

《2023SWAB 指南：疑似抗生素过敏的处理方法》解读

王 润

红河哈尼族彝族自治州中医医院（云南红河 654399）

【摘要】 谨慎处理报告的抗生素过敏是抗生素管理的一个重要方面。荷兰抗生素政策工作组（SWAB）于2023年4月发布了《SWAB指南：疑似抗生素过敏的处理方法》以下简称（指南），指南依据对疑似抗生素过敏人群的比较和结果问题研究，对每个问题进行系统的文献检索，并通过证据评价系统对现有最佳证据进行审查后制定。指南就疑似抗生素交叉过敏，速发型过敏和迟发型过敏等问题进行阐述，为报告抗生素过敏患者选用抗生素治疗的床旁决策提供基于现有研究的循证建议。本文对指南涉及12个关键问题进行解读，以期对疑似抗生素过敏患者临床治疗提供参考，使患者获益。

【关键词】 青霉素；抗生素过敏； β -内酰胺；氨基糖苷；碳青霉烯；氟喹诺酮

DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2024.03.007

Interpretation of “The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected antibiotic allergy”

WANG Run

Honghe Hani and Yi Autonomous Prefecture Hospital of Traditional Chinese Medicine, Honghe 654399, China

【Abstract】 Careful handling of reported antibiotic allergies is an important aspect of antibiotic management. In April 2023, the Dutch Working Group on Antibiotic Policy (SWAB) issued the SWAB Guide: “The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected antibiotic allergy”, hereinafter referred to as “the guide”. According to the intervention, comparison and results of people with suspected antibiotic allergy, the guide systematically searched the literature of each question, and was formulated after reviewing the best evidence available through the evidence evaluation system. The guide elaborated on the suspected cross-allergy, quick-onset allergy and delayed-onset allergy, and selected antibiotics for reporting patients with antibiotic allergy. In this paper, 12 key issues involved in the guidelines are interpreted in order to provide reference for clinical treatment of patients suspected of antibiotic allergy and benefit patients.

【Key words】 penicillin; suspected antibiotic allergy; β -lactam antibiotics; aztreonam; carbapenem; quinolones

抗生素是最常用的处方药，其中青霉素类和 β -内酰胺类（ β -lactams antibiotics, BLAs）由于其高安全性、窄活性谱和低成本而最常被临床使用。抗生素过敏中青霉素过敏标签（antibiotic allergy label, AAL）是被记录最多的药物过敏标签，但有过敏标签的患者中只有不到10%是真正的过敏者^[1]。在临床治疗中，由于过高估计抗生素之间的交叉过敏反应，使得有抗生素过敏标签的患者常被错误地避免使用可用的抗生素。荷兰抗生素政策工作组（The Dutch Working Party on Antibiotic Policy, SWAB）由荷兰传染病专家协会、荷兰医学微生物学会和荷兰医院药剂师协会共同成立，负责优化抗生素使用、遏制抗生素耐药和限制抗生素使用成本，基于此，SWAB制定了《2023SWAB指南：疑似抗生素过敏的处理方

法》，对BLAs和非 β -内酰胺类抗生素（non- β -lactam antibiotics, NBLAs）可疑过敏患者的抗生素治疗床旁决策提出循证建议，指南提出了12个关键问题，对每个问题进行了系统的文献检索，并根据建议分级审查最佳可用证据。证据的质量从高到低分级，并在结构化讨论中形成强或弱的建议。

1 关键问题和建议

指南提出了12个关键问题并给出建议，指出过敏这个术语应该用来描述对抗生素的免疫介导反应。指南中使用的“过敏”一词指对抗生素的疑似和确诊（即已被证实的免疫介导或“真实”）反应。引起过敏的抗生素指“致敏抗生素”（即，对报告的过敏反应负责的抗生素）。

1.1 抗生素过敏的流行病学和再次暴露后再过敏的可能性

指南建议在临床治疗中不应完全规避致敏抗生素,包括儿童在内的大多数对BLAs过敏的患者实际上并不是真的过敏(强推荐,中等质量证据)^[2]。过敏反应发生后的时间应计入再次暴露于致敏药物再发生过敏的概率,时间越久,发生过敏反应的可能性越小(弱推荐,低质量证据)。有青霉素过敏史且年龄>18岁的患者中,大约有5%的患者被证实对青霉素过敏。儿童真性BLAs过敏的风险比成人低,但儿童更严重的反应与真性过敏密切相关。随着年龄的增长(>60岁),人群对BLAs过敏的风险再次降低^[3]。由医师观察到并被分类为过敏或潜在过敏的过敏反应更有可能在以后被确认为真正的过敏^[4]。

