

# Alergie na penicilin: realita a možnosti vyšetření

MUDr. Mgr. Jiří NEVRLKA <sup>1,2,3</sup>

Doc. RNDr. Lenka ZDRAŽILOVÁ-DUBSKÁ, PhD. <sup>1,3</sup>

Doc. MUDr. Milan SOVA, PhD. <sup>2</sup>

1. OKMI ÚLM FN Brno – Bohunice, 2. KNPT FN Brno – Bohunice, 3. Farmakologický ústav LF MU Brno,



Brněnské onkologické dny  
Konference pro nelékařské  
zdravotnické pracovníky



## OBSAH

- Proč PNC alergie (alergie na beta-laktamy) - epidemiologie
- Chybná diagnóza (label) „PNC alergie“ a její důsledky
- Vyšetření (verifikace labelu) „PNC alergie“ – klasický model (via alergolog)
  - Teorie
  - Praxe
- Vyšetření (verifikace labelu) „PNC alergie“ – zjednodušený model (de-labeling)“
  - Zahraniční protokoly (BSACI guidelines)
  - Návrh protokolu pro FN Brno

Prezentace bude dostupná (a po finalizaci návrhu protokolu FNB aktualizovaná)  
na

<https://www.upira.cz/pro-lekare/>

## PNC alergie – label vs. realita

### EPIDEMIOLOGIE

#### PNC alergie - label

- Nejčastěji udávaná léková alergie, více než 10% populace v Evropě a Severní Americe. vs. Alergii na penicilin má 5,6 % běžné populace UK. <sup>1</sup>
- U hospitalizovaných pacientů častější

#### PNC alergie - realita

- Přibližně 95% diagnóz „alergie na PNC“ je při testování neverifikováno.<sup>2</sup>
- U dětí jsou pravé alergické reakce na penicilin ještě méně časté než u dospělých. Zejména u dětí mladších 4 let se často objevují kopřivkové nebo makulopapulózní kožní vyrážky, které se zřídka opakují při následném testování.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> West RM, Smith CJ, Pavitt SH, et al. Warning: allergic to penicillin: association between penicillin allergy status in 2.3 million NHS general practice electronic health records, antibiotic prescribing and health outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(7): 2075-2082. <sup>2</sup> Blumenthal KG, Huebner EM, Fu X, et al. Risk-based pathway for outpatient penicillin allergy evaluations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2411-2414. <sup>3</sup> Arnold A, Sommerfield A, Ramgolam A, et al. The role of skin testing and extended antibiotic courses in assessment of children with penicillin allergy: an Australian experience. *J Paed Child Health.* 2019;55(4):428-432.)

3

02.11.2023

## PNC alergie – label vs. realita

### důvody rozporu

#### Chybná interpretace (problému za léčby)

- známých předvídatelných nežádoucích účinků (např. čistě gastrointestinální příznaky v důsledku změny střevního mikrobiomu)
- kopřivky vyvolané infekcí a jiných typicky virových exantémů
- obecných nespecifických příznaků a somatoformních reakce

#### Chybné posouzení rizik (pro budoucí léčbu)

- Léková alergie časná > Léková alergie pozdní > Lék.pseudoalergie > nonB reakce polékové (nejde o LHR) > s lékem nesouvisející reakce
- Rizika zkřížených reakcí mezi beta-laktamy

Brockow K, Wurpts G, Trautmann A. Patients with questionable penicillin (beta-lactam) allergy: Causes and solutions. *Allergol Select.* 2022; 6: 33-41. DOI 10.5414/ALX02310E

4

02.11.2023

## LÉKOVÉ ALERGIE

### Lékové nežádoucí účinky (Adverse drug reaction, definice WHO)

= výrazně škodlivé nebo nepříjemné reakce, vzniklé následkem intervence **související s použitím léčivého přípravku, které predikují riziko při budoucím podání** a opravňují k prevenci nebo specifické léčbě nebo změně dávkovacího režimu nebo vysazení přípravku.

- prevalence cca 10-20% hospitalizovaných, cca 7% ambulantních pacientů.

#### KLASIFIKACE:

- **A (augmented):** farmakologické, předvídatelné, reverzibilní, na dávce závislé NÚ. Cca 80% NÚ.
- **B (bizarre):** typicky nepředvídatelné a na dávce nezávislé NÚ u predisponovaných jedinců. Zahrnuje LHR alergické i nealergické + intolerance a idiosynkrazie (averze). Cca 10-15% NÚ.
- **C (chronic):** NÚ dané následky dlouhodobého užívání léků, závislé na dávce a délce léčby (např. SKS – útlum adrenální osy, Benzodiazepiny – závislost)
- **D (delayed):** NÚ karcinogenní a teratogenní, závisí na dávce a době léčby, mohou se projevit i s odstupem od ukončení léčby .
- **E (end of use):** NÚ vznikající při přerušení či vysazení léčby (např. opiáty - abstinenční příznaky)
- **F (failure):** NÚ dané lékovými a lékově-potravinovými interakcemi.

5

02.11.2023

## LÉKOVÉ ALERGIE

### Lékové hypersenzitivní reakce (LHR / DHR)

= nežádoucí účinky léčiv, které svým klinickým obrazem odpovídají alergické reakci.

.. tvoří 15 % všech nežádoucích účinků léčiv a postihují více než 7 % obecné populace.

**LHR alergické („lékové alergie“)** = prokázán konkrétní imunologický mechanismus.

.. nežádoucí reakce, u kterých se uplatňují protilátky a/nebo aktivované T-lymfocyty proti lékům nebo jejich metabolitům.

