

Delabeling penicilinové alergie – cesta k efektivní antibiotické terapii

Lenka Sedláčková¹, Tereza Rudová²

¹GENNET, s. r. o., Alergologie a klinická imunologie, Praha

²Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a FNB, Praha

Alergie na betalaktamová antibiotika, respektive nejvíce rozšířená alergie na penicilinová antibiotika, patří mezi nejčastější lékové alergie. Udává ji okolo 10 % pacientů, přitom 90 % z nich skutečnou alergii po podrobnějším vyšetření vůbec nemá a penicilin toleruje. Užití alternativních antibiotik u těchto pacientů může být následně spojeno s nižší účinností, obvykle s vyšší cenou zavedené terapie, s častějšími nežádoucími účinky, vyšším rizikem infekcí multirezistentními bakteriemi a delší hospitalizací. Podrobné vyšetření alergologem a vyloučení alergické reakce nemusí být vždy dostupné. Proto se v rámci programů antimikrobiálního stewardshipu již objevují možnosti delabelingu penicilinové alergie pomocí rychlých a bezpečných testů, které nevyžadují přítomnost alergologa na pracovišti.

Článek představuje aktuální přístup a perspektivní možnosti prověření tolerance penicilinových antibiotik, včetně stratifikace rizika pomoci skórovacího nástroje PEN-FAST a přímého provokačního testu u pacientů s nízkým rizikem v klinické praxi.

Klíčová slova: alergie, penicilin, delabeling, PEN-FAST.

Penicillin allergy delabeling – the path to effective antibiotic therapy

Betalactam allergy, especially the most common allergy to penicillin, is one of the most common drug allergies. Ten percent of patients claim to have it, although in 90% of them it is ruled out after a thorough allergy testing and they tolerate penicillin. The use of alternative antibiotics in these patients may be associated with lower efficacy, more side effects, higher risk of multidrug-resistant bacterial infections and longer hospital stays. Comprehensive allergy testing to rule out allergy may not always be available. However, strategies are emerging in antimicrobial stewardship programs to quickly and safely screen for penicillin tolerance without an allergist on the ward.

This article presents the current approach and perspectives on penicillin allergy delabeling, including risk stratification using the PEN-FAST score tool and direct provocation testing for low-risk patients in clinical practice.

Key words: allergy, penicillin, delabeling, PEN-FAST.

Úvod

Alergie na betalaktamová antibiotika, přesněji stále častěji uváděná suspektní alergie na penicilin, se stává významným faktorem limitujícím účinnou léčbu. Vzhledem k potenciálu život ohrožující reakce jsou anamnestické údaje o alergii na antibiotika důsledně respektovány a bez dalšího prověřování provázejí pacienta často po celý život. Alergologická konfirmace je v klinické praxi obtížně dostupná a pacienti s podezřením na alergii na penicilin se v populaci kumulují. Problém s omezeným výběrem antibiotik se již týká zhruba každého desátého až dvacátého pacienta. Přitom skutečnou alergii trpí zhruba desetina či méně těch, kteří ji uvádějí.

Klinické projevy, patogeneze, epidemiologie

Problém vzniká již při hodnocení projevů v době probíhající nežádoucí reakce. Za alergii jsou často označeny projevy samotné nemoci či nealergické vedlejší účinky léčby. Zejména kožní exantémy bývají v dětském věku častěji vlastním projevem virové či bakteriální infekce než manifestací alergické reakce na antibiotikum, byť jednoznačné klinické rozlišení v době výsevu možné není.

