniczych. Szacuje się, że około 40% z nich ma przebieg ciężki, a 10% – śmiertelny (1 na 50 tys. iniekcji leku). Rudzki i wsp. podają, że w Polsce w latach 80. powikłania po penicylinie stanowi-

ły około 60% ogółu zgłoszonych niepożądanych reakcji polekowych oraz około 38% polekowych wstrząsów anafilaktycznych [13]. Nadwrażliwość na penicylinę oraz pozostałe antybiotyki beta-laktamowe charakteryzuje się wielopostaciowością objawów klinicznych i stanowi przykład modelowej alergii na leki, obejmując wszystkie cztery typy reakcji wg Gella i Coombsa. Najgroźniejsze odczyny natychmiastowe wywołane są działaniem przeciwciał IgE. Odczyny przyspieszone są mediowane przez przeciwciała IgM. Odczyny typu choroby posurowiczej i niektóre pokrzywki są wywoływane przez kompleksy immunologiczne i przeciwciała IgG. Rzadziej występują reakcje typu kontaktowego – zapalenia skóry, zespoły toczniowe lub zapalenie nerek, które stanowią przykład nadwrażliwości późnej, zależnej od reakcji typu IV wg Gella i Coombsa. Powyższe dane przedstawia tabela I [modyfikacja na podstawie 14].

Obecnie rodzina beta-laktamów obejmuje dwie duże podgrupy: penicyliny i cefalosporyny oraz cztery mniejsze: monobaktamy, karbapenemy, oksacefemy i klawamy. Klawamy, mające swojego przedstawiciela pod postacią kwasu klawulanowego zostały włączone do tego

Tabela I. Przykłady reakcji immunologicznych wywoływanych przez antybiotyki beta-laktamowe

Objawy kliniczne	Typ reakcji wg Gella i Coombsa i czas pojawienia się	Rodzaj odpowiedzi immunologicznej
wstrząs anafilaktyczny pokrzywka obrzęk naczyniowy astma oskrzelowa	I (do 30 min.)	IgE rzadko IgG
rumień popenicylinowy anemia hemolityczna	II (później niż po 50 min., a z reguły po 3 dniach)	IgG, IgM
gorączka polekowa	III, IV (3-5 dni)	kompleksy immunologiczne
choroba posurowicza niektóre pokrzywki	III (3-10 dni)	IgG, IgM, kompleksy immunologiczne
zapalenie nerek zespół toczniowy kontaktowe zapalenie skóry uszkodzenie układu krwiotwórczego	IV (później niż po 7 dniach)	Limfocyty CD4

podziału, aczkolwiek związek ten nie ma właściwości antybiotyku, a jedynie bloker beta-laktamazy. Struktury tych związków zostały przedstawione na ryc. 1.

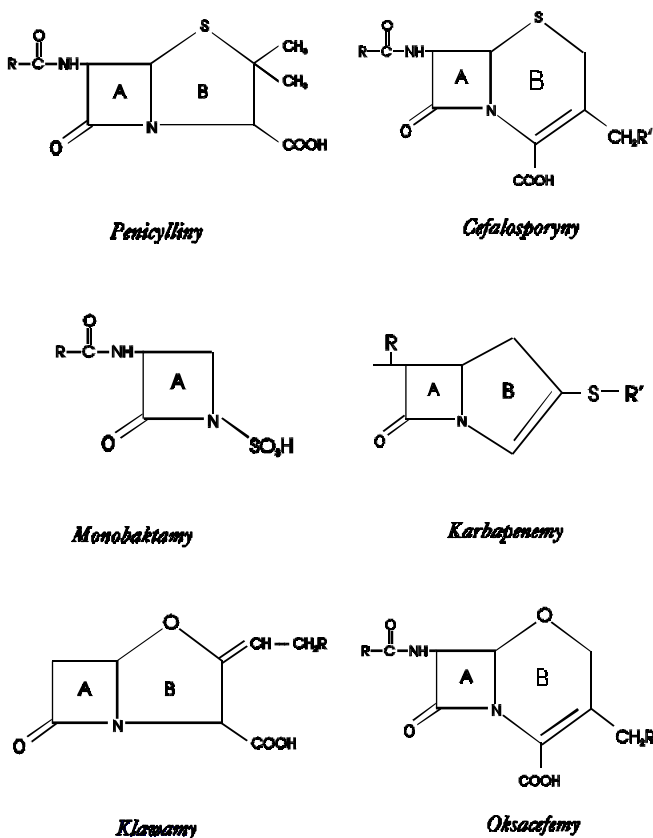
Badania wykonane na początku lat 60. wykazały, że penicylina benzylowa jest silnie immunogenna, a większość syntezowanych przeciwciał przeciwko temu leкови jest skierowana przeciwko strukturze uformowanej przez reakcję grupy karbonylowej pierścienia beta-laktamowego i grupy aminowej lizyny występującej w proteinach