.. vynucují změnu léčby a mohou být potenciálně život ohrožující.

**LHR nealergické („lékové pseudoalergie“)** = neúčastní se imunologický mechanismus.

6

02.11.2023

## LÉKOVÉ ALERGIE

### Patofyziologie - LHR / DHR NEalergické

- ✓ **Nespecifické uvolnění histaminu z žírných buněk a bazofilů** (např. opiáty, rentgenkontrastní látky a vankomycin).
  - ✓ **Nahromadění bradykininu** (inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu).
  - ✓ **Neimunitní aktivace komplementu** (např. protamin).
  - ✓ **Alterace metabolismu kyseliny arachidonové** (např. aspirin a NSA).
  - ✓ **Farmakologicky navozený bronchospasmus** (např. betablokátory, oxid siřičitý uvolněný z léčivých přípravků obsahujících siřičitany).
- ✓ **Interakce léku s virovou infekcí** (např. "ampicilinový rash" spojený s EBV nebo souvislost mezi HHV-6 a DRESS).

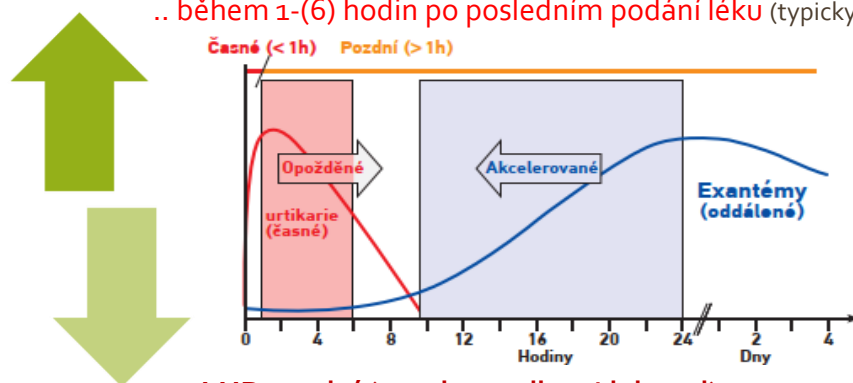
7 02.11.2023

## LÉKOVÉ ALERGIE

### Klinická klasifikace LHR alergických

#### LHR časně (immediate)

.. během 1-(6) hodin po posledním podání léku (typicky během první hodiny).



pozn.: je nutné brát v úvahu

- ✓ cestu podání
- ✓ metabolismus léků
- ✓ přítomnost kofaktorů
- ✓ souběžně podávanou medikaci ovlivňující nástup a progresi LHR.

#### LHR pozdní (non-immediate/delayed)

.. v intervalu delším než 1 hodina od iniciálního podání léku (typicky za 12-24 hodin).

8 02.11.2023

## LÉKOVÉ ALERGIE

### Klinická klasifikace LHR alergických - projevy

#### LHR časný (immediate)

.. typicky časný IgE mediovaný mechanismus.

.. **typické příznaky**: → časná urtikarie, angioedém

→ rýma, zánět spojivek, bronchospasmus

→ *gastrointestinální symptomy (nausea, zvracení, průjem)*

→ až anafylaxe, která může vést až k selhání oběhu (anafylaktický šok).

#### LHR pozdní (non-immediate/delayed)

.. typicky opožděný alergický mechanismus závislý na T-lymfocytech.

.. **typické příznaky**: → kožní: makulopapulózní exantém a opožděná urtikarie, fixní lékové erupce > vaskulitidy až těžké dermatózy (TEN, SJS, AGEP, SDRIFE).

→ postižení vnitřních orgánů a krvetvorby +/- kožní příznaky: HSS/DRESS/DiHS, vaskulitidy a SJS/TEN - jaterní postižení (DILI), renální selhání, plicní postižení - anémie, neutropenie, trombocytopenie, sérová choroba.

9

02.11.2023

## PNC alergie – label vs. realita

### důsledky chybného „labelu“ PNC alergie

#### Důsledky zdravotní <sup>1</sup>

- předepisování méně vhodných antibiotik ("druhá volba")
- zpoždění antibiotické léčby
- větší výskyt zárodků rezistentních vůči antibiotikům, zvyšuje riziko infekcí MRSA, *C.difficile* a VRE nebo častější selhání léčby
- delší doba hospitalizace, častější léčba na jednotce intenzivní péče, vyšší riziko úmrtí

#### Důsledky ekonomické <sup>2</sup>

- vyšší náklady na zdravotní péči (ambulantní i hospitalizační)
- je prokázán ekonomický přínos revize chybné diagnózy „PNC alergie“.

<sup>1</sup> Macy E, Contreras R J health care use and serious infection prevalence associated with penicillin allergy in hospitalised patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):790-796. + Blumenthal KG,

Lu N, Zhang Y, et al. Risk of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ.* 2018;27(361).

<sup>2</sup> Mattingly TJ, Fulton A, Lumish RA, et al. The cost of self-reported penicillin allergy: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;6(5):1649-1654 + Sousa-Pinto B, Blumenthal KG, Macy E, et al.

Penicillin allergy testing is cost-saving: an economic evaluation study. *Clin Infect Dis.* 2021;72(6):924-938.

10

02.11.2023

## Léková (PNC) alergie – vyšetření

## KDY VYŠETŘUJEME ?

### KDY VYŠETŘOVAT ?

- ✓ anamnéza předchází LHR + lék je potřebný + nemá srovnatelně účinnou a strukturně nepříbuznou alternativu + poměr přínosu a rizika je příznivý.
- ✓ anamnéza předchází těžké LHR na neznámý lék (nalezení příčinného léku je nejlepší způsob, jak pacienta chránit).

