

# Kožní testy v diagnostice lékové alergie

## Doporučení Pracovní skupiny pro lékové alergie ČSAKI

### Skin tests in drug allergy diagnosis The Recommendation of the Working Group for Drug Allergy CSAKI

LENKA SEDLÁČKOVÁ<sup>1</sup>, BRONISLAVA NOVOTNÁ<sup>2</sup>, JAROMÍR PAUKERT<sup>3</sup>, IRENA KRČMOVÁ<sup>4</sup>, PETR KUČERA<sup>5</sup>,  
EVA VERNEROVÁ<sup>6</sup>, MARTIN LIŠKA<sup>7</sup>, EVA DAŇKOVÁ<sup>8</sup>, SÁVA PEŠÁK<sup>9</sup>, VOJTĚCH THON<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie a Centrum alergologie a klinické imunologie,  
Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>2</sup>Alergologie – Interní gastroenterologická klinika Masarykovy Univerzity, Fakultní nemocnice Brno

<sup>3</sup>Ambulance alergologie a klinické imunologie, Dětské oddělení oblastní nemocnice Kolín

<sup>4</sup>Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>5</sup>Oddělení alergologie a klinické imunologie Fakultní nemocnice Královské Vinohrady,  
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

<sup>6</sup>Ústav imunologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

<sup>7</sup>Ústav imunologie a alergologie Fakultní nemocnice Plzeň

<sup>8</sup>Immunia, Praha

<sup>9</sup>Ústav klinické imunologie a alergologie Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně,  
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

#### SOUHRN

Kožní testy jsou základním nástrojem alergologické diagnostiky. Používají se rutinně k určení senzibilizace na alergeny inhalační, potravinové, latex a jed blanokřídleho hmyzu. Článek představuje zásady použití kožních testů v diagnostice alergie na léky. Byl připraven Pracovní skupinou pro lékové alergie ČSAKI na základě doporučení Evropské akademie alergologie a klinické imunologie (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) a Evropské sítě pro lékové alergie (European Network of Drug Allergy, ENDA). Obsahuje indikace a provedení prick testů, intradermálních testů a patch testů, upozorňuje na jejich rizika, podává přehled doporučených koncentrací u vybraných lékových skupin a shrnuje limity kožních testů v diagnostice lékové alergie.

*Klíčová slova:* kožní test, intradermální test, patch test, lék, alergie

#### SUMMARY

Skin tests are an essential tool for allergy diagnosis. They are routinely used to determine sensitization to inhaled allergens, food, latex and Hymenoptera venom. The article presents the main principles of skin tests use in the diagnosis of drug allergy. Indications and procedures of prick tests, intradermal tests and patch tests are summarized by the Working Group for Drug Allergy CSAKI and based on European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) and European Network of Drug Allergy (ENDA) recommendations. The attention is drawn to their risks, recommended concentrations for selected drug groups and limitations of skin tests in the diagnosis of drug allergy.

*Key words:* skin test, intradermal test, patch test, drug, allergy

#### Úvod

Nežádoucí účinky léků jsou nepříznivé a nezamýšlené reakce na podání přípravku, které se dostaví po běžné dávce užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo ovlivnění fyziologických funkcí

(34). Podle klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) se třídí do 6 skupin označovaných A–F (13). Nežádoucí účinky typu A jsou farmakologické, závislé na dávce a předvídatelné. Tvoří 80 % všech nežádoucích reakcí. Nežádoucí účinky typu B zahrnují lékové hypersenzitivní reakce, intolerance a idiosynkrasie.

Představují 15% nežádoucích účinků léků. Typicky jsou nezávislé na dávce a nepředvídatelné. Vynucují změnu léčby a mohou být život ohrožující. Termínem léková hypersenzitivní reakce označujeme všechny reakce, které svým klinickým průběhem napodobují alergii. Termín léková alergie je vyhrazen těm lékovým hypersenzitivním reakcím, u kterých byl prokázán konkrétní imunologický mechanismus (12). Kožní testy prokazují jen imunologicky zprostředkované reakce na léky, tedy lékové alergie. Další typy nežádoucích účinků léků jsou: typ C – chronické, závislé na dávce a délce léčby, příkladem je suprese hypotalamo-hypofyzární osy kortikosteroidy; typ D – projevující se s odstupem od léčby, jsou závislé na délce či době léčby, příkladem jsou kancerogenní a teratogenní účinky; typ E – projevuje se po přerušení léčby, příkladem je abstinenci syndrom po opiátech; typ F – lékové interakce, způsobují zesílení či oslabení účinku léčby vzájemným vlivem léků anebo léku a potraviny.

Diagnostika lékové alergie vyžaduje komplexní přístup, jehož nástroji jsou detailní anamnéza, *in vitro* testy, kožní testy a provokační testy. Cílem vyšetřovacího procesu je spolehlivá diagnóza nebo vysoce pravděpodobná diagnóza umožňující racionální volbu následných opatření: eliminace prokázaných příčinných léků, volba bezpečné náhradní léčby, premedikace a v nezbytných případech léčba desenzitizační (indukce lékové tolerance).

Kožní testy lze využít k průkazu senzibilizace mediované IgE protilátkami (I. typ imunopatologické reakce dle Gella a Coombse, reakce časně přecitlivělosti) a T-lymfocyty (IV. typ imunopatologické reakce, reakce oddáleně přecitlivělosti). IgE typ přecitlivělosti lze prokázat metodou prick testu a intradermálního testu s časným odečtem (za 15–20 min). Pozdní typ reakcí s účastí T-lymfocytů lze detekovat intradermálním testem s oddáleným odečtem (za 24–48 hodin) a patch testem neboli epikutánním testem s odečtem za 48 a 72 hodin. Výhodou prick testu je jednoduchost, rychlost, nízká cena a vysoká specificita. Pro lékové alergie má ale nízkou senzitivitu, proto se při negativním výsledku doplňuje testem intradermálním. Ten má vyšší senzitivitu, ale vyžaduje vhodnou formu léku (sterilní parenterální preparát), správnou techniku a znalost vhodné koncentrace pro konkrétní lék. Při vyšších koncentracích působí některé léky iritačně. Mají tendenci vyvolávat lokální podráždění, které není vyvoláno specifickým imunitním mechanismem, ale nemusí být od pozitivního výsledku kožního testu odlišitelné, což může vést k falešně pozitivním výsledkům (nižší specificita). Patch testy nevyžadují parenterální formu léků, jsou specifické, ale senzitivitu mají oproti intradermálním testům s oddáleným odečtem nižší (15).