[15,16,17]. To ugrupowanie znane jako „benzyl penicilloyl” nazwano większą determinantą. Początkowo sądzono, że ta większa determinanta, zawierająca dwa pierścienie (A i B na ryc.1) jest najważniejszą strukturą alergenową, zaś rola łańcucha bocznego (R na ryc.1) jest znikoma [15,18]. To przypuszczenie zaowocowało ogólnie przyjętym wnioskiem, że wszystkie penicyliny dają nadwrażliwość krzyżową, a pacjent uczulony na jedną z penicylin powinien reagować na pozostałe [19,20,21,22]. U pewnych pacjentów rzeczywiście takie reakcje krzyżowe mają miejsce, lecz sytuacja wydaje się być bardziej skomplikowana z powodu sukcesywnego wprowadzania do użytku nowych antybiotyków beta-laktamowych.

Opublikowano szereg prac dotyczących krzyżowej nadwrażliwości na rozmaite grupy antybiotyków beta-laktamowych na przykład: penicyliny i cefalosporyny [23,24,25,26], penicyliny i karbapenemy [27,28], cefalosporyny i monobaktamy [29], jednakże kolejne badania wykazały, że niektórzy pacjenci wykazują izolowaną nadwrażliwość na niektóre penicyliny [5,6,30,31,32,33,34] lub inne antybiotyki beta-laktamowe [22,30,35,36]. Spektrum alergizacji zależy tu częściowo od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, a także jest zależne od struktury antybiotyków beta-laktamowych w różnych grupach. W takiej sytuacji należy bliżej przyjrzeć się immunochemii tych antybiotyków.

### Budowa antybiotyków beta-laktamowych

Właściwym punktem do dalszych rozważań powinna być bardziej wnikliwa analiza porównawcza struktury tych związków. Z definicji budowy wynika, że wszystkie antybiotyki beta-laktamowe zawierają w swojej budowie charakterystyczny czterokątny pierścień beta-laktamowy (pierścień A na ryc.1), który, z wyjątkiem monobaktamów przylega do sąsiedniego pięcio- lub sześciokątnego



Ryc. 1. Struktura chemiczna beta-laktamów

pierścienia (pierścień B na ryc.1). Te grupy leków, z wyjątkiem klawamów, zawierają łańcuch boczny połączony z pierścieniem beta-laktamowym w pozycji C6 lub C7 w przypadku cefalosporyn i oksacefemów. Ponadto cefalosporyny, karbapenemy i oksacefemy posiadają drugi łańcuch boczny połączony z pierścieniem B. Centrum dla poszczególnych antybiotyków uformowane przez pierścień A (dla monobaktamów) lub przez pierścienie A i B (dla pozostałych grup leków) jest elementem decydującym o przypisaniu konkretnego antybiotyku do określonej grupy antybiotyków. Jednakże, pomimo zasadniczych różnic w tym zakresie, antybiotyki beta-laktamowe posiadają łańcuchy boczne, których struktura może być bardzo podobna lub identyczna dla przedstawicieli rozmaitych grup antybiotyków.

### **Immuno- i alergogenność antybiotyków beta-laktamowych**

Antybiotyki beta-laktamowe, tak jak większość leków, posiadają zbyt małą cząsteczkę, aby zainicjować odpowiedź immunologiczną, chociaż ogólnie wiadomo, że leki te jednak wykazują taki potencjał. Pionierskie prace Landsteinerja i Jacoba oraz Eisena i wsp. zasugerowały wytłumaczenie tego paradoksalnego zjawiska [37,38]. Wyniki tych badań zaowocowały teorią haptenu, wedle której przyjmuje się, że związek małowcząsteczkowy, kowalennie związany z białkiem, może być zaprezentowany układowi immunologicznemu jako hapten. Wszystkie antybiotyki posiadają tę zdolność poprzez możliwość reakcji pierścienia beta-laktamowego z grupami aminowymi białek, jednakże dają się zauważyć różnice pomiędzy poszczególnymi grupami. Początkowo wykonane badania wykazały, że penicyliny w trakcie reakcji wiązania z białkami tworzą grupę peniciloylową uznawaną za „determinantę większą” [15,16,17]. Kolejne badania wykazały, że oprócz tej determinanty istnieją inne tzw. „mniejsze”, których znaczenie może być bardziej istotne niż „determinanty większej”. Alergogenność penicylin jest wysoka, co zaobserwowano wkrótce po wprowadzeniu tych leków do użytku [39].