### KDY NEVYŠETŘOVAT ?

- ✓ není kauzalita lékové alergie (nekompatibilní symptomatologie, časový průběh, léky následně tolerované, reakce vyskytující se bez předchozího užívání léku).
- ✓ nekompatibilní diagnóza (např. herpetický výsev, chronická kopřivka).
- ✓ provokační lékové testy, **pokud původní reakce byla příliš závažná (nekontrolovatelná reakce a těžké život ohrožující reakce).**
- ✓ screening osob bez předchozí alergické lékové reakce (výjimky)



## Léková (PNC) alergie – vyšetření (klasický model)

- **Definice**
- **Klasifikace LHR**
- **Diagnóza:** Demoly P, et al. International Consensus (ICON) on Drug Allergy. Allergy 2014; 69:420-437. ( česká verze ke stažení: [https://eaaci.org/...ICON\\_Drug\\_Allergy\\_Czech-web.pdf](https://eaaci.org/...ICON_Drug_Allergy_Czech-web.pdf))
  - **Anamnéza**
  - **Laboratorní testy:** Sedláčková L. In vitro diagnostika hypersenzitivních reakcí vyvolaných léky. Alergie 2013; 1:62-67.
  - **Kožní testy:** Sedláčková L, et al. Kožní testy v diagnostice lékové alergie (Doporučení Pracovní skupiny pro lékové alergie ČSAKI). Alergie 2015; 4:268-276.
  - **Provokační testy**
  - **Praxe CZ**
- **Možnosti řešení (desenzibilizace)**

### ALERGOLOGIE - teorie



<https://www.upira.cz/pro-lekare/>

## Léková (PNC) alergie – vyšetření (klasický model)

## guidelines

- ✓ **International Consensus (ICON) on Drug Allergy.** (Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-437, česká verze ke stažení: [https://eaaci.org/...ICON\\_Drug\\_Allergy\\_Czech-web.pdf](https://eaaci.org/...ICON_Drug_Allergy_Czech-web.pdf))
- ✓ **BSACI GUIDELINE: Management of allergy to penicillins and other beta-lactams.** (R. Mirakian, S. C. Leech, M. T. Krishna, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clinical & Experimental Allergy*, 2015 (45) 300–327.)
- ✓ **EAACI position paper – Dokumentace pro pacienty s lékovou hypersenzitivitou** (Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Bavbek S, et al. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity – An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2016; 71: 1533-1539.)
- ✓ **EAACI position paper – Klasifikace kožních manifestací lékové hypersenzitivty** (Brockow K, Arden-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74:14–27. ,
- ✓ **EAACI position paper - Diagnostika a management léky indukované anafylaxe u dětí** (Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, et al. Diagnosis and management of drug- induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30:269–276. <https://doi.org/10.1111/pai.13034>),
- ✓ **EAACI position paper – Přesnější diagnostika hypersenzitivty na beta-laktamy.** (Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper. *Allergy*. 2020; 75: 1300-1315.)
- ✓ Sedláčková L, et al. Kožní testy v diagnostice lékové alergie (Doporučení Pracovní skupiny pro lékové alergie ČSAKI). *Alergie* 2015; 4: 268-276.)

13 02.11.2023

## Léková (PNC) alergie – vyšetření (klasický model)

### • důkladná anamnéza



### • in vitro (laboratorní) testy

.. bezpečné, jednoduše proveditelné (i ambulantně)  
x omezený počet, obvykle neznámá či slabá výpovědní hodnota



### • in vivo testy

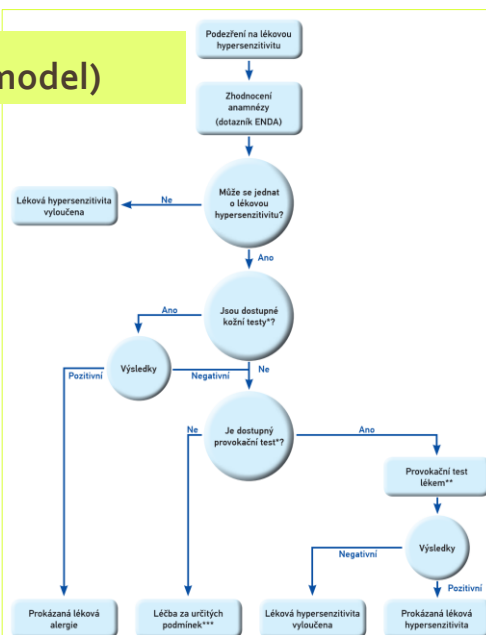
.. dobrá výpovědní hodnota, kompletní spektrum léků  
x riziko pro pacienta, pracnost a čas, vhodné lůžkové zázemí

### standardizované kožní testy



### provokační testy lékem (DPT)

## ALERGOLOGIE



\* V současnosti dostupné in vitro testy pro diagnostiku lékové alergie nemají dostatečnou senzitivitu.

\*\* V nepřítomnosti kontraindikací.

\*\*\* Pokud není dostupná alternativa (např. periferní myorelaxancia, chemoterapie), opětovné použití léku je možné pod bezprostředním dohledem, se zvažováním premedikace a/nebo desenzitizace.

14 02.11.2023

## Léková (PNC) alergie – vyšetření (klasický model)

### Praxe<sup>1</sup>

- Testování v současné době provádějí alergologové pracující na specializovaných klinikách, a proto je omezeno na vybrané skupiny pacientů.
- Tento model nemůže uspokojit současnou ani budoucí poptávku a znemožňuje přístup k testování naprosté většiny pacientů.