Skutečné alergie mají typickou chronologii a symptomatologii. Časně alergické reakce vznikají nejčastěji do jedné, vzácně do šesti hodin od podání léku. Obvykle, ale ne výhradně, se s nimi setkáváme po prvním

dávce nové léčebné kúry. Jsou výsledkem senzibilizace s tvorbou IgE protilátek, které se vytvořily po předchozí expozici. Při novém kontaktu vyvolají uvolnění mediátorů z žírných buněk a bazofilů (histaminu, tryptázy a dalších). V závislosti na množství uvolněných mediátorů následuje škála symptomů alergické reakce v rozsahu od mírných po těžké: pruritus, erytém, urtikárie, angioedém, bronchospasmus, vomitus, průjem, hypotenze, anafylaxe, anafylaktický šok se srdeční zástavou (1).

Pozdní hypersenzitivní reakce vznikají s odstupem více hodin, obvykle dnů, případně týdnů od zahájení léčby, a jsou ponejvíce výsledkem T-lymfocyty zprostředkované hypersenzitivní odpovědi. Velmi vzácnou kategorií pozdních reakcí jsou cytopenie, způsobené cytotoxickou hypersenzitivní odpovědí závislou na IgG nebo IgM protilátkách nebo projevy sérové nemoci podobného syndromu či vaskulitidy. Mimo typické imunopatologické reakce mohou beta-laktamová antibiotika vzácně vyvolat i orgánové poškození plic (pneumonitidy) nebo ledvin (intersticiální nefritidy) (1).

Nejčastější formou T-lymfocytární pozdní hypersenzitivity je makulopapulózní exantém. Vzniká 1–14 dní od zahájení léčby, tedy nezdíka se objeví až po dokončení léčebné kúry. Méně častou T-lymfocytární manifestací hypersenzitivity je oddálená urtikárie a fixní lékové erupce. Velmi vzácné, ale také velmi závažné, jsou takzvané těžké kožní reakce (SCAR, severe cutaneous adverse reactions), kam se řadí akutní generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP), léková reakce s eozinofilii a systémovými symptomy (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) a Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) / toxická epidermální nekrolýza (TEN) (1).

Přesné epidemiologické údaje o incidenci jednotlivých forem alergických reakcí na léky nejsou známy. Podle elektronických záznamů udává lékovou alergii 10 % konzumentů zdravotní péče, nejčastěji na penicilin (2). Při alergologické confirmaci je alergie na penicilin potvrzena jen u 2 až 16 % pacientů. Život ohrožující pozdní lékové hypersenzitivní reakce mají dle publikovaných údajů incidenci 1 případ na 1 milion léčených u SJS/TEN a 10 případů na 1 milion léčených u syndromu DRESS. U těchto nejtěžších forem jsou ale betalaktamová antibiotika méně častým spouštěčem. Na prvních místech příčin jsou antiepileptika, sulfonamidy a alopurinol (1).

Diagnostika alergie na betalaktamová antibiotika

Diagnostický proces začíná zhodnocením anamnézy, tedy určením klinické formy imunopatologické reakce (anafylaxe, makulopapulózní exantém, urtika, angioedém a další) a její závažnosti. Výběrově následují laboratorní, kožní a provokační testy (1).

Laboratorní testy mají pomocný význam. U anafylaktické reakce je velmi vhodné provést confirmaci odběrem krve na stanovení hladiny tryptázy v akutní fázi, tedy co nejdříve po zahájení léčby alergické reakce, optimálně mezi 30 minutami a 3 hodinami od prvních příznaků. S odstupem 24 hodin nebo později se vyšetření opakuje, pro stanovení bazální hladiny tryptázy. Signifikantní dynamiku potvrzuje výpočet:

$$\text{tryptáza}_{\text{bazální}} \times 1,2 + 2 < \text{tryptáza}_{\text{akutní}}$$

Lehčí časná reakce včetně anafylaxe I. stupně nemusí provázet vzestup tryptázy, ale u závažnějších forem, s kardiopulmonální symptomatikou, bývá hladina zvýšena pravidelně. Tento průkaz je v diferenciální diagnostice jiných příčin akutních potíží nenahraditelný.