Cefalosporyny także reagują z białkami poprzez wiązanie z pierścieniem beta-laktamowym tworząc immunogenne koniugaty, jednakże, w odróżnieniu od penicylin, determinanta „cefalosporylowa” jest prawdopodobnie tworzona przejściowo, a następnie degradowana do struktur prostszych. Dlatego uważa się, że immunochemia cefalosporyn jest bardziej skomplikowana niż penicylin.

Aztreonam - przedstawiciel monobaktamów również wiąże się z białkowymi grupami aminowymi tworząc immunogenne koniugaty [40]. Edwards i wsp. badali immunogenność eksperymentalnego karbapenemu (MM 22383) wykazując, że uczyła on kontaktowo świnki morskie i reaguje z grupami aminowymi białek tworząc immunogenne koniugaty wywołujące produkcję swoistych przeciwciał u królików [41]. Pozostałe beta-laktamy są również w tym

względnie bardzo interesujące, a wyniki analogicznych badań sugerują, że nie zawsze w ich przypadku można esktrapolować dane otrzymane w badaniach dotyczących penicylin. Kwas klawulanowy stosowany jako inhibitor beta-laktamazy był również badany pod kątem właściwości immuno- i alergogennych. Pomimo, że związek ten reaguje z grupami aminowymi białek, jego koniugaty nie są immunogenne dla świńek morskich [41]. Te niezwykle właściwości są najprawdopodobniej spowodowane skomplikowanymi przemianami biochemicznymi związku, które powodują obecność wielu małych haptenu wiązanych przez białka, przez co nie należy oczekiwać by był silnym immunogenem. Niską immunogenność i alergogenność tej substancji potwierdza również praktyka kliniczna, albowiem do tej pory wykazano tylko jeden przypadek reakcji uczuleniowej po podaniu tego leku [42]. Podobne właściwości charakteryzują moksalaktam – związek z grupy oksacefemów. Również wiąże się on z białkami, jednakże jego koniugaty nie są immuno- ani alergogenne [43]. Powody tych właściwości są nieznane, choć być może są takie same, jak w przypadku klawamów.

### **Badania na specyficznością odpowiedzi immunologicznej indukowanej przez antybiotyki beta-laktamowe**

#### **Penicyliny**

Jak wspomniano wcześniej, wyniki pierwszych prac sugerowały, że struktura benzyl penicyloylowa stanowi istotną determinantę. Ustalenie jej struktury uznawanej za „determinantę większą” spowodowało opracowanie i wprowadzenie do testów skórnych reagentu o nazwie „benzyl penicilloyl polylysine” (PPL), celem identyfikacji IgE-zależnej alergizacji badanych pacjentów [44]. Jednakże nie wszystkie reakcje alergiczne można było wykryć stosując PPL i wkrótce zaczęto stosować w diagnostyce „mieszanie mniejszych determinant” (MDM), zawierającą penicylinę benzylową, wraz z produktami jej rozpadu [45].

Dopiero w latach 80. zaczęto stosować metodę RAST (*Radioallergosorbent test*) do oceny stężeń alergenowo swoistych przeciwciał IgE w surowicy, skierowanych przeciwko „determinantom mniejszym” [46,47]. W 1990 roku Harle i Baldo zastosowali badanie radioimmunologiczne, w którym na fazie stałej ufiksowano ampicylinę, amoksycylinę i tikarcylinę, wraz z techniką inhibicji wiązania IgE do fazy stałej przez wprowadzenie do badanych próbek surowic odpowiednich haptenu, celem ścisłego określenia struktur wiążących IgE [48]. W badaniach tych wykazano, że zarówno łańcuch boczny, jak i pierścień beta-laktamowy i tiazolidynowy są ważnymi determinantami alergenowymi penicylin. Juhlin i Wide stosując technikę RAST z wykorzystaniem struktur benzyl- i fenoksy metyl- penicyloylowych (otrzymanych z penicyliny G i penicyliny V) donieśli, że niektóre z badanych

surowic były pozytywne tylko w jednym z badań, co mogło sugerować, że w niektórych z badanych przypadków można wykazać pewną swoistość zależną od specyficzności łańcucha bocznego [49]. Również badania Shibaty i wsp. z zastosowaniem techniki testów skórnych wykazały pewną selektywność odpowiedzi na penicylinę G i metycylinę [50].