1.2 抗生素过敏标签

指南认为,患者符合以下标准之一时,可认为无抗生素过敏风险或抗生素过敏风险极低,可直接移除抗生素过敏标签,无需进行过敏测试(强推荐,中等证据质量)(1)致敏药物已使用,且没有发生过敏反应;(2)过敏标签仅基于阳性过敏家族史;(3)报告的症状与过敏反应不一致;(4)症状出现和抗生素使用之间没有时间关联。过敏标签有时候不完整,不足以区分不良事件和真正的过敏。在超过90%有青霉素过敏标签的患者中,仅根据病史或使用额外的皮肤试验或药物激发试验(drug provocation test, DPT)进行适当评估后,标签可被移除^[5]。

1.3 BLAs过敏半衰期

指南认为当符合以下标准之一时,可认为抗生素过敏风险极低,可直接移除抗生素过敏标签(弱推荐,低质量证据):①过敏反应不严重,局限于皮肤,发生在遥远的青春期或童年。②患者不确定是否抗生素过敏,或无法回忆过敏的临床体征和症状。随着时间的推移,患者会失去对青霉素皮试的敏感性,反应和皮试之间的时间间隔越长出现阴性测试结果的可能性就越大。对阿莫西林有选择性反应的患者往往比那些对几种青霉素有反应的患者更快失去敏感性^[6]。

1.4 BLAs过敏的患者再次使用致敏抗生素

指南建议,5年前发生的疑似非严重速发型过敏反应的患者可在受控环境中接受治疗剂量的致敏BLAs(弱推荐,低质量证据)。5年内发生的疑似非严重速发型过敏反应或疑似严重速发型过敏反应的患者,抗生素再次暴露前应行过敏检查(强推荐,低质量证据)。5年内发生疑似非严重速发型过敏反应或疑似严重速发型过敏反应的患者,若必须使用该抗生素,可在可控环境下使用(弱推荐,低质量证据)。1年前发生的疑似非严重、迟发型过敏反应的患者可以接受致过敏的 β -内酰胺类抗生素治疗,无需皮试。如果过敏反应发生在1年内,则避免再次使用(弱推荐,低质量证据)。怀疑有严重迟发型过敏反应的患者不应再次使用该致敏药物。在缺乏可替代的抗菌治疗的情况下,应与多学科团队讨论致敏药物的使用(强推荐)。当青霉素过敏的风险较低时,通过直接DPT再次引入致敏药物时发生严重反应的风险非常低。非严重速发型过敏反应发生在5年前的患者可在临床环境中再次使用该致敏药物,期间由受过训练的人员对患者进行观察,确保患者在发生过敏反应时可以得到快速和充分的治疗。严重的速发型过敏反应应通过正式的过敏试验进行评估。指南将非严重的迟发型过敏反应(斑丘疹)视为低风险,在这种情况下,1年后再次使用致敏药物是安全的。严重的迟发性过敏反应不常见,建议在这种情况下不要再次使用致敏药物。

1.5 BLAs交叉过敏反应

过敏反应是BLAs结构的一部分被免疫受体识别并因此激活免疫系统的结果。当2个BLAs在结构上相似时,即具有相同特异性的免疫受体或抗体识别的分子部分时,交叉过敏可能性更大。具有相同或相似侧链的BLAs之间的交叉反应性是可以预期的,侧链相似并非BLAs交叉过敏的唯一原因,分子空间结构相似也可能导致交叉反应,如相同的三维结构^[7]。 β -内酰胺侧链的相似性高度提示交叉反应,速发型和迟发型交叉过敏反应可能与青霉素和头孢菌素的侧链结构有关^[8]。青霉素在6位有一个侧链(R1),而头孢菌素在7位和3位有2个侧链(R1和R2),在这些位置具有相似侧链的抗生素可能会出现交叉过敏。交叉过敏