Indikace kožních testů s léky vyplývá z anamnézy lékové hypersenzitivní reakce. Podle intervalu mezi podáním léku a začátkem reakce rozlišujeme reakce časně, vzniklé obvykle během první hodiny od expozice, a pozdní, projevující se s odstupem několika hodin až dní od zahájení léčby. Jedná-li se o časnou reakci typu urtiky, angioedému, rhinitidy, konjunktivitidy, bronchospasmu a anafylaxe, je vhodným kožním testem prick test a při jeho negativě následně intradermální test. Pro pozdní kožní reakce je vhodný intradermální test s pozdním odečtem a patch

test. Pozdní reakce, u kterých lze diagnosticky využít kožní testy, zahrnují především makulopapulózní exantémy, dále kontaktní dermatitidu, fixní lékový exantém, fotoalergické reakce, akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (AGEP). Zvláštní obezřetnost vyžadují život ohrožující non-IgE reakce, jako jsou léková reakce s eosinofilií a systémovými symptomy (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), purpura, leukocytoklastická vaskulitida, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) – (8, 9). Vzácně jsou popsány polékové reakce s projevy hemolýzy nebo jiné imunitní cytopenie, kdy je předpokládán imunitní cytotoxický mechanismus. Kožní forma vaskulitidy s přítomností deponovaných imunokomplexů léčiva a protilátek v dermis je zřejmě častá, avšak kromě histologického vyšetření není k dispozici neinvazivní diagnostický postup, proto je jen zřídka tento mechanismus ověřován. U DRESS se kožní testy využívají zcela výjimečně, u cytotoxických a imunokomplexových reakcí indikovány nejsou.

#### Kožní testy s léky – načasování testů, vynechání léků zkreslujících výsledek, provedení

Kožní testy s léky je třeba provádět po úplném odeznění původní reakce, úplné eliminaci příčinného léku z organismu a odeznění vlivu léků použitých k léčbě reakce. Jako optimální odstup se doporučují 3 týdny až 3 měsíce nebo 1 až 6 měsíců od odeznění reakce (8, 9). Dřívější provedení je zatíženo rizikem falešně negativních výsledků. Delší odstup, v řádu let od proběhlé reakce, je opět provázen poklesem citlivosti kožních testů (30), přičemž není jasné, nakolik tento jev koresponduje s vyhasínáním přecitlivělosti.

Před provedením kožních testů je třeba eliminovat vliv léků, které by výsledek testu mohly ovlivnit. Před provedením prick a intradermálních testů s časným odečtem se doporučuje vynechat H1-antihistaminika, imipraminy (trickylická antidepresiva) a fenothiaziny (neuroleptika, antiemetika) 5 dní, krátkodobě podávané systémové kortikosteroidy v denní dávce  $\leq 50$  mg prednisonu 3 dny, ve vyšší dávce 7 dní, dlouhodobě podávané systémové kortikosteroidy v denní dávce  $> 10$  mg prednisonu 3 týdny, omalizumab 4 týdny, topické kortikosteroidy a kalcineurinové inhibitory v testované oblasti 7 dní. Před intradermálním testem s pozdním odečtem a patch testem je třeba vynechat dlouhodobě podávané kortikosteroidy v denní dávce  $> 10$  mg prednisonu 3 týdny, krátkodobě podávané kortikosteroidy v denní dávce  $\geq 50$  mg prednisonu 7 dní a topické kortikosteroidy v testované oblasti 2 týdny. Dalším faktorem snižujícím citlivost kožních testů je silná expozice UV záření, od té se doporučuje interval 4 týdny (9, 16). Testování lze provádět jen na zdravé kůži.

Technika prick testu s léky se neliší od prick testů s ostatními alergeny. Testujeme nejčastěji na kůži předloktí nebo na kůži zad. Na suchou a odmaštěnou pokožku se nanese kapka testovaného léku ve vhodné koncentraci (viz dále). Do jejího středu se kolmo přiloží lanceta a středně silným rovnoměrným zatlačením a následným

krouživým pohybem se naruší vrchní vrstva kůže. Vzdálenost mezi testovanými látkami má být 2–3 cm, aby nedošlo k překrývání reakcí. Pro každý vpich je nutno použít novou lancetu. Vždy je třeba testovat i negativní a pozitivní kontrolu k ověření správnosti provedení testu umožňující vyhodnocení výsledků. Jako negativní kontrola se používá rozpouštědlo, nejčastěji 0,9% chlorid sodný, v případě komerčního preparátu s glycerolem. Jako pozitivní kontrolu lze rovněž použít komerční preparát, obsahující buď histamin (10 mg/ml), nebo kodein fosfát (9%). Výsledek prick testu se odečítá po 15 min., hodnotí se velikost kožní reakce – pupenu, jeho nejdelší rozměr v milimetrech. Za pozitivní výsledek považujeme pupen  $\geq 3$  mm (4, 24). Evropská škola (EAACI-GA2LEN Allergy School 2010) a EAACI position paper pro nemocí z povolání doporučuje odečítat nejdelší průměr pupene, který se vypočítá ze součtu nejdelšího průměru pupene horizontálně (d1) a na něj v pravém úhlu změřený nejdelší průměr vertikálně (d2) dělený dvěma.  $(d1 + d2/2)$ . Tato velikost by měla být  $\geq 3$  mm (22, 31).

Intradermální test se provádí též na volární straně předloktí, méně často na kůži zad. Pro intradermální test lze použít jen preparáty určené k parenterální aplikaci, a to ve vhodném, sterilně připraveném ředění (viz dále). Místo aplikace předem dezinfikujeme alkoholovým dezinfekčním prostředkem. Testovanou látku aplikujeme inzulinovou stříkačkou v úhlu 15–20° od povrchu kůže intradermálně v množství 0,02–0,05 ml. Při správném provedení se vytvoří puchýřek vzhledu špendlíkové hlavičky o velikosti 3 mm. Kritériem pozitivivity časného odečtu za 15–20 min. je zvětšení pupenu o  $\geq 3$  mm. V pozdním odečtu za 24, popř. ještě 48 a 72 hod., hodnotíme jako pozitivní výsledek infiltrovaný, palpovatelný erytém (9).