Warto również przytoczyć wyniki innych badań eksperymentalnych, które wykazywały specyficzność odpowiedzi immunologicznej zależnej od struktury łańcucha bocznego. Atsumi opisał obecność pięciu różnych populacji IgE rozpoznających części łańcucha bocznego i koniugatów penicyloylowych. Jednocześnie przeciwciała przeciwko łańcuchom bocznym cechowały się wysoką specyficznością w odniesieniu do pozostałych, które rozpoznają każdą z penicylin [51]. W badaniach Nashidy, a także Munro i wsp. wykazano, że przeciwciała przeciwko ugrupowaniu benzyl penicyloylowemu słabo rozpoznają inne penicyliny, które różnią się w swojej budowie w zakresie łańcucha bocznego [52,53]. Blanca i wsp. u 64 osób, u których potwierdzono w testach skórnych podawaną w wywiadzie alergią na penicyliny, pewien ich odsetek wykazał selektywną odpowiedź na amoksycylinę [54]. Kolejne badania tych autorów opublikowane w ostatnim czasie wskazały na dalszą komplikację problemu selektywności odpowiedzi immunologicznej wśród osób z alergią penicylinową. Uzyskane wyniki sugerują istnienie zależności pomiędzy specyfiką reaktywności immunologicznej na różne determinanty a kliniczną manifestacją objawów alergicznych. Według danych przedstawionych przez tych autorów manifestacja kliniczna uczulenia pod postacią pokrzywki jest na ogół związana z pozytywnymi wynikami testów skórnych na determinanty większe, podczas gdy uzyskanie pozytywnych wyników testów skórnych na ampicylinę, amoksycylinę oraz determinanty mniejsze penicyliny jest charakterystyczna dla chorych reagujących wstrząsem anafilaktycznym po przyjęciu leku [55].

Z kolei badania Silviu-Dana i wsp. wykazały, że 15% osób z alergią penicylinową reaguje selektywnie na ampicylinę [56]. Specyficzna odpowiedź na te dwa antybiotyki aminopenicylinowe prawdopodobnie zależy od struktury łańcucha bocznego. Kluczową strukturą występującą w obu tych antybiotykach jest grupa alfa-aminowa w łańcuchu bocznym, natomiast reszta łańcucha bocznego tych leków jest prawie identyczna i nie różni się od innych penicylin. Opublikowane ostatnio badania dotyczące populacji włoskiej wykazały podobne prawidłowości. Do badań tych włączono chorych, u których reakcje alergiczne pojawiły się po przyjęciu ampicyliny lub innych aminopenicylin o identycznym łańcuchu bocznym. Wyniki testów skórnych poparte badaniami na obecność swoistych IgE wykazały, że u 35 spośród 48 przebadanych osób stwierdzało się pozytywne wyniki na penicylinę, a w pozostałych 10 osób – zarówno na ampicylinę, jak i na amoksy-

cylinę, z jednoczesnymi negatywnymi wynikami na penicylinę. Jedynie 3 osoby spośród całej badanej grupy reagowały wyłącznie na ampicylinę [57]. Badania te wykazały zatem, że oceniana grupa cechowała się obecnością przeciwciał o wysokim stopniu krzyżowej reaktywności, a specyficzna odpowiedź na ampicylinę jest zjawiskiem występującym rzadko. Kolejne badania Romano i wsp. potwierdziły dominującą rolę ampicyliny w indukowaniu reakcji alergicznych w populacji włoskiej i wykazały obecność selektywnej odpowiedzi na amoksycylinę i ampicylinę jedynie u 3% badanych osób [58].

Postulowana zatem przez Blanca i wsp. istotna rola łańcucha bocznego w mediowaniu reakcji alergicznych na amoksycylinę u znacznego odsetka chorych wydaje się być niepewna, tym bardziej, że u chorych z dobrą tolerancją penicyliny, ale reagujących na amoksycylinę dobrze tolerowany jest też cefadroksil – cefalosporyna o identycznym łańcuchu bocznym [54,59,60]. Jedynym wytłumaczeniem tego zjawiska może być istotna rola innego elementu strukturalnego typowego dla penicylin, który z kolei nie występuje w cefalosporynach.

Wyniki tych badań w jasny sposób dokumentują, że pomimo małej masy cząsteczkowej, leki te prezentują kilka determinant alergenowych, a zdolność do reagowania organizmu na inne antybiotyki penicylinowe zależy od specyficzności odpowiedzi immunologicznej oraz rodzaju stosowanego leku. W przypadku materiału zebranego przez Blanca i wsp. [54] znajduje to pełne potwierdzenie. W Hiszpanii 50% zleczanych antybiotyków stanowi amoksycyлина, stąd nic dziwnego, że jest ona częstą przyczyną alergizacji pacjentów z zachowaniem cech swoistości. Podobne zjawisko obserwowali wcześniej Juhlin i Wide używając metody RAST. Wykazali oni zwiększenie się odsetka osób dodatnich na penicylinę V w latach 1974 do 1978 w porównaniu z latami 1967 do 1971. Autorzy ci sugerowali, że takie rezultaty zależą od zwiększonego zużycia penicyliny V od 1971 roku [49]. Jednakże cytowane wyżej badania, przeprowadzone na populacji włoskiej wskazują, że u wielu chorych wciąż należy się liczyć z obecnością przeciwciał IgE zdolnych do rozpoznawania zarówno penicyliny, jak i aminopenicylin, a zjawiska selektywnej odpowiedzi immunologicznej są zjawiskiem marginalnym.