### ALERGOLOGIE – praxe

### Důvody<sup>2</sup>

- Příliš málo alergologů se zkušenostmi v této oblasti.
- ✓ Podmínky DPT (lékového provokačního testování) nejsou standardizovány.
- ✓ Laboratorní testy pro detekci alergie nejsou dostatečně validovány (sIgE ATB PNC typu: senzitivita 40-60% x specifita 10-95%).
- ✓ Kožní testování je časově a finančně náročné a nejsou dostupná potřebná diagnostika (SPT: PNC hlavní alergenní determinanta (benzylpeniciloyl -octa-L-lysin), PNC vedlejší alergenní determinanta (peniciloát sodný), amoxicilin, ..).

<sup>1</sup> Dworzynski K, Ardern-Jones M, Nasser S. Diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014;3(349):4852. <sup>2</sup> Brockow K, Wurpts G, Trautmann A. Patients with questionable penicillin (beta-lactam) allergy: Causes and solutions. *Allergol Select*. 2022; 6: 33-41. DOI 10.5414/ALX02310E

15 02.11.2023

## Léková (PNC) alergie – vyšetření (klasický model)

LÉKOVÁ CENTRA (dle www.csaki.cz): název, adresa	konzultující lékař vs. omezení	kontakt
<b>Ústav klinické imunologie a alergologie, FNUSA Brno</b> Pekařská 53, 656 91 Brno	MUDr. Sáva Pešák	tel: 543 183 121 mail: sava.pesak@fnusa.cz
<b>AKIMED s.r.o., alergologická amb., Brno</b> Božetěchova 79, 612 00 Brno	Prof. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.	tel: 724 501 151 mail: vojtech.thon@recetox.muni.cz
<b>Klinika nemocí kožních a pohlavních, FN Hradec Králové</b> Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové	Doc. MUDr. Karel Ettler, CSc. - pouze kožní projevy	tel: 495 836 389
<b>Ústav klinické imunologie a alergologie, FN Hradec Králové</b> Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové	MUDr. Irena Krčmová, CSc. MUDr. Adriana Šrotová	tel: 495 833 771, 602 828 310, 495 833 781 mail: irena.krcmova@fhncz, adriana.srotova@fnhk.cz
<b>Alergologická amb., Dětské odd., Oblastní nemocnice Kolín</b> Žižkova 146, 280 00 Kolín	MUDr. Jaromír Paukert	tel: 321 756 418 mail: jaromir.paukert@nemocnicekolin.cz
<b>Oddělení alergologie a klinické imunologie FN Olomouc</b> I.P.Pavlova 6, 775 20 Olomouc	MUDr. Mojmir Račanský - LA, NSA, β-lakt.ATB, antikoagulant	tel: 588 443 245 mail: mojmir.racansky@fnol.cz
<b>Ústav imunologie a alergologie FN Plzeň</b> Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň	MUDr. Martin Liška, PhD. - děti MUDr. Radka Galanská, PhD. - dospělí	tel: 377 103 399 mail: liska@fnplzen.cz, galansakr@fnplzen.cz
<b>Laboratoř klinické imunologie FN Královské Vinohrady Praha</b> Šrobárova 50, 100 34 Praha 10	Doc. MUDr. Petr Kučera, Ph.D. - Anestetika lokální i celková	tel: 267 162 917 mail: petr.kucera@fnkv.cz
<b>Ústav imunologie 2. LF a FN Motol Praha</b> V Úvalu 84, Praha 5	MUDr. Marta Sobotková - LA, NSA, ATB, jedové KL	mail: marta.sobotkova@fnmotol.cz
<b>IKEM (Institut klinické a experimentální medicíny), Praha</b> Videňská 1958/9, 140 00 Praha 4	MUDr. Margareta Beyerová, MUDr. - pacienti IKEM nebo domluva	tel: 261 362 399, 261 362 322 mail: margareta.beyerova@ikem.cz
<b>Immunia spol s.r.o. Praha</b> Křížkova 147/77, 186 00 Praha 8	MUDr. Eva Daňková, CSc., MUDr. Iva - konzultace a lab.testy	tel: 224 829 466 mail: dankova@immunia.org, setinova@immunia.org
<b>Gennet s.r.o., alergologická amb., Praha</b> Kostelní 9, 170 00 Praha 7	MUDr. Lenka Sedláčková	tel: 603 440 238 mail: lenka.sedlackova@gennet.cz
<b>Oddělení KIA, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem</b> Moskevská 15, 400 01 Ústí nad Labem	MUDr. Dalibor Jilek, CSc., MUDr. Jiří mail: okiamn@kzcr.eu	tel: 477 114 416
<b>Alergologická amb. plicního odd. KN Tomáše Bati Zlín</b> Havlíčkovo nábřeží 600, Zlín	MUDr. Pavel Štách	577 552 137, 577 552 621 stach.pavel@gmail.com

"Léková centra"