Patch testy provádíme na zdravé kůži horní poloviny zad. Na předem nijak neošetřenou kůži aplikujeme testovaný lék naředěný na vhodnou koncentraci vhodným vehikulem (viz dále) pomocí komůrky (IQ Chambers, Finn Chambers apod.), tak aby zůstal s kůží nepřetržitě v kontaktu po dobu 48 hod. Poté jej odstraníme a odečet výsledku provádíme 15 min. po odstranění (odečet po 48 hod.) a znovu o 1–2 dny později (odečet po 72 nebo 96 hod.). Jako negativní kontrolu používáme čisté vehikulum, nejčastěji bílou vazelinu. Jako výsledek hodnotíme následující změny kůže v testované oblasti: lehký erytém bez infiltrace znamená spornou nebo hraniční reakci; erytém s infiltrací a ojedinělými papulkami značí slabě pozitivní reakci; přítomnost erytému, infiltrace, papul a vezikul značí silně pozitivní reakci; erytém, infiltrace a splývající vezikuly značí extrémně pozitivní reakci. Od pozitivních reakcí nutno odlišovat reakce iritační – petechie, pustulky, nekrózu (1, 9). Kromě morfologie bereme v úvahu také dynamiku reakce – alergické reakce mají tendenci se zesilovat od prvního do druhého čtení a svědí. Irritační reakce spíše pálí a při závěrečném hodnocení reakce stagnuje nebo slábne (33). Zvláštní variantu patch testu představuje foto patch test, u kterého je testovaná látka aplikována na 1 den a následně je stejná oblast ozářena UV zářením. Používá se k průkazu foto-toxické nebo fotoalergické reakce.

## Koncentrace léků pro kožní testy

Testovací látky standardizované pro diagnostiku lékové alergie metodou kožních testů jsou k dispozici ve velmi omezeném spektru. V Evropě jsou komerčně dostupné beta-laktamové preparáty španělského výrobce Diater, validované pro prick testy a intradermální testy. Registrovány jsou jen v některých evropských zemích. V ČR sice registraci dosud nemají, ale jsou dostupné formou mimořádného dovozu, který zajišťuje firma Ascomed. Použití je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Současnou nabídku tvoří benzylpeniciloyl-octyl-L-lysin (PPL, hlavní alergenní determinanta penicilinu), peniciloát sodný (MD, vedlejší alergenní determinanta penicilinu), amoxicilin a klavulanát draselný.

Pro epikutánní (patch) testy je situace mnohem příznivější, dostupné jsou alergeny švédského výrobce Chemotechnique Diagnostics, mezinárodně standardizované a autorizované evropskou společností International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG). Výhradním dovozcem pro ČR je firma Im-Bio-Pharm Consult. V nabídce má kromě široké škály kontaktních alergenů také 29 systémově podávaných léčiv připravených k snadnému provedení epikutánních testů v injekčních stříkačkách. Účinná látka je již rozpuštěná v bílé vazelině, stříkačky lze uchovávat delší dobu v lednici, jsou použitelné po otevření obvykle min. 1 rok. Nabídka obsahuje antibiotika, nesteroidní antirevmatika a další (17).

Pro testování léků, které nejsou k dispozici v komerčně standardizované podobě, se používá nativní lék. Pro intradermální testy lze použít jen parenterální formy léků. Pokud je lék dostupný pouze v tabletách, kapslích nebo topické formě, lze s ním provést jen prick nebo patch test. Volba koncentrace silně ovlivňuje jak bezpečnost provedení kožních testů, tak spolehlivost výsledků. Vysoké koncentrace mohou působit iritačně a zejména v intradermálním a patch testu být příčinou falešně pozitivních výsledků. Neiritační koncentrace je třeba ověřit u zdravých dobrovolníků exponovaných i neexponovaných danému léčivu, v celkovém počtu  $\geq 20$ . Vhodná koncentrace léků pro kožní testy by měla dosáhnout alespoň 95% specifity (6, 22). Doporučení koncentrací systémově podávaných léků pro kožní testy vydala EAACI (Evropská akademie alergologie a klinické imunologie) ve spolupráci s ENDA (European Network of Drug Allergy) a s EAACI Drug Allergy Interest Group (6). Doporučeny jsou neiritační koncentrace pro prick test, intradermální test a patch test u beta-laktamových antibiotik, léků používaných k celkové anestezii (u těchto vzhledem k výhradně časným reakcím jen prick a intradermální test), antikoagulancií, cytostatik na bázi platiny, vybraných nesteroidních antirevmatik, biologických léčiv, lokálních anestetik, diagnostických látek a inhibitorů protonové pumpy (tab. 1) – (6). Obvykle používaným rozpouštědlem parenterálních forem, tablet a kapslí je fyziologický roztok (0,9% chlorid sodný), pro patch testy se používá bílá vazelína. Pro ve vodě nerozpustné léky lze zásobní roztok připravit v dimethylsulfoxidu (DMSO) a až dále ředit fyziologickým roztokem (9).

Tab. 1: Neiritační koncentrace léků pro kožní testy podle Brockowa a kol. (6)