### **Cefalosporyny**

Można przytoczyć wyniki wielu prac dokumentujących specyfikę odpowiedzi immunologicznej, ukierunkowanej zarówno na łańcuch boczny, jak i jądro cefemowe cefalosporyn. Pierwsze badania w tym zakresie były obciążone niedogodnością pod postacią domieszki penicyliny. Z biegiem czasu pojawiło się szereg doniesień dokumentujących selektywną alergizację na cefalosporyny, z prawidłową tolerancją penicylin [35,61,62]. Badania wykonane w drugiej połowie lat 60. i na początku lat 70. sugerowały, że łańcuch boczny w pozycji C7 odgrywa

zasadniczą rolę w determinowaniu specyficzności odpowiedzi immunologicznej [23,50,63,64,65,66,]. Na przykład, surowica przeciwko cefazolinie słabo reagowała z cefalotyną i cefalorydyną, podczas, gdy surowica dobrze reagująca na któryś z dwóch ostatnich leków, wykazywała dobre powinowactwo krzyżowe [26,63,65,66,67]. Wyjaśnienie tej sytuacji można znaleźć w różnicach budowy łańcucha bocznego. Cefalotyna i cefalorydyna mają ten sam łańcuch boczny, znacznie różniący się od łańcucha bocznego cefazoliny. W 1990 roku Nagakura i wsp. opisywali obecność zarówno przeciwciał przeciwko łańcuchom bocznym, jak i zdegradowanemu pierścieniowi cefemowemu i regionowi wiązania cefem - białko [68]. Najnowsze badania nad krzyżową nadwrażliwością na cefalosporyny u chorych nadwrażliwych na penicyliny, przeprowadzone na reprezentatywnych grupach osób, wykazały prawidłową tolerancję cefalosporyn takich jak cefazolina, cefuroksym i ceftriakson [69].

Nieco inaczej przedstawia się jednak kwestia krzyżowej nadwrażliwości u chorych uczulonych na cefalosporyny. W publikowanych ostatnio badaniach Romano i wsp. wykazali, że wśród chorych, u których doszło do reakcji alergicznych po przyjęciu różnych cefalosporyn takich jak: ceftriakson, cefotaksym, ceftazydim i cefuroksym, tylko u 13% z nich można wykazać nadwrażliwość na determinanty penicylinowe, a pozostałych chorych można przedstawić jako grupę wysoce heterogenną. Niespełna 60% z nich reaguje selektywnie na jedną z cefalosporyn, podczas, gdy pozostałe 40% cechuje się reaktywnością na większość z wymienionych cefalosporyn [70].

Dane te jednoznacznie wskazują na znaczne zróżnicowanie powinowactwa syntezowanego IgE u poszczególnych pacjentów. Badania te są jednak obciążone pewnymi niedostatkami metod, których użyto do diagnozowa-

nia stanu uczulenia: testach skórnych oraz oznaczeń swobodnego IgE. Wydaje się, że wyniki tych badań są niedoszacowane, albowiem w przypadku cefalosporyn wartość diagnostyczna zastosowanych metod do dziś nie została dostatecznie wiarygodnie dowiedziona. Właściwe byłoby poparcie końcowych wniosków poprzez wykonanie prób prowokacyjnych, które jednoznacznie przesądzą o stanie immunologicznym pacjenta. A zatem należałoby liczyć się z możliwością większego odsetka krzyżowej nadwrażliwości na badane leki, choć i tak przedstawione wyniki wskazują na istnienie tych tendencji.

### Inne rzadziej występujące reakcje krzyżowe

W odniesieniu do monobaktamów wiele prac wykazało niską immunogenność i reaktywność krzyżową aztreonamu, którą, jeżeli wystąpi, można odnosić do łańcucha bocznego [34,40,71,72,73,74,75]. Jednakże wyniki badań Candarso i wsp. zaprzeczyły wyżej wymienionej regule [36].