速率的决定因素是R1侧链，而不是 β -内酰胺环本身。碳青霉烯类抗生素的分子结构与青霉素类和头孢菌素类抗生素的分子结构差异较大，因此碳青霉烯与这些抗生素之间交叉过敏的风险非常低^[9]。

1.6 青霉素过敏的交叉反应

对一种青霉素过敏的患者可通过噻唑烷环对其他青霉素过敏。如果涉及R1侧链，对单一青霉素（阿莫西林）独立过敏也是可能的。侧链与致敏青霉素不同的头孢菌素，交叉反应的风险可以忽略不计（ $<1\%$ ）。侧链与致敏青霉素相似或相同的头孢菌素，交叉反应的风险增加（ $5\% \sim 17\%$ ）。免疫球蛋白E（速发型）或T淋巴细胞介导（迟发型）的青霉素过敏与氨基头孢菌素交叉过敏的风险较高。头孢孟多、头孢氨苄和头孢克洛与青霉素的交叉过敏反应绝对风险分别增加5.3%、12.9%和14.5%。青霉素与头孢唑林、氨曲南无交叉过敏反应。单环 β -内酰胺类和碳青霉烯类药物无需预先行过敏测试即可用于对青霉素非严重的速发型或非严重的迟发型过敏反应。

1.7 青霉素速发型过敏

指南认为在5年内发生的疑似青霉素速发型过敏患者，无论严重程度，应避免使用所有青霉素（强推荐，低质量证据）。对于发生在5年前非严重的青霉素速发型过敏患者，其他青霉素类药物可在受控情况下使用（强推荐，低质量证据）。速发型青霉素过敏的患者可以使用头孢菌素，但仅限于和青霉素具有不同侧链的头孢菌素（强推荐，中等质量证据）。头孢唑林与目前可用的青霉素类药物无相同侧链，可用于对青霉素速发型过敏的患者（强推荐，中等质量证据）。5年前发生青霉素非严重速发型过敏反应的患者，可在可控情况下使用与青霉素侧链相似的头孢菌素（弱推荐，低质量证据）。速发型青霉素过敏的患者，无论严重程度或过敏反应后的时间长短，都可以接受任何一种单环 β 内酰胺或碳青霉烯类药物，无需事先行过敏试验（强推荐，低质量证据）。

1.8 青霉素迟发型过敏建议

1年内发生疑似非严重、迟发型青霉素过敏的患者，应避免使用所有其他青霉素类药物（弱推

荐，低质量证据）。1年前发生疑似非严重、迟发型青霉素过敏的患者，可以使用所有其他青霉素类药物（弱推荐，低质量证据）。怀疑对青霉素类药物有非严重、迟发型过敏反应的患者，可以接受具有不同侧链的头孢菌素类药物治疗，与过敏反应的时间无关（弱推荐，低质量证据）。怀疑对阿莫西林、青霉素G、V或哌拉西林有非严重、迟发型过敏反应，且过敏反应发生在1年内的患者，应避免使用具有相似侧链的头孢菌素（如头孢氨苄、头孢克洛、头孢孟多），但过敏反应超过1年的患者可以使用（弱推荐，低质量证据）。疑似非严重、迟发型青霉素过敏的患者，无论严重程度或过敏反应时间，可以接受任何单环 β -内酰胺类或碳青霉烯类药物，无需行过敏试验（强推荐，低质量证据）。对青霉素类药物发生严重迟发型过敏的患者应避免使用所有 β -内酰胺类抗生素。在缺乏可接受的替代抗菌治疗的情况下，应在多学科团队中讨论 β -内酰胺类抗生素的使用（强推荐）。

1.9 头孢菌素和碳青霉烯过敏的交叉反应

头孢菌素过敏的交叉反应机制相同（即侧链相似），指南指出只有在头孢克洛、头孢氨苄和（或）头孢孟多过敏的情况下，才应避免使用侧链相似的青霉素类药物，其他头孢菌素过敏可以使用青霉素。对头孢唑林速发型过敏的患者可以使用青霉素。不同头孢菌素之间的交叉反应依赖于R1侧链^[10]。头孢唑林过敏是选择性过敏，由于侧链不同，对其他头孢菌素具有耐受性^[11]。头孢他啶、头孢地洛和氨曲南具有相同的侧链，导致交叉过敏的风险更高^[12]。与头孢他啶和头孢地洛相比，氨曲南和其他头孢菌素之间无交叉过敏反应^[13]。氨曲南和碳青霉烯类药物可用于非严重、迟发型头孢菌素过敏。