Možnosti laboratorního průkazu senzibilizace na léky jsou omezené nízkou senzitivitou. Lze vyšetřit hladinu specifických IgE protilátek na penicilin V, penicilin G, ampicilin a amoxicilin, a test aktivace bazofilů s parenterálními formami betalaktamů. Senzitivita těchto testů však nedosahuje ani 50 %. Užitečný je pozitivní výsledek, ale negativní výsledky alergií nevylučují.

Hlavním diagnostickým nástrojem jsou kožní testy, prováděné alergologem. Optimální načasování jejich provedení je 3 týdny až 6 měsíců od reakce. Testují se čerstvě sterilně připravené roztoky parenterálních forem. U časných reakcí je rozhodující výsledek hodnocený za 15–20 minut, u pozdních reakcí se hodnotí za 24–72 hodin. Byla-li iniciální reakcí anafylaxe, zahajuje se testování řádově nižšími koncentracemi a stav pacienta je soustavně monitorován. Vzhledem k časové, organizační a odborné náročnosti kapacita alergologických pracovišť provádějících tuto diagnostiku zdaleka nepokrývá potřeby z praxe.

Dalším diagnostickým krokem je lékový provokační test. Principem je podání léku za účelem průkazu alergie nebo tolerance. Ze své podstaty je tedy zatížen rizikem vyvolání reakce. Provokační test lze provádět přímo s lékem suspektním, za účelem vyloučení alergie, nebo s náhradním lékem, k ověření bezpečné alternativy pro budoucí léčbu. Absolutní kontraindikací lékového provokačního testu s příčinným lékem jsou těžké, léčebně obtížné ovlivnitelné hypersenzitivní reakce jako SJS/TEN, DRESS, AGEP, cytopenie, autoimunitní (vaskulitida) či podezření na orgánovou toxicitu (pneumonitida, nefritida, hepatitida). U anafylaxí je nutná individuální rozvaha. Provokační test se neprovádí, pokud jiným testem (laboratorním, kožním) byla alergie potvrzena. Bezpečné provedení vyžaduje zázemí s dostupností akutní léčby. I proto je alergologických pracovišť, provádějících tuto diagnostiku naprostý nedostatek.

Zkřížená reaktivita betalaktamových antibiotik

Betalaktamová antibiotika mají malé molekuly a alergické reakce na ně se vysvětlují hapténovým mechanismem. Imunitní systém nerozpoznává samotnou molekulu antibiotika, ale lék se v organismu po otevření betalaktamového kruhu naváže na endogenní proteiny a teprve komplex léku (haptenu) s makromolekulou proteinu je antigenem, vyvolávajícím imunitní odpověď. Dlouho bylo za antigenní determinantu považováno betalaktamové jádro, avšak pokračující výzkum a praxe ukazují, že antigenem je nejčastěji postranní řetězec, kterým se jednotlivé betalaktamy různě silně liší. Nositelem zkřížené reaktivity je obvykle shoda či podobnost postranních řetězců. Alergie tak může být vysoce selektivní na preparát s unikátním postranním řetězcem, což je případ například cefazolinu nebo kyseliny klavulanové. Velmi častá je selektivní alergie na aminopeniciliny, tj. ampicilin a amoxicilin. V 15–40 % případů bývá sdružena se zkříženou reaktivitou na aminocefalosporiny (cefadroxil a cefprozil). Pacienti selektivně alergičtí na ampicilin a amoxicilin však mohou dobře tolerovat základní penicilin. Dalším příkladem zkřížené reaktivity na podkladě shodného

postranního řetězce je dvojice ceftazidim – aztreonam, nebo skupina cefalosporinů s methoxyiminoskupinou v postranním řetězci (cefuroxim, ceftriaxon, cefotaxim, cefepim, ceftazidim) (3).