<https://www.csaki.cz/sit-pracovist>

ALERGOLOGIE – praxe

16 02.11.2023



## Léková (PNC) alergie – vyšetření (zjednodušený model)

### • důkladná anamnéza

### • in vitro (laboratorní) testy

.. bezpečné, jednodušší a sveditelné (i ambulantně)

x omezený počet alergických testů

**NEALERGOLOGové**

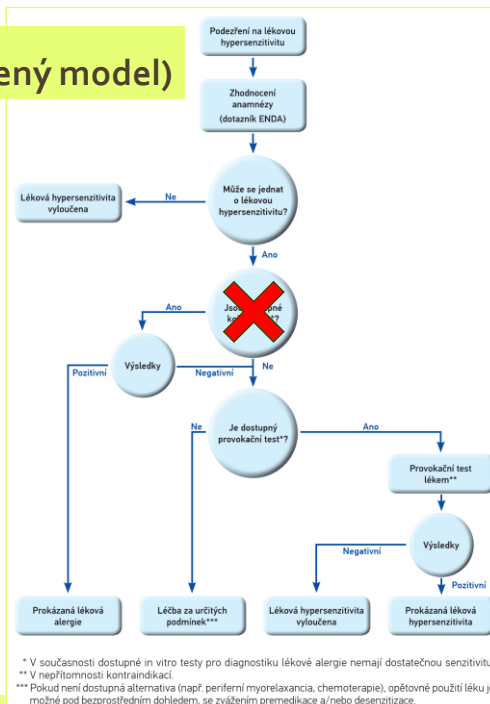
### • in vivo testy

.. dobrá výpověď, široké spektrum léků

x riziko pro pacienta a čas, vhodné lůžkové zázemí

**standardní kožní testy**

**Přímé provokační testy lékem (directDPT)**



17

02.11.2023

## PNC alergie – vyšetření (zjednodušený model)

**Proč?**

### Předpoklady

- Lékový provokační test (DPT) je považován za zlatý standard pro potvrzení nebo vyvrácení diagnózy alergie.
- Klasické pokyny pro testování alergie na PNC doporučují použití kožního testu před DPT jako prostředku k včasnému posouzení pravděpodobnosti pozitivní provokace.<sup>1</sup> x V posledních letech několik studií prokázalo, že je možné identifikovat pacienty s nízkým rizikem alergie na PNC pouze na základě alergologické anamnézy.<sup>2</sup>
- Zdá se tedy, že je bezpečné a účinné nabídnout některým pacientům přímý lékový provokační test (DPT) bez předchozího kožního testu.<sup>3</sup>

### Výhody

- Tento postup nabízí potenciál pro testování ve velkém měřítku, protože umožňuje de-labelling pro značnou část pacientů v prostředí mimo alergologické pracoviště.
- Je to také méně nákladné a pro pacienta to může být přijatelnější (méně invazivní).
- Pro děti existují studie použití DPT v zařízeních primární péče, které naznačují, že je DPT bezpečná a přijatelná nejenom pro pacienty, ale i rodiče a poskytovatele.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-437. 2. např. Chua KYL, Vogin S, Bury S, et al. The penicillin allergy delabelling program: a whole-of-hospital health services intervention and comparative effectiveness study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):487-496. 3. BSACI guideline for the set-up of penicillin allergy de-labelling services by non-allergists working in a hospital setting (Savic L, et al. *Clin Exp Allergy*. 2022;52:1135-1141). 4. Chigullapalli S, Cartland S, Bilal S. Parents and primary care perspectives on penicillin de-labelling in children. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(1):182

18

02.11.2023



## Léková (PNC) alergie – stratifikace rizika

limity

### Nízké riziko neboli pacienti vhodní pro přímý DPT

- ✓ Definice "nízkého rizika" se liší. Podíl pacientů vhodných pro přímý DPT může být až 65%.<sup>1</sup>
- ✓ Doporučení pro děti všech věkových kategorií jsou stejná jako pro dospělé.

A. Přímý de-labeling

### Podprahové stavy – žádné riziko

- Příznaky a situace, které jsou v souladu nejvýše s neimunologickými vedlejšími účinky PNC antibiotik a jsou téměř s jistotou nealergickými jevy.
- **Tito pacienti nevyžadují alergologické testy, ale ani DPT.** Někteří pacienti se však mohou PNC antibiotikům nadále vyhýbat, pokud nemají jistotu negativního alergologického testu. Za těchto okolností je třeba zvážit provedení DPT.

B1: přímý DPT

### Nízkorizikové stavy – nízké riziko

- Příznaky a situace, které jsou v souladu s neimunologickými vedlejšími účinky PNC antibiotik a jsou pravděpodobně nealergickými jevy
- **Tito pacienti nevyžadují alergologické testy ve formě kožních testů, ale jsou vhodní pro přímou DPT, a to i prováděnou nealergologem mimo alergologickou ambulanci.**

C. Reference ad 207 lékové centrum (plné alerg. vyšetření)

### Rizikové stavy – střední a vysoké riziko

- Příznaky a situace, které se shodují se buď s okamžitými reakcemi přecitlivělosti typu 1 (zprostředkovanými IgE), nebo s opožděnými reakcemi typu 4 (typicky zprostředkovanými T-buňkami).
- **Tito pacienti nejsou považováni za vhodné pro přímou DPT a vyžadují posouzení alergologem.**

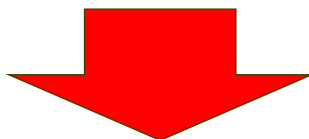
<sup>1</sup> Savic L, Thomas C, Fallaha D, et al. DALES, drug allergy labels in elective surgical patients: a prosp.multic. cross-sectional study of incidence, risks, and attitudes in penicillin de-labeling strategies. *Br J Anaes.* 2020;125(6):962-969

## Léková (PNC) alergie – protokoly

Studie → Guidelines

### Studie (např.):

- du Plessis T, Walls G, Jordan A, Holland DJ. Implementation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labeling service in a public hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74: 1438-1446.
- Reichel A, Rödning K, Stoevesandt J, et al. De-labeling antibiotic allergy through five key questions. *Clin Exp Allergy.* 2020; 50: 532-535
- Cooper L, Harbour J, Sneddon J, Seaton RA. Safety and efficacy of de-labeling penicillin allergy in adults using direct oral challenge: A systematic review. *JAC Antimicrob Resist.* 2021; 3: dlaa123.
- Iammatteo M, Lezmi G, Confino-Cohen R, Tucker M, Ben-Shoshan M, Caubet JC. Direct challenges for the evaluation of beta-lactam allergy: Evidence and conditions for not performing skin testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9:2947-2956.