1.10 头孢菌素和碳青霉烯速发型过敏

头孢菌素速发型过敏可以使用不同侧链的青霉素（强推荐，低质量证据）。头孢克洛、头孢氨苄和头孢孟多过敏避免使用具有相似侧链的青霉素（强推荐，低质量证据）。疑似头孢菌素速发型过敏的患者可使用其他侧链不同的头孢菌素（强推荐，中等质量证据）。5年前对头孢菌

素出现疑似非严重、速发型过敏反应的患者，可在可控环境下使用具有相似或相同侧链的头孢菌素（弱推荐，低质量证据）。氨曲南可用于头孢他啶或头孢地洛以外的头孢菌素类药物速发型过敏（弱推荐，低质量证据）。头孢他啶或头孢地洛过敏应避免使用氨曲南（弱推荐，低质量证据）。疑似对氨曲南速发型过敏的患者，应避免使用头孢他啶和头孢地洛。碳青霉烯类药物可用于头孢菌素速发型过敏（弱推荐，低质量证据）。青霉素类可用于怀疑对单环 β -内酰胺类或碳青霉烯类药物速发型过敏且无青霉素过敏史的患者（弱推荐，低质量证据）。碳青霉烯类药物速发型过敏且无头孢菌素过敏史的患者，可在临床环境中使用头孢菌素（弱推荐，低质量证据）。

1.11 头孢菌素和碳青霉烯迟发型过敏

疑似对头孢菌素非严重、迟发型过敏反应的患者可以接受不同侧链的青霉素类药物，与过敏时间无关（强推荐，低质量证据）。过敏反应发生1年内，对头孢氨苄、头孢克洛和头孢孟多酯疑似非严重、迟发型过敏的患者应避免使用具有类似侧链的青霉素（弱推荐，低质量证据）。对头孢氨苄、头孢克洛和头孢孟多疑似非严重迟发型过敏的患者，当过敏反应发生在1年前时，可使用相似侧链的青霉素（弱推荐，低质量证据）。对头孢菌素非严重、迟发型过敏的患者可以使用侧链不同的头孢菌素（强推荐，低质量证据）。氨曲南可用于对头孢菌素类药物（头孢他啶或头孢地洛除外）的非严重、迟发型过敏的患者（强推荐，低质量证据）。非严重、迟发型头孢他啶或头孢地洛过敏发生在1年内的患者避免使用氨曲南（弱推荐，低质量证据）。疑似对头孢菌素类非严重、迟发型过敏的患者可以使用碳青霉烯类（弱推荐，低质量证据）。疑似对单环 β -内酰胺类或碳青霉烯类药物非严重、迟发型过敏且无青霉素过敏史的患者可以使用青霉素类药物（弱推荐，低质量证据）。疑似对单环 β -内酰胺类或碳青霉烯类药物非严重、迟发型过敏且无头孢菌素过敏史的患者可使用头孢菌素（弱推荐，低质量证据）。疑似对头孢菌素、单环 β -内酰胺类或碳

青霉烯类严重、迟发型过敏的患者，应避免使用所有的 β -内酰胺类抗生素。在缺乏可接受的替代抗菌治疗的情况下，应在多学科团队中讨论 β -内酰胺类抗生素的使用（强推荐）。

1.12 NBLAs过敏

大环内酯类和氟喹诺酮类过敏是最常报告的NBLAs过敏，大环内酯类过敏皮肤试验通常为假阴性，DPT是预测大环内酯类过敏以及检测大环内酯类之间交叉过敏反应的唯一可靠方法^[14]。氟喹诺酮类药物过敏分为速发型过敏和迟发型过敏，发生最多的是速发型过敏。与其他常用的氟喹诺酮类药物（如左氧氟沙星和环丙沙星）相比，莫西沙星引起过敏反应的风险最高，但严重反应的绝对风险较低。除了免疫球蛋白E介导的反应，氟喹诺酮类药物还可以通过刺激肥大细胞上的G蛋白偶联受体-X2，从而导致肥大细胞直接释放，引起假性过敏反应。在氟喹诺酮迟发型过敏中，斑丘疹是最常报告的过敏症状，主要与环丙沙星有关^[15]。指南建议，对NBLAs过敏采取“一刀切”的方法，即严重过敏患者应避免再次使用致敏药物和同类药物（强推荐）。非严重过敏患者可在临床环境中再次使用致敏药物和同类药物（弱推荐，低质量证据）。当氟喹诺酮类药物过敏症状是全身性荨麻疹时，应避免使用所有氟喹诺酮类药物（强推荐）。