Riziko zkřížené reaktivity mezi peniciliny a monobaktamy nebylo popsáno a mezi peniciliny a karbapenemy je považováno za extrémně vzácné (< 1 %). Pravidla použití jiného betalaktamu při anamnéze alergie na některý z preparátů této skupiny a nedostupnosti alergologického vyšetření uvádí tabulka 1.

Vývoj přístupu k diagnostice alergie na betalaktamová antibiotika

Alergické reakce na antibiotika se objevily poměrně krátce po jejich zavedení do praxe. Obava z anafylaxe a nedostupnost bezpečné a spolehlivé diagnostiky pak vedla k dlouhému období velmi striktního respektování údaje o alergii a používání náhradní léčby. První cefalosporinové preparáty navíc vykazovaly vyšší míru reakcí u pacientů alergických na peniciliny, částečně díky nižší čistotě výroby, a proto byla i zkřížená reaktivita mezi peniciliny a cefalosporiny dlouhou dobu přeceňována. Následkem je široké používání náhradních antibiotik (makrolidy, linkosamidy, glykopeptidy, flurochinolony), s nepříznivým dopadem jak na pacienty samotné (nižší účinnost, vyšší toxicita), tak na zdravotní systém (vyšší cena antibiotik druhé volby, delší hospitalizace). V neposlední řadě to vše přispívá k závažnému současnému problému nárůstu mikrobiální rezistence k antibiotikům. Negativním dopadům falešné diagnózy alergie na penicilin byla v posledních dekádách věnována velká pozornost. Jednou z nejvýznamnějších prací je americká kohortová studie autorů Macy a kol z Kalifornie, publikovaná v roce 2014, která hodnotila rozdíl řady ukazatelů nemocniční péče u 50 000 pacientů udávajících alergii na penicilin a dvojnásobku kontrolních osob bez této alergie. Pacienti byli signifikantně častěji léčeni fluorochinolony, klindamycinem, vankomycinem a jejich hospitalizace byla v průměru delší o 9,9 % (0,59 dne). V průběhu 3 let byla jejich léčba dražší o 65 milionů USD a častěji trpěli infekcemi působenými

bakteriemi *Clostridioides difficile* (o 23,4 %), nebo metililin rezistentním *Staphylococcus aureus* (o 14,1 %) či vankomycin rezistentními enterokoky (o 30,1 %) (4). V letech 2014–2015 americká odborná společnost ACAAI (American College of Allergy, Asthma and Immunology) spustila kampaň na zvýšení povědomí o problému mezi odborníky i širokou veřejností, za účelem prověřování diagnózy alergie na penicilin případně její eliminaci, tzv. delabelingu penicilinové alergie. Podobné iniciativy přibývají po celém světě. Nedostatečná kapacita alergologických pracovišť vede ke snaze o racionalizaci procesu a zvýšení jeho efektivity, především zjednodušením procesu u pacientů s nízkým rizikem skutečné alergie. Evropská experti na lékové alergie dávají tradičně vysoký důraz na bezpečnost a vysokou spolehlivost alergologické diagnostiky lékové alergie a v tomto duchu jsou napsaná i doporučení z roku 2020, uvedená v pozičním dokumentu EAACI (Evropská akademie alergologie a klinické imunologie, European Academy of Allergy and Clinical Immunology) (5). Doporučen je zde samostatný algoritmus pro časnou i pozdní reakce, kde bylo nezastupitelným krokem obou typů reakce u dospělých pacientů provedení kožních testů alergologem. Loni, tj. již o 4 roky později, další poziční dokument stejné odborné společnosti, zaměřený na provádění lékových provokačních testů, posouvá pravidla testování směrem k možnosti prověřování nízkorizikových případů přímými provokačními testy bez předřazení kožních testů (6). Tímto se reálně otevírá širší možnost delabelingu penicilinové alergie lékaři dalších oborů. Tento postup je dostatečně bezpečný při správně provedené stratifikaci rizika. Přímý delabeling bez testování je doporučen při anamnéze reakce, která není suspektní z pravé alergie. Typické je to pro izolované zažívací potíže, jako je zvracení či průjem, bolest hlavy, mykózy, údaje o alergii v rodinné anamnéze nebo při následné toleranci podezříváného antibiotika. Situace vhodné pro testování přímým provokačním testem bez nutnosti kožních testů definuje jako lehké makulopapulózní exantémy a neznámé reakce, které nevyžadovaly léčbu ani akutní návštěvu lékaře. Lehký makulopapulózní exantém má následující charakteristiku: začal s odstupem více než 6 hodin od zahájení léčby, trval méně než 7 dní,