Saxon i wsp. [20] przebadali osoby z alergią na penicyliny, stosując w testach skórnych duże i małe determinanty penicyliny benzylowej oraz analogiczne determinanty imipenemu. Dwadzieścia osób wykazało dodatnie testy skórne, z czego 10 osób na reagenty penicylinowe, 9 osób na reagenty penicylinowe i imipenowe, a jedna osoba wyłącznie na imipenowe. Determinanty „mniejsze” wykazały największą reaktywność krzyżową, co przy bardzo odmiennej strukturze łańcuchów bocznych badanych leków skłoniło badaczy do wniosku, że część „jądrowa” obu leków wytwarza szereg podobnych determinant „mniejszych” w przypadku obu preparatów [20]. Ostatnio publikowane dane wskazują jednak na dużo rzadsze występowanie tych reakcji [76].

### Piśmiennictwo

- Amos HE. Antigenic determinants of the penicillin molecule. w: Amos HE. Allergic drug reactions. Oxford: Edward Arnold 1976; 64-72.
- Dewdney JM. Immunology of the antibiotics. w: Sela M. Antigens 5, New York, Academic Press 1977; 7-245.
- Ahlstedt S, Kristofersson A. Experimental evidence of decreased incidence of penicillin allergy through use of pure penicillins. Infection 1979; 499-502.
- De Weck AL. Penicillins and cephalosporins. w: De Weck AL & Bundgaard H. Allergic reactions to drugs. Berlin, Springer Verlag 1983; 423-464.
- Blanca M, Suau R, Perez E i wsp. Allergy to betalactams. New aspects of an old problem. w: Patriarca G. Food and drug allergy. Rome, UCB Pharma 1990; 11-18.
- Blanca M, Vega JM, Garcia J i wsp. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. Clin Exp Allergy 1989; 19: 556-557.
- Shepherd GM. Allergy to beta lactam antibiotics. w: Van Arsdell PP. Immunology and Allergy Clinics of North America. Philadelphia, WB Saunders 1991; 635-644.
- Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to betalactams. Clin Allergy 1988; 18: 15-40.
- Adkinson NF, Pugratic JA. Drug allergy. w: Allergy. Holgate ST, Chuch MK Grower Medical Publishing 1993; 28: 1-9.
- Audicana M, Bernaole G, Urrutia I i wsp. 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.
- Georgy M, Wickern M, Wiliam M i wsp. Allergy to beta-lactams: A survey of current practices. J Allergy Clin Immunol 1994; 94: 724-731.
- Zent C. Drug Allergy. S Afr Med J 1994; 84: 281-286.
- Rudzki E, Stodolink E, Chruściel T. Wstrząsy polekowe. Pol Tyg Lek 1983; 38: 1621-1624.
- Patkowski J. Alergia na leki. w: Choroby alergiczne i astma. Małolepszy J. Volumed, Wrocław 1996; 649-666.
- Levine BB, Ovary Z. Studies of the mechanism of the formation of the penicillin antigen III: The N/D (Benzyl penicilloyl) group as an antigenic determinant responsible for hypersensitivity to penicillin G. J Exp Med 1961; 114: 875-878.