Lék	Koncentrace originálního léku	Maximální ředění pro prick test	Maximální koncentrace pro prick test	Maximální ředění pro intradermální test	Maximální koncentrace pro intradermální test	Maximální ředění pro patch test
Peniciloyl-poly-L-lyzin (PPL)			5×10 <sup>-5</sup> mM		5×10 <sup>-5</sup> mM	
Směs vedlejších determinant (MDM)			2×10 <sup>-2</sup> mM		2×10 <sup>-2</sup> mM	
Benzylpenicilin			10 000 IU/ml		10 000 IU/ml	5%
Amoxicilin			20 mg/ml		20 mg/ml	5%
Ampicilin			20 mg/ml		20 mg/ml	5%
Cefalosporiny			2 mg/ml		2 mg/ml	5%
Thiopental	25 mg/ml	neředěný	25 mg/ml	1:10	2,5 mg/ml	
Propofol	10 mg/ml	neředěný	10 mg/ml	1:10	1 mg/ml	
Ketamin	10 mg/ml	neředěný	10 mg/ml	1:10	1 mg/ml	
Etomidát	2 mg/ml	neředěný	2 mg/ml	1:10	0,2 mg/ml	
Midazolam	5 mg/ml	neředěný	5 mg/ml	1:10	0,5 mg/ml	
Fentanyl	0,05 mg/ml	neředěný	0,05 mg/ml	1:10	0,005 mg/ml	
Alfentanil	0,5 mg/ml	neředěný	0,5 mg/ml	1:10	0,05 mg/ml	
Sufentanil	0,005 mg/ml	neředěný	0,005 mg/ml	1:10	0,0005 mg/ml	
Remifentanil	0,05 mg/ml	neředěný	0,05 mg/ml	1:10	0,005 mg/ml	
Morfin	10 mg/ml	1:10	1 mg/ml	1:1 000	0,01 mg/ml	
Atrakurium	10 mg/ml	1:10	1 mg/ml	1:1 000	0,01 mg/ml	
Cisatrakurium	2 mg/ml	neředěný	2 mg/ml	1:100	0,02 mg/ml	
Mivakurium	2 mg/ml	1:10	0,2 mg/ml	1:1 000	0,002 mg/ml	
Rokuronium	10 mg/ml	neředěný	10 mg/ml	1:200	0,05 mg/ml	
Vekuronium	4 mg/ml	neředěný	4 mg/ml	1:10	0,4 mg/ml	
Pankuronium	2 mg/ml	neředěný	2 mg/ml	1:10	0,2 mg/ml	
Suxamethonium	50 mg/ml	1:5	10 mg/ml	1:500	0,1 mg/ml	
Heparin, LMWH		neředěný		1:10		neředěný
Danaparoid, fondaparinux		neředěný		1:10		neředěný
Karboplatina			10 mg/ml		1 mg/ml	
Oxaliplatina			1 mg/ml		0,1 mg/ml	
Cisplatina			1 mg/ml		0,1 mg/ml	
Metamizol, propyfenazon		prášek			0,1 mg/ml	10%
Koxiby		prášek				10%
Ostatní NSA		prášek			0,1 mg/ml	10%
Adalimumab			50 mg/ml		50 mg/ml	neředěný
Etanercept			25 mg/ml		5 mg/ml	
Infliximab			10 mg/ml		10 mg/ml	
Omalizumab			1,25 ug/ml		1,25 ug/ml	
Lokální anestetika		neředěný		1:10		neředěný
Jodové kontrastní látky		neředěný		1:10		neředěný
Gadolinium		neředěný		1:10		
Patentová modř		neředěný		1:10		
Methylenová modř				1:100		
Fluorescein		neředěný		1:10		neředěný
Antikonvulziva						10%
Chlorhexidin			5 mg/ml		0,002 mg/ml	1%



**Tab. 2:** Shoda postranních řetězců mezi cefalosporiny, aminopeniciliny a karbapenemy podle Solensky a kol. (29). Každý sloupec obsahuje látky se shodným postranním řetězcem

Shodné R1 postranní řetězce					
amoxicilin	ampicilin	ceftriaxon	cefoxitin	cefamandol	ceftazidim
cefadroxil	cefaclor	cefotaxim	cefaloridin	cefonicid	aztreonam
cefprozil	cefalexin	cefpodoxim	cefalotin		
cefatrizin	cefradin	cefditoren			
	cefaloglycin	ceftizoxim			
	loracarbef	cefmenoxim			
Shodné R2 postranní řetězce					
cefalexin	cefotaxim	cefuroxim	cefotetan	cefaclor	ceftibuten
cefadroxil	cefalotin	cefoxitin	cefamandol	loracarbef	ceftizoxim
cefradin	cefaloglycin		cefmetazol		
	cefapirin		cefpiramid		

### Rizika kožních testů s léky

Kožní test s lékem může vyvolat nejen očekávanou kožní reakci v místě provedení, ale při silné senzibilizaci výjimečně i odpověď systémovou, včetně anafylaktické reakce. Z tohoto pohledu je kožní test minimální formou provokačního testu. Studie hodnotící systémové reakce v průběhu kožních testů s beta-laktamovými antibiotiky u souboru 998 pacientů zaznamenala 13 systémových reakcí charakteru generalizované urtiky (3×), anafylaxe (6×) a anafylaktického šoku (4×). Pět pacientů reagovalo již na prick test (anafylaxe 4×, urtika 1×), u osmi vznikla reakce až po intradermálním testu. Rizikovými faktory byly charakter předchozí reakce (anafylaxe) a chronologie předchozí reakce (interval začátku reakce od podání léku kratší než 1 hod.). Všechny reakce v této studii byly úspěšně zvládnuty okamžitě zahájenou léčbou (11). Kazuisticky jsou popsány i fatální reakce vyvolané kožními testy s léky (26), rizikové je zejména nedodržení doporučených postupů (8).

Kožní testy se mají provádět mimo akutní horečnatý infekční a mimo exacerbaci alergického onemocnění. Další relativní kontraindikací je gravidita pro riziko systémové reakce ohrožující plod. U všech pacientů s předchozí závažnou, život ohrožující reakcí (anafylaxe, závažné kožní reakce charakteru toxické epidermální nekrolýzy, Stevens-Johnsonova syndromu, DRESS) musí být zodpovědně a individuálně posouzen přínos kožních testů a jejich rizika (8). Podle zásady *primum non nocere*, pokud je riziko vyšší než očekávaný přínos, testy se neprovádějí. Pokud přínos převládá rizika, jsou kožní testy prováděny se zvýšenou opatrností. Opatření ke snížení rizika zahrnují: vyšší iniciační ředění testovaného léku (1:10 – 1:100 000); testování vyšší koncentrace až po negativním výsledku předchozí nižší koncentrace; v případě pozdních kožních reakcí předřazení bezpečnějších patch testů před intradermální testování; u DRESS odložení testování do odeznění reaktivace herpetických virů (nejméně 6 měsíců). Samozřejmostí je vybavení a připravenost

k léčbě anafylaktické reakce. Pokud původní reakcí byla anafylaxe, je vhodné vysadit 48 hod. před testováním takové léky, které by mohly akcentovat průběh testem navozené reakce nebo interferovat se záchrannou léčbou (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a betablokátory) – (16).