Tab. 1. Algoritmus akutního použití alternativního betalaktamu u pacienta s anamnézou reakce na penicilin nebo cefalosporin, upraveno podle Romano, et al. (5)

Pozdní reakce na penicilin nebo cefalosporin, pacient s vysokým rizikem*	Časná reakce na penicilin nebo cefalosporin, pacient s vysokým rizikem**	Pozdní nebo časná reakce na penicilin nebo cefalosporin, pacient s nízkým rizikem***
- vyhněte se penicilinům a cefalosporinům, použijte non-betalaktamové antibiotikum - lze použít karbapenem či aztreonam (v případě SJS/TEN po opatrném posouzení rizika a přínosu) - použijte provokační test cefalosporinem 3. a vyšší generace u pacientů, kteří reagovali na penicilin, nebo penicilinem s odlišným postranním řetězcem od příčinného cefalosporinu u pacientů, kteří reagovali na cefalosporin (v případě SJS/TEN velmi opatrně)	- vyhněte se celé skupině příslušného betalaktamu - použijte provokační test cefalosporinem 3. a vyšší generace u pacientů, kteří reagovali na penicilin, nebo penicilinem s odlišným postranním řetězcem od příčinného cefalosporinu u pacientů, kteří reagovali na cefalosporin (s výjimkou pacientů, kteří prodělali těžkou anafylaxi) - použijte provokační test karbapenemem nebo aztreonamem (s výjimkou pacientů, kteří reagovali na ceftazidim) - použijte non-betalaktamové antibiotikum	- použijte cefalosporin 3. a vyšší generace u pacientů, kteří reagovali na penicilin nebo penicilinové antibiotikum s odlišným postranním řetězcem od příčinného cefalosporinu u pacientů, kteří reagovali na cefalosporin - použijte karbapenem nebo aztreonam (s výjimkou pacientů, kteří reagovali na ceftazidim) - použijte non-betalaktamové antibiotikum

*vysoké riziko, pozdní reakce: SJS, TEN, DRESS, generalizované bulózní fixní lékové erupce, AGEP, lineární IgA bulózní dermatitida, těžký makulopapulózní exantém (MPE), systémová vaskulitida, reakce podobná sérové nemoci, specifické orgánové manifestace (cytopenie, hepatitis, nefritis, pneumonitis), léky indikované autoimunitní nemoci

**vysoké riziko, časná reakce: anafylaxe, hypotenze, laryngeální edém, bronchospasmus, urtikárie a/nebo angioedém, generalizovaný erytém

***nízké riziko: izolovaný generalizovaný pruritus nevyžadující léčbu, izolované gastrointestinální symptomy (nauzea, průjem, zvracení), lokální urtika při parenterálním podání, kontaktní dermatitida, lokální reakce na intramuskulární podání, fixní lékové erupce, opožděně vzniklá urtikárie, mírný až středně závažný MPE (zejména u dětí), symetrický léky indukovaný intertriginózní a flexurální exantém

nešlo o kopřivku, rozsah byl menší než 50 % tělesného povrchu, nebyly přítomny žádné systémové symptomy a nevyžadoval žádnou léčbu nebo jen antihistaminika. Nadále je doporučeno provádění kožních testů alergologem u reakcí se středním a vysokým rizikem, viz tabulka 2.