16. Parker CW, de Weck AL, Kewrn M, Eisen HN. The preparation and some properties of penicillenic acid derivatives relevant to pencillin hypersensitivity. *J Exp Med* 1962a; 1115: 803-806.
17. De Weck AL. Studies on penicillin hypersensitivity. I. The specificity of rabbit antipenicillin antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1962; 21: 20-24.
18. De Weck AL. Studies in penicillin hypersensitivity. The role of the side chain in penicillin antigenicity. *Int Arch All Appl Immunol* 1962; 21: 38-50.
19. Grieco MH. Cross-allergenicity of the penicillins and cephalosporins. *Arch Int Med* 1967; 119: 141-146.
20. Saxon A, Bell GN, Rohr AS i wsp. Immediate hypersensitivity reactions to betalactams antibiotics. *Am Int Med* 1988; 107: 204-215.
21. Steward GT. Cross-allergenicity of penicillin G and related substances. *Lancet* 1962; 509.
22. Sullivan T. Drug allergy. w: Middleton E, Reed CE, Elliot E F, Adkinson NF, Yunginger JW. *Allergy, Principles and Practice*. St. Louis, C. V. Mosby Company 1988; 1523-1536.
23. Batchelor FR, Dewdney JM, Weston RD i wsp. The immunogenicity of cephalosporin derivatives and their cross-reactivity with pencillin. *Immunology* 1966; 10: 21-23.
24. Blanca M, Fernandez J, Miranda A i wsp. Cross-reactivities between penicillin and cephalosporins. Clinical and immunological studies. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 381-385.
25. Petz DL. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: A review. *J Infect Dis* 1978; 137: 574-579.
26. Shibata K, Atsumi T, Horiuchi Y i wsp. Immunological cross-reactivities of cephalothin and its related compounds with benzyl penicillin (penicillin G). *Nature* 1966; 212: 419-420.
27. Saleh Y, Tischler E. Severe anaphylactic reaction to intravenous cephaloridine in a pregnant patient. *Med J Austr* 1974; 2: 490-493.
28. Saxon A, Adelman A, Petel A i wsp. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 213-217.
29. Adkinson NF, Saxon A, Spence MR i wsp. Cross-allergenicity and immunogenicity of aztreonam. *Rev Infect Dis* 1985; 7(S): 613-621.
30. Antonicelli L, Gariatani MS, Bilo MB i wsp. Allergy to piperacillin. *Allergologie* 1989; 12: 86.
31. Blanca M, Perez E, Garcia J, Miranda A i wsp. Anaphylaxis to amoxicillin with good tolerance to benzylpenicillin. *Allergy* 1988; 43: 812-814.
32. Lazaro JF, Cancedo SQ, Ceballer B i wsp. Choque anafilactico a amoxicilina con buena tolerancia a penicilina. *Med Clin* 1990; 94: 56-57.
33. Luton EF. Methicillin tolerance after penicillin G anaphylaxis. *JAMA* 1964; 190: 39.
34. Martin JA, Igea JM, Fraj J i wsp. Allergy to amoxicillin in patients who tolerated benzyl penicillin, aztreonam and ceftazidime. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 592-593.
35. Abraham GN, Petz LD, Funderberg HH. Cephalothin hypersensitivity associated with anti-cephalothin antibodies. *Int Arch Aller Apppl Immunol* 1968; 34: 65-74.
36. Candarso AI, Saez Jimenez SA, Vidal C i wsp. Aztreonam induced anaphylaxis. *Lancet* 1990; 2: 746-747.
37. Eisen HN, Orris L, Belman S. Elicitation of delayed allergic skin reactions with haptens: the dependence of elicitation on hapten combination with protein. *J Exp Med* 1952; 95: 473-487.
38. Landsteiner K, Jacobs J. Sensitization of animals with simple chemical compounds.II. *J Exp Med* 1936; 63: 625.
39. Gorevic PD. Drug allergy. w: Kaplan A. *Allergy*. New York, Churchill Livingstone 1985; 473-506.
40. Adkinson NF Jr, Swab EA, Sugarman AA. Immunology of the monobactam azteonam. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 93-97.
41. Edwards RG, Dedney JM, Dobrzansky RJ i wsp. Immunogenicity and allergenicity studies on two betalactam structures, a clavam, clavulanic acid, and a carbapenem: structure activity relationship. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 85: 184-189.
42. Fernandez-Rivas M, Perez Carral C, Garcia Lazaro MA i wsp. Hipersensibilidad al acido clavulnnico. *Rev Esp Alerg Immuno Clin* 1992; 7: 76.
43. Branch DR, Beatty BG, Sy Siok Hian AL i wsp. Immune response to moxalactam in rabbit and in humans. *J Lab Clin Med* 1986; 107: 15-22.
44. Parker CW, Shapiro J, Kern M i wsp. Hypersensitivity to penicillenic acid derivatives in human beings with penicillin allergy. *J Exp Med* 1962; 115: 821.
45. Levine BB, Redmond AP. Minor haptenic determinant-specific reagents of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1969; 35: 445-455.
46. Edwards RG, Speckman DA, Dewdney JM. Development and use of three radioallergosorbent tests in the diagnosis of penicillin allergy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982; 68: 352-358.
47. Kraft D, Berglund A, Rumpold H i wsp. Radioallergosorbent test with conjugates specific for minor haptenic determinants in the diagnosis of IgE-mediated penicillin allergy in man. *Clin Allergy* 1981; 11: 579-582.
48. Harle DG, Baldo BA. Identification of penicillin allergic determinants that bind IgE antibodies in the sera of patients with penicillin allergy. *Mol Immunol* 1990; 27: 1062-1071.
49. Juhlin L, Wide L. Detection of penicillin allergy by the radioallergosorbent test. *Lancet* 1979; 2: 261.
50. Shibata K, Atsumi T, Horiuchi Y. The heterogeneity of human anti penicillin skin sensitising antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1968; 42: 63-73.
51. Atsumi T, Nishida K, Kinoshita Y i wsp. The heterogeneity of combining sites of the penicillin antibodies obtained from single rabbit. *J Immunol* 1967; 99: 1286-1293.
52. Munro AC, Caine MG, Woronicchi SR. Preparation and immunological cross-reactions of penicilloic and penilloic acids. *J Pharm Sci* 1978; 67: 1197-1204.
53. Nishida K, Kinoshita Y, Atsumi T i wsp. The analysis of combining sites of rabbit antibencyl penicilloyl antibodies. *Immunochemistry* 1972; 9: 1195-1202.
54. Blanca M, Vega JM, Garcia J i wsp. Allergy to amoxicillin with good tolerance to other penicillins. Study of the incidence in patients allergic to beta lactams. *Clin Exp Allergy* 1991; 20: 475-481.
55. Torres MJ, Mayoraga C, Pamies R i wsp. Immunologic response to different determinants of benzylpenicillin, amoxicillin, and ampicillin. Comparison between urticaria and anaphylactic shock. *Allergy* 1999; 54: 936-943.
56. Silviu Dan F, McPhilips S, Warrington R. The frequency of reactivity to side chain determinants in immediate hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 228.
57. Romano A, Torres MJ, Fernandez J i wsp. Allergic reactions to ampicillin. Studies on the specificity and selectivity in subjects with immediate reactions. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1425-1431.
58. Romano A, Blanca M, Mayoraga C i wsp. Immediate hypersensitivity to penicillins. Studies on Italian subjects. *Allergy* 1997; 52: 89-93.