### Guidelines:

- ✓ **BSACI guideline for the set-up of penicillin allergy de-labeling services by non-allergists working in a hospital setting** (Savic L. et al. *Clin Exp Allergy.* 2022;52:1135-1141.)

## Léková (PNC) alergie – BSACI guidelines **zásady**

- ✓ Tato doporučení se vztahují na pacienty **v nemocničním prostředí**. Neexistuje dostatek důkazů, aby bylo možné vydat přesvědčivá doporučení ohledně používání provokačních testů v primární péči.
- ✓ Pokyn je určen **pro lékaře ve Velké Británii, kteří nejsou vyškoleni v oboru alergologie nebo imunologie**, ale kteří chtějí vytvořit službu de-labelingu alergie na PNC a **nevztahuje se na alergie na jiné beta-laktamy**.
- ✓ Nealergologové, kteří poskytují služby de-labelingu, by měli být **propojeni se specializovanou alergologicko-imunologickou službou**, která jim poskytne poradenství a podporu.
- ✓ Nealergologové by měli DPT provádět u pacientů s nízkým rizikem v prostředí, kde lze léčit alergické reakce včetně anafylaxe. **Provokační testování vyžaduje soubor minimálních bezpečnostních standardů**.
- ✓ Měl by být zaveden systém informování praktického lékaře a dalších příslušných zdravotnických pracovníků o výsledku DPT. Pacient by měl obdržet **jasné písemné informace o výsledku testu a jeho důsledcích**.
- ✓ **Prodloužená (vícedávková) DPT** by měla být zvážena, **pokud se předemtná reakce objevila po druhé nebo další dávce penicilinu (nebo pokud není známo načasování reakce)**. U většiny pacientů je dostačující prodloužená DPT trvající 3 dny. x Pokud je zřejmé, že k předemtné reakci došlo po více než 3 dnech, je třeba požádat místní nebo regionální alergologickou službu o radu, jak dlouho DPT prodloužit.

23 02.11.2023

## Léková (PNC) alergie – BSACI guidelines **stratifikace rizika**

### Podprahové stavy – žádné riziko

- Drobné gastrointestinální příznaky (nevolnost, bolest břicha, průjem). Afty.
- Drobné příznaky nesouvisející s žádnou formou alergické reakce, například bolest hlavy, artralgie, zvláštní chuť v ústech.
- Alergie na penicilin v rodinné anamnéze, ale bez osobní anamnézy alergie.
- Pacient později užíval a toleroval stejné PNC antibiotikum jako v případě předemtné reakce.

A. Přímý de-labelling

### Nízkorizikové stavy – nízké riziko

- "benigní" vyrážka, která se objevila více než 1 hodinu po první dávce PNC. Benigní vyrážka je definovaná jako neutrikariální, nesvědčící, nepuchýřující, krátkodobá (méně než 24 h trvající) a nevyžadující léčbu.
- pacient udává vyrážku v dětství a jiná anamnéza není k dispozici.
- pacient si nepamatuje, co se stalo, ale bylo mu řečeno, že to nebylo vážné a nevyžadovalo to nemocniční ošetření.

B1: přímý DPT

### Rizikové stavy – střední a vysoké riziko

- Vyrážka, která se objeví do 1 hodiny po první dávce penicilinu. a/nebo Vyrážka trvající déle než 24 hodin a/nebo postihující více než 10 % povrchu těla.
- Vyrážka spojená s puchýři, olupováním kůže, zánětem sliznic (oči, ústa, genitálie) či purpurou.
- Pacienti, kteří hlásí jakékoli příznaky svědčící o časně reakci (typu 1), včetně otoků, kopřivky, angioedému, dušnosti, sípání, ztráty vědomí nebo kolapsu.
- Pacienti, u nichž reakce vyžadovala nemocniční ošetření. a/nebo Pacienti, u kterých byla nutná léčba adrenalinem na jejich reakci
- Pacienti, kteří si nepamatují, co se stalo během předemtné reakce, ale bylo jim řečeno, že byla vážná a/nebo vyžadovala lékařský zásah.

C. Reference ad 207 lékové centrum (plné alerg. vyšetření)

24 02.11.2023

## Léková (PNC) alergie – BSACI guidelines

### Provedení přímého DPT

- ✓ Vyžaduje se **písemný informovaný souhlas**
- ✓ **Před zahájením DPT a po každé podané dávce je třeba zkontrolovat** krevní tlak, srdeční frekvenci a saturaci kyslíkem a PEF.
- ✓ Pokud není znám **příčinný penicilin**, měl by být použit **amoxicilin**.
- ✓ Podle místních preferencí lze použít **jednu dávku nebo rozdělenou dávku DPT** (dávky léků by měly být přizpůsobeny věku).
  - **Jednorázová dávka DPT:** 100% plné dávky amoxicilinu (500 mg).
  - **Rozdělená dávka DPT:** 10% plné dávky amoxicilinu (50 mg) .. pozorování po dobu 30 minut .. 50% plné dávky amoxicilinu (250 mg) .. pozorování po dobu 30 minut .. zbytek plné dávky amoxicilinu (200 mg).
- ✓ **Pacient by měl být pozorován 1 hodinu po podání poslední dávky** (pokud je pacient hospitalizován, zajistěte, aby toto pozorování prováděl člen týmu pro de-labeling).
- ✓ Pokud se během testu objeví příznaky odpovídající anafylaxi, ošetřete pacienta (v souladu s pokyny Resuscitační rady pro léčbu anafylaxe).
- ✓ Pacient by měl dostat jasné písemné pokyny, co dělat, pokud se příznaky objeví po opuštění nemocnice.
- ✓ **Prodloužené DPC:** Na konci kurzu je třeba pacienta kontaktovat a zkontrolovat, zda došlo k pozdní reakci.