Řada studií v poslední dekádě potvrzuje bezpečnost a přínos přímých provokačních testů u pacientů s nízkým rizikem anafylaktické či závažné pozdní reakce. Různí autoři používají různé systémy posuzování rizika. Velmi praktický, jednoduchý a v praxi již dobře osvědčený skórovací nástroj pro hodnocení rizika skutečné alergie na penicilin u dospělých pacientů navrhl Trubiano a kolektiv pod názvem PEN-FAST.

Delabeling penicilinové alergie pomocí PEN-FAST skóre a přímého provokačního testu

PEN-FAST je mezinárodně uznávaným skórovacím systémem, který umožňuje stratifikaci pacientů podle rizika alergické reakce, viz tabulka 3. Tento test identifikuje pacienty s nízkým rizikem alergické reakce, u kterých není nutné provádět kožní testy před orálním penicilinovým testem (7). Bezpečnost PEN-FAST testu byla ověřena v celé řadě studií, samotný test má velmi vysokou negativní prediktivní hodnotu pro

vyhledání nízkorizikových pacientů (96,3 %) (8). Data ukazují, že pacienti, kteří mají PEN-FAST skóre 0–2 body mohou absolvovat přímý orální penicilinový test bez předchozího kožního testování, což je velmi

Tab. 3. PEN-FAST

Pacient udává alergii na penicilinová ATB:	
■ ano – pokračuji s PEN-FAST	
■ ne – nevyplňuji PEN-FAST	
Kritéria PEN-FAST	
■ Penicilinová alergická reakce během posledních 5 let:	
■ ano – 2 body	
■ ne – 0 bodů	
■ Anafylaxe / Angioedém / Závažná kožní reakce (SCAR)*:	
■ ano – 2 body	
■ ne – 0 bodů	
■ Vyžadována léčba penicilinové alergické reakce:	
■ ano – 1 bod	
■ ne – 0 bodů	
* Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza	
Interpretace výsledků	
■ 0 bodů: velmi nízké riziko < 1 %	
■ 1–2 body: nízké riziko 5 %	
■ 3 body: střední riziko 20 %	
■ 4–5 bodů: vysoké riziko 50 %	

Tab. 2. Stratifikace rizika na základě anamnézy a klinického obrazu, upraveno podle Barbaud, et al. (6)

Kategorie	nealergické vedlejší účinky	mírný MPE	neznámá reakce	nezávažné časné reakce / středně těžký MPE / opožděná kopřivka / mírný MPE při závažné komorbiditě	anafylaxe / kopřivka / pozitivní kožní test / opakovaná reakce na lék	závažné pozdní reakce
Charakteristika	zvracení, průjem, bolest hlavy, kvasinková infekce nebo alergie u člena rodiny nebo po počáteční reakci stejný lék toleroval/a	nástup > 6 hodin po podání, trvání < 7 dní, není kopřivka, rozsah < 50 % povrchu těla, žádné systémové příznaky, žádná systémová léčba nebo jen antihistaminika	nevyžadovala léčbu nebo pohotovostní lékařskou pomoc	generalizovaný pruritus nebo MPE trvající > 7 dní, vyžaduje lokální nebo systémové steroidy, > 50 % povrchu těla, bez systémových příznaků nebo kopřivka > 1 hod. po expozici léku nebo mírný MPE, ale závažné srdeční / plicní onemocnění, mastocytóza apod.	anafylaxe nebo kopřivka < 1 hod. po expozici léku nebo pozitivní kožní test nebo opakovaná reakce na lék	těžký MPE > 50 % povrchu těla a varovné příznaky* nebo SCAR
Riziko alergické reakce	srovnatelné s obecnou populací	nízké	nízké až střední	středně vysoké	vysoké	vysoké
Kožní testy	nejsou potřeba	nepovinné	nepovinné, na individuální posouzení	indikuje a provádí alergolog	indikuje a provádí alergolog	individuálně epikutánní testy
Provokační testy	nejsou potřeba	jednorázovou léčebnou dávkou, observace 1–2 hodiny	rozložený do 2 dávek, observace 1–2 hodiny	indikuje a řídí alergolog	indikuje a řídí alergolog	kontraindikovány