59. Garcia J, Blanca M, Carmona MJ i wsp. Cross-reactivity between penicillin and cephalosporin with identical side chain. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 300-304.
60. Sastre J, Quijano LD, Novalbos A i wsp. Clinical cross-reactivity between amoxycillin and cephadroxil in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance of penicillin. *Allergy* 1996; 51: 383-386.
61. Abraham GN, Petz LD, Funderberg HH. Immunohematological cross-allergenicity between penicillin and cephalothin in humans. *Clin Exp Immunol* 1968; 3: 343.
62. Kaplan E, Weinstein L. Anaphylaxis to cephaloridine in a nurse who prepared solution of drug. *JAMA* 1967; 193: 159.
63. Brandriss MW, Smith JW, Steinman HG. Common antigenic determinants of penicillin G, cephalothin and 6-aminopenicillanic acid in rabbits. *J Immunol* 1965; 94: 696-699.
64. Hamilton-Miller JM, Abraham EP. Specificities of haemagglutinating antibodies evoked by members of the cephalosporin C family and benzyl penicillin. *Biochem* 1971; 123: 183-189.
65. Kuwahara S, Mine Y, Nishida M. Immunogeneticity of cefazolin. *Antimicrob Agents Chemothera* 1970; 374.
66. Mine Y, Nishida M, Goto S, Kuwahara S. Cefazoline, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic IV. Antigenicity of cefazolin and its cross-reactivity with benzyl penicillin, ampicillin and cephaloridine. *J Antibiot* 1970; 23: 195-199.
67. Bondaruk J, Curcio-Vonlanthen V, Schneider CH. Basic aspects related to penicillin-allergy skin testing: on the variability of the hapten - paratope interaction. *Allergy* 1995; 50: 671-676.
68. Nagakura N, Shimizu T, Masuzawa T i wsp. Anti cephalixin monoclonal antibodies and their cross-reactivities to cephem and penams. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 93: 126-132.
69. Novalbos A, Sastre J, Cuesta J i wsp. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 438-43.
70. Romano A, Mayoraga C, Torres MJ i wsp. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1177-1183.
71. Adkinson NF, Wheeler B, Swabb EA. Clinical tolerance to the monobactam aztreonam in penicillin allergic subjects. Abstract presented at the 14th International Congress of Chemotherapy. 23-28 June 1985, Kyoto. Japan.
72. Graninger I. Aztreonam, an alternative to beta-lactam in patients with hypersensitivity to penicillin and cephalosporins. Abstract presented at the 14th International Congress of Chemotherapy, 23-28 June 1985, Kyoto, Japan.
73. Saxon A, Hassner A, Swabb EA i wsp. Lack of cross-reactivity between the monobactam aztreonam and penicillin in penicillin allergic subjects. *J Infect Dis* 1984; 149: 16-22.
74. Saxon A, Swabb EA, Adkinson NF Jr. Investigation into the immunologic cross-reactivity of aztreonam with other betalactam antibiotics. *Am J Med* 1985; 78: 19-26.
75. Vega JM, Blanca M, Garcia JJ i wsp. Tolerance to aztreonam in patients allergic to beta lactam antibiotics. *Allergy* 1991; 46: 196-202.
76. Mc Connell SA, Penzak SR, Warmack TS i wsp. Incidence of imipenem hypersensitivity reactions in febrile neutropenic bone marrow transplant patients with a history of penicillin allergy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1512-1514.