### Specifika podle lékových skupin

Nejvíce prozkoumanou skupinou léků, u kterých se diagnosticky využívají kožní testy, jsou beta-laktamová antibiotika. Senzibilizace může být vázána na beta-laktamové jádro a vést k široké zkřížené reaktivitě v rámci celé skupiny (senzibilizace k PPL nebo MD), nebo na postranní řetězec a zahrnovat jen preparáty se shodným postranním řetězcem (tab. 2) – (29). Pro optimální senzitivitu se doporučuje testovat prick testem a intradermálním testem hlavní a vedlejší penicilinové determinanty (PPL a MD), benzylpenicilin, amoxicilin a příčinný lék. Pokud chceme provokačním testem ověřit toleranci jiného beta-laktamu (např. cefalosporinu druhé generace u pacienta se zkříženou alergií na peniciliny), opět s ním nejprve provedeme kožní test. Pro některé cefalosporiny novější práce uvádějí neiritační koncentraci pro intradermální test vyšší, 20 mg/ml (ověřeno na 30 zdravých dobrovolnících). Použití této koncentrace zvýšilo senzitivitu intradermálních kožních testů v diagnostice pozdních kožních reakcí a autoři ji v této indikaci doporučují pro preparáty: cefuroxim, ceftriaxon, cefotaxim, ceftazidim, cefazolin, cefalexin, cefaclor a cefatrizin (6, 27). U závažných časných systémových reakcí na antibiotika se důrazně doporučuje vyšetřit nejdříve specifické IgE a až při negativním výsledku zahájit kožní testy s antibiotikem ředěným 1:1000 nebo 1:100 ke snížení rizika systémové reakce. Senzitivita kožních testů s beta-laktamy se v rámci různých studií dosti liší, u časných reakcí dosahuje až 70% a u pozdních reakcí 10–30%. Při negativním výsledku kožního testu nelze diagnózu uzavřít bez provokačního testu (6). Přínos kožních testů u jiných antibiotik

než beta-laktamových není zatím doložen. Při vysokých koncentracích (neředěné intravenózní roztoky) se mohou vyskytovat falešně pozitivní výsledky. Byť byly publikovány neiritační koncentrace pro intradermální testy u řady antibiotik (1, 14, 25, 28, 32), literární údaje se u různých autorů dosti liší a senzitivita se zdá být nízká.

Druhou nejlépe prostudovanou skupinou z hlediska diagnostiky pomocí kožních testů jsou léky používané při celkové anestezii. Nejčastější příčinou perioperační anafylaxe jsou blokátory neuromuskulárního přenosu neboli periferní myorelaxancia. Mohou vyvolávat IgE mediované reakce (anafylaxe) i přímé uvolnění histaminu z žírných buněk (nealergická anafylaxe, dříve nazývaná pseudoalergická nebo anafylaktoidní reakce). Tento potenciál mají i v kožních testech, takže zejména ve vyšších koncentracích v intradermálních testech mohou dávat falešně pozitivní výsledky. Screeningové vyšetření pacientů bez předchozí perioperační reakce se proto nedoporučuje. Zkřížená reaktivita mezi periferními myorelaxancii se udává až 60–70 %. Proto se při průkazu alergie na příčinný preparát musejí doplnit kožní testy pokud možno se všemi ostatními dostupnými periferními myorelaxancii k detekci rozsahu zkřížené reaktivity a vyhledání bezpečné alternativy pro budoucí potřebu. Obligátně se v rámci vyšetření perioperační anafylaxe testuje latex. Vyšetření má dále zahrnovat všechny souběžně použité substance včetně hypnotik, antibiotik, koloidních roztoků (želatina), diagnostik (patentová modř, jodové kontrastní látky) a dezinfekčních prostředků, mezi nimi si zaslouží pozornost zejména chlorhexidin (10), na českém trhu od roku 2014 pod názvem Citroclorex. Doporučené neiritační koncentrace léčiv i ostatních látek jsou uvedeny v tab. 1. Výsledek testů těchto koncentrací je rozhodující pro celkové hodnocení, ale z důvodu bezpečnosti se doporučuje zohlednit závažnost původní reakce a případně zahájit testování nižšími koncentracemi: v případě závažné anafylaxe použít nejprve pro prick test ředění 100× nižší, po negativním výsledku 10× nižší a po tomto negativním výsledku teprve základní doporučenou koncentraci. Při negativitě výsledku prick testu se doporučuje zahájit intradermální test koncentrací 1 000× nižší u myorelaxancií a 10 000× nižší v případě morfinu. Doporučené neiritační koncentrace nemají být překračovány pro riziko falešně pozitivních výsledků. Optimální načasování kožních testů je 4–6 týdnů po reakci. Pokud nás nutí klinická situace provést testy dříve, lze hodnotit jen pozitivní nálezy. Toto předčasné testování je zatíženo rizikem falešně negativních výsledků, a proto nenahrazuje provedení testů ve správném odstupu (po 4–6 týdnech) – (6, 21).

Opiáty vyvolávají nespecifickým způsobem přímé uvolnění histaminu z žírných buněk, což znamená zvýšené riziko falešně pozitivních prick a intradermálních testů. Přínos kožních testů s opíaty není dostatečně prověřen, optimální koncentrace nejsou známy. V praxi se používají kožní testy u fentanylů a jeho derivátů v diagnostice perioperační anafylaxe v koncentracích dle tab. 1 (6).

Lokální anestetika vyvolávají obvykle nežádoucí účinky jiného typu, pravá alergie je navzdory zažitým obavám velice vzácná. Historicky byla častější ve skupině esterů (prokain, tetrakain) než v současnosti převážně

užívaných amidů (artikain, bupivakain, levobupivakain, lidokain, mepivakain, trimekain) – (20). Estery mají na rozdíl od amidů též riziko zkřížené reaktivity. Kožní testy se doporučuje provádět metodou prick s neředěným roztokem, intradermální test 10× ředěným roztokem. Podle závažnosti iniciační reakce je praxi vhodné zvážit nejprve testování s nižší koncentrací (např. ředění 1:100). K vyloučení alergie kožní testy nestačí, je nutné je doplnit provokačním testem s postupným subkutánním podáváním vzestupných dávek až do celkové dávky obvykle léčebně používané. Preparáty obsahující adrenalin nejsou pro prick testy a intradermální kožní testy vhodné, jelikož účinek adrenalinu může maskovat kožní reakci. Pro provokační subkutánní testy je již použit lze. Kromě hlavní účinné látky může být příčinou reakce na podání lokálního anestetika i pomocná látka obsažená v preparátech s adrenalinem – sířičitan (6).