Legenda: MPE – makulopapulózní exantém; SCAR – SJS/TEN, DRESS, AGEF

*varovné příznaky závažných pozdních reakcí: významné poškození obličeje, atypické terčovité léze, bulózní léze, tmavě červený erytém, rozsáhlá pustulóza, bolestivá kůže, poškození sliznic, generalizovaná lymfadenopatie, zvýšené jaterní enzymy, zhoršené funkční testy ledvin, horečka > 38,5 °C, anémie, granulocytopenie, trombocytopenie, neutrofilie, eozinofilie, hypokomplementemie, hepatitida, nefritida, pneumonitida

výhodné zejména ve zdravotnických zařízeních, kde není k dispozici alergolog. Přímý orální penicilinový test je vyšetření, kdy je pacientovi za monitorace životních funkcí a pod dohledem zdravotnického personálu perorálně podáno antibiotikum penicilinového typu. Je prokázáno, že u nízkorizikových pacientů je tento typ přímého vyšetření levnější a efektivnější, a přitom srovnatelně bezpečný jako dvoufázové vyšetření, zahrnující kožní testování následované orálním penicilinovým testem (9). Bezpečnosti přímého orálního testu u dospělých pacientů bez předchozích kožních testů se věnovala např. studie PALACE. Jedná se o mezinárodní multicentrickou randomizovanou studii, která proběhla v šesti zdravotnických zařízeních v USA, Kanadě a Austrálii a zúčastnilo se jí 382 pacientů. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin – jedna skupina podstupovala přímý orální PNC test a druhá absolvovala kožní testování následované provokačním testem. Rizikovost pacientů byla stratifikována pomocí PEN-FAST testu. Alergická reakce do jedné hodiny od provedení testu se objevila u jednoho pacienta z každé skupiny (0,5 %). Pacienti byli zkontrolováni i za pět dnů od provedení testu, kdy bylo zaznamenáno 9 imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků ve skupině s přímým testováním a 10 v kontrolní skupině. Žádná z těchto reakcí nebyla závažná. Závěrem této studie bylo, že u nízkorizikových dospělých pacientů je přímý orální PNC test bezpečnou metodou k odstranění falešné penicilinové alergie (10).

Ve Fakultní nemocnici Bulovka (FNB) je delabeling penicilinové alergie jedním z programů antibiotického multidisciplinárního týmu. FNB je pracoviště s velkým množstvím standardních a JIP lůžek. V současné době není v nemocnici trvale přítomen alergolog, proto musela být v rámci delabelingu zvolena metoda, která je jednak bezpečná, a zároveň umožňuje efektivně vyšetřovat alergii u velkého množství pacientů i lékařem bez alergologické odbornosti. V říjnu 2024 byla na Klinice infekčních nemocí zahájena pilotní studie delabelingu penicilinové alergie pomocí přímého orálního penicilinového testu. Celý proces se zatím týká pouze hospitalizovaných dospělých pacientů. Screening pacientů s nízkým rizikem alergické reakce, tzn. pacientů, kteří mohou podstoupit přímý penicilinový test, probíhá pomocí PEN-FAST testu. PEN-FAST je součástí vstupního dekurzu každého nově přijatého pacienta a je vyplňován přijímajícím lékařem. Součástí testování je informovaný souhlas pro pacienty. Jedná se o vyšetření, se kterým musí být pacient řádně seznámen a s jehož provedením musí souhlasit. Současně jsou stanovena vylučovací (exkluzivní) kritéria nad rámec PEN-FAST, aby byl