25 02.11.2023

## Léková (PNC) alergie – FN Brno doporučení

### Zásady (projekt zatím neuzavřen)

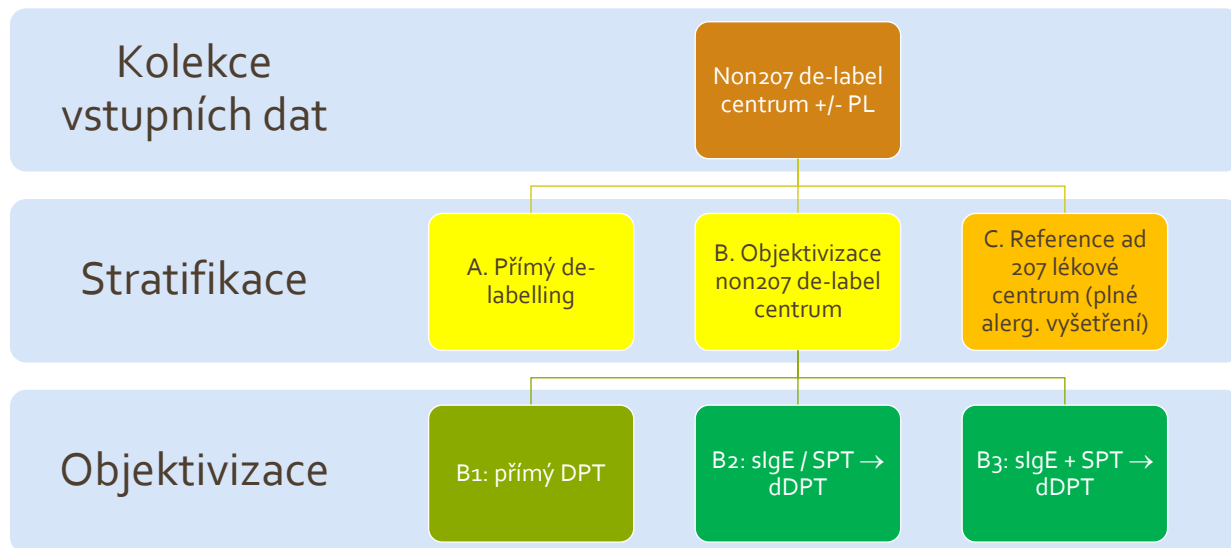
- ✓ **Základní schéma v souladu s doporučením BSACI**
- ✓ **Rozšíření stratifikace rizika** s ohledem na možnost využití objektivizujících metod a na zvýšení bezpečnosti protokolu
- ✓ **Doplnění metod základního alergologického vyšetřování (slgE, SPT) = menší riziko než. příhod**
  - **Stran slgE** problém volby dodavatele ohledně kvality setů (jednání výboru ČSAKI dne 17. června 2023: Proběhlo 4. pilotní kolo vyšetření spec. IgE na PNC ATB, s obdobným výsledkem jako kola předchozí. Výbor SLI navrhuje opětovné oslovení firem s požadavkem poskytnutí výsledků klinické validace metody. Nebude-li příslušná reakce ze strany firem, jejichž diagnostika ve studii selhávají, navrhuje výbor SLI uveřejnit výsledky pilotních studií na webových stránkách SLI ČSAKI)
    - .. naše interní studie preferují sety ImmunoCAP – Phadia (Thermo Fisher Scientific Inc.)
  - **Stran SPT** předpokladem zajištění originální nativní molekuly v tekuté formě, resp. objednání základního komerčního setů na mimořádný dovoz (umožňuje cílenou obecnou diagnostiku PNC alergie)
    - .. Nativní testy: nedráždivé koncentrace pro SPT jsou dány pozičním dokumentem ENDA/EAACI <sup>1</sup>
    - .. Komerční testy: 1) PNC hlavní determinant – PPL (benzylpeniciloyl-poly-L-lysin), 2) PNC minoritní alergen
  - **Další zvažované metody:** BAT, IDT
- ✓ **Vytvoření rozhodovacího algoritmu (diagramu) usnadňujícího aplikaci protokolu**

<sup>1</sup> 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.

26 02.11.2023

## Léková (PNC) alergie – FN Brno doporučení

Zásady  
(projekt zatím neuzavřen)



27 02.11.2023

## Léková (PNC) alergie – FN Brno doporučení

Návrh stratifikace  
(projekt zatím neuzavřen)

### Podprahové stavy – žádné riziko = přímý de-labelling

A. Přímý de-labelling

- nebyla skutečná příhoda (např. pouhá rodinná anamnéza)
- pacient později užíval předmětnou ATB molekulu bez reakce (při příbuzném ATB konzultace ALG supervizora k dalšímu postupu A/B/C/D)
- příhody s výhradně „podprahovými“ projevy:
  - nekožní: *alternativně* benigní cefalea, palpitace, nevolnost, GIT projevy jako průjem nebo *izolované zvracení, afty*
  - kožní: *kumulativně* exantém bez varovných kožních příznaků\* a nutnosti závažné intervence\* s nástupem více než 1 týden po poslední dávce ATB, *resp. pro kopřivku více než 2 dny po poslední dávce ATB*