Heparin a jeho deriváty vyvolávají alergické projevy zřídka. Nejnebezpečnější formou je heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT II) – II. typ imunopatologické reakce mediované IgG protilátkami. Nejčastější formou je IV. typ imunopatologické reakce, který se projevuje v místě aplikace erytématózními lézemi až makulopapulomatózním exantémem. Vyskytují se po nefrakcionovaném heparinu i nízkomolekulárních heparinech (LMWH), ale jen zřídka po heparinoidech (danaparoid, fondaparinux). Reakce časně hypersenzitivity (I. typ) jsou velmi řídké. Mezi různými hepariny byla prokázána poměrně častá zkřížená reaktivita. Zcela ojediněle může zahrnovat i fondaparinux, který je jinak obvyklým záložním lékem vícečetné pozdní kožní hypersenzitivity k heparinům, a také HIT II (vedle přímých inhibitorů trombinu). Kožní testy jsou absolutně kontraindikované při podezření na heparinem indukovanou trombocytopenii (HIT II), pro její diagnostiku se využívají *in vitro* testy. Pro detekci časně, I. typu reaktivity se provádí prick test neředěným komerčním preparátem. Je-li výsledek negativní, provádí se intradermální test s počátečním ředěním 1:1000. Při negativitě se pak pokračuje vždy desetkrát vyšší koncentrací, při dodržení maximální koncentrace 1:10. Vyšší koncentrace jsou nevhodné pro výskyt iritačních reakcí vlivem histaminoliberačního účinku heparinu. Pro detekci pozdního, IV. typu reakce se doporučují testy prick, intradermální a patch. Pro prick a patch test se použije preparát neředěný, pro intradermální test 10× ředěný nebo neředěný (pro oddálený odečet nám histaminoliberační účinek nevadí). Odečet se doporučuje v intervalech 20 min., 24, 48 a 72 nebo 96 hod., v případě velmi oddálených reakcí i později. Nejvyšší senzitivitu má intradermální test, patch test má senzitivitu nižší, ale je též doporučován. Vzhledem k existenci zkřížené reaktivity by mělo být testováno celé spektrum dostupných preparátů, tj. nefrakcionovaný heparin, všechny LMWH a heparinoidy. K průkazu tolerance nejsou kožní testy dostatečné, používá se subkutánní nebo intravenózní provokační test. U pacientů s buněčným typem přecitlivělosti na LMWH bývá obvykle dobře snášen intravenózně podávaný nefrakcionovaný heparin, což lze s výhodou využít zejména v případě urgentního, život ohrožujícího stavu (2, 6, 23).

Nesteroidní antirevmatika (NSA) způsobují hypersenzitivní reakce nejčastěji neimunologickým mechanismem, alterací metabolismu kyseliny arachidonové. U tohoto typu reakcí nejsou kožní testy přínosné a dle ENDA doporučení je vyšetřením první volby provokační test se suspektním NSA. Výjimku tvoří specifický fenotyp NSA hypersenzitivity s časným typem reakce charakteru anafylaxe, urtiky a angioedému bez zkřížené reaktivity, pozorovaný nejčastěji u pyrazolonů (propyfenazon a metamazol), vzácněji u jiných NSA (ibuprofen, diklofenak, paracetamol, naproxen). Pozitivní kožní a/nebo laboratorní testy byly pozorovány u až 40% pacientů s časnou reakcí na pyrazolony (6, 19).

Jodové kontrastní látky vyvolávají reakce časně i pozdní. Časné reakce mohou být způsobeny přímým uvolněním histaminu („anafylaktoidní“ reakce), ale dle nových poznatků pravděpodobně též IgE mechanismem. Většina pozdních reakcí je vyvolána T-lymfocytárním mechanismem (7). ENDA doporučuje provádění kožních testů pro diagnostiku hypersenzitivních reakcí na jodové kontrastní látky. Vzhledem k existenci zkřížené reaktivity též doporučuje vyšetřování celého panelu jodových kontrastních látek k výběru bezpečného preparátu. Prick a patch testy doporučuje provádět neředěnými roztoky, pro intradermální test je vhodné ředění 1:10. Stejně ředění je zatím doporučeno i pro MR kontrastní látku gadolinium, byť dostatečné podklady pro doporučení této koncentrace k dispozici zatím nejsou (6).

Cytostatika na bázi derivátů platiny způsobují IgE mediované hypersenzitivní reakce. Riziko stoupá s počtem cyklů léčby. Kožní testy jsou užitečným nástrojem v diagnostice této přecitlivělosti. Doporučené koncentrace jsou neředěný preparát pro prick test a preparát ředěný 1:10 pro intradermální test (6).

Pro ostatní lékové skupiny je k dispozici mnohem méně podkladů a publikovaná doporučení mají menší důkazní sílu. Je nutný další výzkum a přehodnocování strategie dle přibývajících poznatků. V rámci literatury týkající se biologické léčby jsou k dispozici údaje o neiritačních koncentracích pro anti-TNF preparáty adalimumab, etanercept a infiximab a anti-IgE omalizumab, viz tab. 1. Antikonvulziva vyvolávají především pozdní typ reakcí. Jako neiritační koncentrace pro patch test se uvádí 10%. U těžkých hypersenzitivních reakcí na antikonvulziva však i patch testy mohou vyvolat opětovné vzplanutí reakce a proto se doporučuje zahájit v takových případech testy s 1% látkou. Senzitivita se zdá být vysoká pro karbamazepin a fenytoin, nižší pro fenobarbital a lamotrigin. Pro antivirotikum abacavir vykazovaly patch testy s 10% koncentrací senzitivitu 79% a specifitu 100% u pacientů s potvrzeným genotypem HLA-B\*5701. Glu-kokortikoidy vyvolávají zejména pozdní kontaktní typ hypersenzitivity. Zároveň však tlumí kožní reaktivitu, což znesnadňuje diagnostiku pomocí kožních testů. Paradoxně dávají výraznější výsledky v nižších koncentracích a při pozdějším odečtu. Výraznější reakce může být pozorovatelná v rozích testovaného čtverce (tzv. „edge“ efekt). Nejlépe prostudovány jsou 2 preparáty – budesonid a tixocortol, nejčastěji doporučovaná koncentrace pro patch test je 0,1 mg/ml. S výhodou se uplatní testování