celý proces co nejbezpečnější. Mezi tato kritéria patří: těhotenství, hemodynamicky nestabilní pacient s NEWS-2 skóre ≥ 2 , kriticky nemocný pacient, imunosuprese: ≥ 20 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávky kortikosteroidů, jiná imunosupresivní terapie, pacient mladší 18 let. Před zahájením testu má každý pacient zavedenou periferní žilní kanylu. Samotný přímý orální penicilinový test spočívá v podání amoxicilinu 500 mg p. o. za monitorace základních vitálních funkcí. Pacient je po celou dobu na lůžku a v pravidelných intervalech (0., 30. a 60. minuta) jsou mu měřeny krevní tlak, tepová frekvence a saturace O_2 . Pacient je řádně poučen, že v případě změny zdravotního stavu musí okamžitě kontaktovat ošetřující personál. Celý test je vyhodnocen za 60 minut od podání amoxicilinu. V případě negativního testu je možno přistoupit k terapeutickému podávání antibiotik penicilinové řady již za probíhající hospitalizace. V dalším kroku je údaj o alergii na penicilin z dokumentace pacienta odstraněn. Výsledek testu je následně zaznamenán do propouštěcí zprávy a pacient dostává informační leták, ve kterém jsou obsaženy základní informace o postupu v případě dalšího kontaktu se zdravotnickým zařízením. Pokud se u pacienta během nebo po provedení testu začnou projevovat příznaky alergické reakce, je léčen dle doporučeného postupu managementu alergické reakce, jenž je součástí základního protokolu. Personál je poučen o podání základní medikace a okamžitém kontaktování JIP daného oddělení nebo ARO FNB v případě těžké alergické reakce. Celá organizace delabelingu probíhá pod dohledem členů penicilinového týmu, jehož součástí je infektolog a klinický farmaceut. V průběhu dalších měsíců je v plánu delabeling postupně rozšířit na všechna pracoviště Fakultní nemocnice Bulovka.

Závěr

V posledních letech se prudce rozvíjí prověřování penicilinové alergie, takzvaný delabeling. Účelem je prioritní užívání léčby první volby, která je oproti alternativám ekonomičtější a méně toxická. U pacientů s vysokým rizikem závažné formy alergie je nadále nutná alergologická diagnostika. Avšak u dobře vybraných pacientů, s nízkým rizikem alergické reakce, lze k vyloučení alergie na penicilin využít přímý orální provokační test a vrátit tak tuto cennou skupinu antibiotik do léčebného portfolia. Jedním z užitečných praktických nástrojů zhodnocení rizika je skórovací systém PEN-FAST, který je vhodný k použití i pro lékaře bez alergologické specializace. Delabeling je důležitou součástí programů antimikrobiálního stewardshipu při boji s antibiotickou rezistencí.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Sedláčková L, et al. Hypersenzitivní reakce na léky. Grada Publishing; 2024.
2. Doña I, Torres MJ, Celik G, et al. Changing patterns in the epidemiology of drug allergy. *Allergy*. 2024;79:613-628.
3. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, et al. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(3):24.
4. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin „allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):790-796.
5. 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(6):1300-1315.
6. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy*. 2024;79(3):565-579.
7. Su C, Belmont A, Liao J, Kuster JK, et al. Evaluating the PEN-FAST Clinical Decision-making Tool to Enhance Penicillin Allergy Delabeling. *JAMA Intern Med*. 2023;183(8):883-885.
8. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med*. 2020;180(5):745-752.
9. Livirya S, Pithie A, Chua I, et al. Oral amoxicillin challenge for low-risk penicillin allergic patients. *Intern Med J*. 2022;52(2):295-300.
10. Copaesu AM, Vogrin S, James F, et al. Efficacy of a Clinical Decision Rule to Enable Direct Oral Challenge in Patients With Low-Risk Penicillin Allergy: The PALACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2023;183(9):944-952.