### Rizikové stavy – vysoké riziko = reference ad 207 lékové centrum (plné alerg.vyšetření)

C. Reference ad 207 lékové centrum (plné alerg. vyšetření)

- závažné i jen izolované kožní reakce tj. *alternativně* varovné kožní příznaky\*, časné /do 1 hodiny po podání ATB/, vyžadující závažnou intervenci\*
- závažné i jen izolované nekožní reakce tj. vyžadující závažnou intervenci\*
- závažné multisystémové (vč. kůže + jiný systém) reakce až anafylaxe
- příhody v průběhu celkové anestezie
- nejasné postižení v dospělosti tj. možnost i multisystémového postižení (v dospělosti by ovšem měla být dostupná dokumentace cestou PL)
- kontraindikace dDPT: neschopnost poskytnout informovaný souhlas, těžké nebo nekontrolované astma nebo závažná chronická obstrukční choroba dýchacích cest, těžká aortální stenóza, akutně nemocní nebo klinicky nestabilní (zejména dechové, kardiovaskulární systém), těhotenství, průkaz alergie na PNC v minulosti

28 02.11.2023

## Léková (PNC) alergie – FN Brno doporučení

Návrh stratifikace  
(projekt zatím uzavřen)

### Nízkorizikové stavy – nízké riziko = objektivizace non207 de-label centrum

B1: přímý  
DPT

#### B1) provedení dDPT (bez dalšího):

- izolovaný urtikariální výsev „low grade“: *kumulativně* bez varovných kožních příznaků\*, *do 10% tělního povrchu*, opožděný (více než 6 hodin od podání dávky ATB), nevyžadující intervenci (případně pouze s podáním H1A)
- izolované benigní kožní postižení: *kumulativně* nesvědčící, neurtikariální, bez varovných kožních příznaků\*, *do 10% tělního povrchu*, nečasné (více než 1 hodinu od podání ATB), krátkodobé (trvání do 24 h), nevyžadující intervenci (případně pouze s podáním H1A)
- nejasné izolované kožní postižení v předškolním věku – velmi suspektně benigní: nejsou všechny požadované údaje, ale je zřejmé, že stav nevyžadoval závažnou intervenci\*

#### pozn.\*: definice pojmů:

- **varovné kožní příznaky** = puchýře, olupování kůže, petechie a purpura, angioedém, současné nekožní projevy (s výjimkou podprahových)
- **závažná intervence** = hospitalizace, několikadenní ambulantní intervence, RZP intervence, podání adrenalinu

29 02.11.2023

## Léková (PNC) alergie – FN Brno doporučení

Návrh stratifikace  
(projekt zatím uzavřen)

### Středně rizikové stavy – nízké a střední riziko = objektivizace non207 de-label centrum

#### B2) provedení základní objektivizace formou sIgE nebo SPT a následně dDPT: B2: sIgE / SPT → dDPT

- izolovaný urtikariální výsev „medium grade“: *kumulativně* bez varovných kožních příznaků\*, *do 25% tělního povrchu*, *nečasný (více než 1 hodina od podání ATB)*, nevyžadující intervenci (případně pouze s podáním H1A)
- nejasné izolované kožní postižení v předškolním věku – suspektně benigní: nejsou vůbec údaje o reakci a jejím řešení
- nejasné izolované kožní postižení ve školním věku (7-16 let) – velmi suspektně benigní: nejsou všechny požadované údaje, ale je zřejmé, že stav nevyžadoval závažnou intervenci\*
- nejasné izolované kožní postižení v dospělosti – velmi suspektně benigní: nejsou všechny požadované údaje, ale je zřejmé, že *kumulativně* nebylo svědění, nebyly varovné kožní příznaky\*, šlo o nečasný stav /více než 1 hodinu od podání ATB/ a nevyžadoval závažnou intervenci\*
- postižení nekožní „low grade“: *kumulativně* „nadprahové“ postižení jednoho systému nevyžadující závažnou intervenci\*, nečasné /více než 1 hodinu po podání ATB/ a trvající do 24 hodin

#### B3) provedení rozšířené objektivizace formou sIgE + SPT a následně dDPT:

B3: sIgE + SPT  
→ dDPT

- izolovaný urtikariální výsev „medium grade plus“: bez varovných kožních příznaků\* a nevyžadující závažnou intervenci\*
- nejasné izolované kožní postižení ve školním věku (7-16 let) – suspektně benigní: nejsou vůbec údaje o reakci a jejím řešení
- nejasné izolované kožní postižení v dospělosti – suspektně benigní: nejsou všechny požadované údaje, ale je zřejmé, že nebyly varovné kožní příznaky\* a stav nevyžadoval závažnou intervenci\*
- postižení nekožní „medium grade“: *kumulativně* „nadprahové“ postižení i více nekožních systémů +/- benigní kožní postižení, nevyžadující závažnou intervenci\*

30 02.11.2023

## Léková (PNC) alergie – FN Brno doporučení

Úkoly  
(projekt zatím neuzavřen)

### Co je třeba dořešit:

- dotazník na vstupní data o předmětné příhodě: „INTERAKTIVNÍ“ (jednodušší vůči ENDA, zaškrtačací, nejlépe přímo určující stratifikaci)
- personální a praktické zajištění non207 de-label centra .. KNPT FNB
- spolupráce s 207 lékovým centrem (plné alergologické vyšetření pro rizikové případy) .. OKIA FN USA ?
- konzultace a posouzení metodiky via ČSAKI ?
- dopracování protokolu - metodiky (LOP) a schválení FNB