více koncentrací v rozsahu 0,01–1% a prodloužení odečtu na 6–7 dní (1, 6). Správnost výsledku je velmi závislá na zkušenosti odečítajícího, proto je žádoucí, aby vyšetření prováděli dermatologové, kteří mají velké zkušenosti s epikutánními testy. Součástí dermatology používané základní sady epikutánních testů jsou čtyři léky – oba zmíněné kortikoidy – budesonid a tixocortol, dále lokální antibiotikum neomycin a povrchové lokální anestetikum benzokain. Reakce na očkovací látky mohou být vyvolané hlavní složkou nebo pomocnými látkami (želatina, neomycin, latex, *Saccharomyces cerevisiae*, vaječné proteiny). Pacienti, kteří měli anafylaktickou reakci na očkovací látku, mají být podrobně alergologicky vyšetřeni za účelem potvrzení IgE mechanismu a zjištění zodpovědné složky vakcíny. Kožní testy s vakcínou jsou doporučeny nejprve formou prick, u lehčích reakcí v neředěné podobě, u život ohrožujících reakcí nejprve ředěné 1:10 a po negativním výsledku teprve neředěné. Intradermální test se má provádět až po negativním výsledku neředěného prick testu, v ředění 1:100 (18). Většina hlášených hypersenzitivní reakcí na inhibitory protonové pumpy (PPI) je časného typu. Kožní testy jsou vhodným diagnostickým nástrojem, protože alespoň část pacientů ušetří provokačního testu. Použit lze parenterální preparáty, v prick testu neředěné, v intradermálním testu ředěné 1:100 a 1:10. Mezi PPI byla zaznamenána zkřížená reaktivita, k jejímu bližšímu poznání je třeba další výzkum. (3, 6). Antihypertenziva způsobují časně hypersenzitivní reakce vzácně a kožní testy s blokátory kalciových kanálů a beta-blokátory se zatím nejeví být přínosné. U pozdních reakcí typu exantému je sporadicky popsáno využití patch testů (6).

### Interpretace výsledků

Negativní prediktivní hodnota kožních testů s léky je obecně nízká (6, 8). Některé příčiny falešné negativity kožních testů známe a musíme je brát v úvahu při interpretaci výsledků. Alergenem může být jen metabolit a ne originální účinná látka. Vhodné metabolity, s výjimkou beta-laktamových antibiotik (PPL, MD), pro kožní testy k dispozici nemáme. I v případě beta-laktamových antibiotik je reálná heterogenita imunitní odpovědi širší, než postihuje současné spektrum testovaných látek (1). Léky s malou molekulou působí obvykle jako hapteny a potřebují správný proteinový nosič. Na vyvolání reakce se může podílet více faktorů, které již v době testování nepůsobí, například infekce. S časovým odstupem od reakce citlivost testů postupně klesá. Reakce může být vyvolána nealergickým mechanismem. Reaktivita kůže v době testování mohla být snížena vlivem léků. Nejvíce interferují antihistaminika, ale antihistaminový účinek mají i některá antidepresiva a neuroleptika. Další faktory negativně ovlivňující reaktivitu kůže jsou intenzivní UV záření a celkový stav pacienta (kritické stavy, hemodialýza, maligní onemocnění). U patch testů je důležitá dostatečná penetrace účinné látky do kůže. Ze všech těchto důvodů vyplývá, že negativní kožní test spolehlivě nevyloučí přítomnost alergie na testovaný lék a má být doplněn provokačním testem, kdykoli je to možné (6).



Stejný závěr podporují výsledky studie s 1 218 pacienty vyšetřovanými pro suspektní hypersenzitivitu na beta-laktamová antibiotika. Všichni byli vyšetřeni pomocí kožních testů, při negativních výsledcích byly doplněny provokační testy. Z celého souboru byla potvrzena alergie u 257 pacientů (21,1 %). U 178 z nich (69,3 % pacientů s konfirmovanou alergií na beta-laktam), byla diagnóza stanovena kožním testem, u zbylých 79 pacientů (30,7 % pacientů alergických na beta-laktam) byly kožní testy negativní a diagnóza byla prokázána až testem provokačním (5).

Rovněž pozitivní výsledky kožních testů je třeba interpretovat v kontextu anamnézy, klinického nálezu a dalších vyšetření (*in vitro* testů). Mezi očekávatelné příčiny falešně pozitivních nálezů patří histaminoliberační účinek léku (opiáty, myorelaxancia, chinolony a další) a jeho dráždivý, iritační účinek (v patch testu), zejména při použití příliš vysokých koncentrací. Patologicky pozitivní výsledek negativní kontroly nás může upozornit na dermatografismus, který rovněž limituje hodnotitelnost kožních testů. A konečně může pozitivita kožních testů znamenat také jen subklinickou senzibilizaci bez klinické relevance, podobně jako to vídáme u ostatních forem alergie (inhalační, potraviny, hmyzí jed). Pozitivní kožní test neznamená jistou příčinnou souvislost s lékovou reakcí, ale jeho pozitivní prediktivní hodnota je považována za vysokou (6). Při korespondující anamnéze a správném provedení potvrzuje diagnózu alergie na lék a nemusí být doplňován provokačním testem (12).