2 总结

指南对临床疑似青霉素类过敏、 β -内酰胺类抗生素过敏和NBLAs过敏，及抗生素之间的交叉过敏，速发型和迟发型过敏不同病理状态下患者使用抗生素给出循证建议。指南认为侧链相似并非BLAs交叉过敏的唯一原因，分子空间结构相似也可能导致交叉过敏，对NBLAs过敏提出“一刀切”的方法，并明确指出临床治疗中疑似抗生素过敏时可选用的抗生素，以及发生严重过敏反应时避免使用的抗生素，是抗生素使用历程中一次新的突破。

【参考文献】

- [1] DESBIENS M, SCALIA P, RAVIKUMAR S, et al.

- A closer look at penicillin allergy history: Systematic review and meta-analysis of tolerance to drug challenge [J]. *Am J Med*, 2020, 133 (4): 452-462. e4.
- [2] CHIRIAC A M, WANG Y, SCHRIJVERS R, et al. Designing predictive models for beta-lactam allergy using the drug allergy and hypersensitivity database [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6 (1): 139-148. e2.
- [3] JIMENEZ-RODRIGUEZ T W, BLANCA-LOPEZ N, RUANO-ZARAGOZA M, et al. Allergological study of 565 elderly patients previously labeled as allergic to penicillins [J]. *J Asthma Allergy*, 2019 (12): 421-435.
- [4] ARIKOGLU T, ASLAN G, BATMAZ S B, et al. Diagnostic evaluation and risk factors for drug allergies in children: From clinical history to skin and challenge tests [J]. *Int J Clin Pharm*, 2015, 37 (4): 583-591.
- [5] JEIMY S, BEN-SHOSHAN M, ABRAMS E M, et al. Practical guide for evaluation and management of beta-lactam allergy: Position statement from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2020, 16 (1): 95.
- [6] TRUBIANO J A, VOGRIN S, CHUA K Y L, et al. Development and validation of a penicillin allergy clinical decision rule [J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180 (5): 745-752.
- [7] WURPTS G, ABERER W, DICKEL H, et al. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Society of Allergology (AeDA), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), and the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG) [J]. *Allergol Select*, 2020 (4): 11-43.
- [8] TRUBIANO J A, STONE C A, GRAYSON M L, et al. The 3 Cs of antibiotic allergy—classification, cross-reactivity, and collaboration [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5 (6): 1532-1542.
- [9] ZAGURSKY R J, PICHICHERO M E. Cross-reactivity in β -lactam allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6 (1): 72-81. e1.
- [10] ESER SIMSEK I, TUBA COGURLU M, AYDOGAN M. Suspected reaction with cephalosporin may be a predictive factor for β -lactam allergy in children [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 178 (3): 248-254.
- [11] KHAN D A, BANERJI A, BERNSTEIN J A, et al. Cephalosporin allergy: Current understanding and future challenges [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7 (7): 2105-2114.
- [12] ROMANO A, GAETA F, VALLUZZI R L, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126 (5): 994-999.
- [13] BÉROT V, GENER G, INGEN-HOUSZ-ORO S, et al. Cross-reactivity in beta-lactams after a non-immediate cutaneous adverse reaction: Experience of a reference centre for toxic bullous diseases and severe cutaneous adverse reactions [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34 (4): 787-794.
- [14] ÜNAL D, DEMIR S, GELINCIK A, et al. Diagnostic value of oral challenge testing in the diagnosis of macrolide hypersensitivity [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6 (2): 521-527.
- [15] MCGEE E U, SAMUEL E, BORONEA B, et al. Quinolone allergy [J]. *Pharmacy*, 2019, 7 (3): 97.
- (收稿日期: 2023-08-30)