### Závěr

**Diagnostika lékové alergie je náročná a nástroje, které má k dispozici, se na první pohled mohou zdát nedokonalé, rizikové a málo efektivní. Avšak rozdíl mezi diagnózou přibližnou, stanovenou na základě povrchně získaných anamnestických údajů, a jistou diagnózou, potvrzenou komplexním alergologickým vyšetřením, je pro pacienta zcela zásadní. Teprve jistá diagnóza umožňuje správný a bezpečný další postup, ať již v podobě eliminace příčinných léků, doporučení bezpečné náhradní léčby, volby premedikace, nebo nutnosti desenzitizace v případě nenahraditelné léčby. Základem vyšetřovacího postupu je detailní anamnéza reakce včetně chronologie průběhu, podávaných léčiv i všech dalších zúčastněných vlivů. Dalšími pomocníky jsou *in vitro* testy, kožní testy a provokační testy. Snaha o standardizaci všech částí vyšetřovacího postupu je nezbytným procesem, který má za cíl zlepšení diagnostiky a péče o pacienty s alergickými a hypersenzitivními reakcemi na léky. Jednotný diagnostický algoritmus je v Evropě zaváděn a zdokonalován skupinou expertů Evropské sítě pro lékovou alergii (ENDA). K širšímu uplatnění ENDA doporučení pro kožní testy s léky v České republice má přispět i tento článek, připravený Pracovní skupinou pro lékové alergie ČSAKI.**

### LITERATURA

- Baldo BA, Pham NH. Drug Allergy. Clinical aspects, diagnosis, mechanisms and structure-activity relationships. New York: Springer 2013; 447.
- Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy* 2006; 61: 1432-1440.
- Bonadonna P, Lombardo C, Bortolami O, Bircher A, Scherer K, Barbaud A, Passalacqua G, Pagani M. Hypersensitivity to proton pump inhibitors: Diagnostic Accuracy of skin tests compared to oral provocation test. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 130 (2): 547-549.
- Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, Canonica GW, Carlsen KH, Cox L, Haahela T, Lodrup Carlsen KC, Price D, Samolinski B, Simons FER, Wickman M, Annesi-Maesano I, Baena-Cagnani CE, Bergmann KC, Bindslev-Jensen C, Casale TB, Chiriac A, Cruz AA, Dubakienė R, Durham SR, Fokkens WJ, Gerth-van-Wijk R, Kalayci O, Kowalski ML, Mari A, Mullol J, Nazamova-Baranova L, O'Hehir RE, Ohta K, Panzner P, Passalacqua G, Ring J, Rogala B, Romano A, Ryan D, Schmid-Grendelmeier P, Todo-Bom A, Valenta R, Woehrl S, Yusuf OM, Zuberbier T, Demoly P. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67: 18-24.
- Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clinical and Experimental Allergy* 2008; 38 (1): 185-190.
- Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo M, Bircher A, Blanca M, Bonadonna P, Campi P, Castro E, Cernadas JR, Chiriac AM, Demoly P, Grosber M, Gooi J, Lombardo C, Mertes PM, Mosbech H, Nasser S, Pagani M, Ring J, Romano A, Scherer K, Schnyder B, Testi S, Torres M, Trautmann A. Terreehorst I on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702-712.
- Brockow K. Immediate and Delayed Cutaneous Reactions to Radiocontrast Media. *Chemical Immunology and Allergy* 2012; 97: 180-190.
- Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57(1): 45-51.
- Brockow K, Romano A. Skin Tests in the Diagnosis of Drug Hypersensitivity Reactions. *Current Pharmaceutical Design* 2008; 14: 2778-2791.
- Calogiuri GF, Di Leo E, Trautmann A, Nettis E, Ferrannini A, Vacca A. Chlorhexidine hypersensitivity: A Critical and Updated Review. *Journal of allergy and therapy* 2013; 4: 141.
- Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with beta-lactams: A risk factor analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 117 (2): 466-468.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park HS, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY. International Consensus (ICON) on Drug Allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-437.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-59.
- Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed



- antibiotics. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 112 (3): 629-630.
15. Friedmann PS, Arden-Jones M. Patch Testing in Drug Allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010; 10(4): 291-296.
16. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, Durham S, Fokkens W, Gjomarkaj M, Haahtela T, Born AT, Wöhrl S, Maibach H, Lockey R. The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy* 2013; 3: 3.
17. Chemotechnique Diagnostics: Patch Test Products and Reference Manual 2014; 33-34. <http://www.epitesty.cz/downloads/katalog.pdf>
18. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan D, Lang DM, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 130(1): 25-43.
19. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De Weck A, Szczeklik A, Brockow K. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011; 66: 818-829.
20. Krčmová I, Petrů V. Anafylaktické a anafylaktoidní lékové reakce. *Lékařské listy* 2008; 6: 4-7.
21. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L. Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, Demoly P; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2011; 21(6): 442-453.
22. Novotná B. Evropská akademie alergologie a klinické imunologie (EAACI) a testy v alergologii. *Alergie* 2014; 1: 25-30.
23. Novotná B. Nežádoucí lékové reakce na antikoagulantia u gravidních pacientek. *Alergie* 2008; 4: 276-282.
24. Petrů V. Kožní prick testy – zlatý standard diagnostiky v alergologii. *Alergie* 2014; 1: 33-36.
25. Pichler WJ. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger AG 2007; 438.
26. Riezzo I, Bello S, Neri M, Turillazzi E, Fineschi V. Ceftriaxone intradermal test – related fatal anaphylactic shock: a medico-legal night-mare. *Allergy* 2010; 65: 130-131.
27. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Alonzi C, Viola M, Bousquet PJ. Diagnosing nonimmediate reactions to cephalosporins. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 129: 1166-1169.
28. Seitz CS, Bröcker EB, Trautmann A. Suspicion of macrolide allergy after treatment of infectious diseases including *Helicobacter pylori*: Results of allergological testing. *Allergologia et Immunopathologia* 2011; 39 (4): 193-199.
29. Solensky R, Khan DA. Drug Allergy: An Updated Practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2010; 105 (4): 259-273.
30. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1981; 68 (3): 171-180.
31. van Kampen V, de Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, Sastre J, Walusiak-Skorupa J, Raulf-Heimsoth M. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy* 2013; 34: 580-584.
32. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppe MC. *Drug Allergy* 4th ed. Paris: Editions de CondéCondé 2007; 448.
33. Vocilková A. Epikutánní testy – vyšetření u pacientů s kontaktní alergií. *Alergie* 2014; 1: 38-41.
34. WHO International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *Tech Rep Ser WHO* 1972; 498: 1-25.

*MUDr. Lenka Sedláčková  
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie  
Centrum alergologie a klinické imunologie  
Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2  
150 30 Praha 5  
e-mail: lenka.sedlackova@homolka.cz*