



Nejčastější lékové alergie u dětí

MUDr. Martin Liška, Ph.D.

Ústav imunologie a alergologie FN Plzeň

Člen Pracovní skupiny pro lékovou alergii ČSAKI

Reakce lékové přecitlivělosti (DHR) postihují nezanedbatelnou část dětské populace. Mezi nejčastější imunopatogenetické mechanismy DHR patří reakce zprostředkované specifickými IgE protilátkami nebo specifickými T-lymfocyty. Část reakcí na léky přitom nemá imunologický podklad. Mezi nejčastější léčiva vyvolávající DHR patří antibiotika, zejména beta-laktamy, léčiva užívaná při celkové anestezii a nesteroidní antiflogistika, podstatně méně často pak cytostatika, kontrastní nebo očkovací látky. Základem diagnostiky lékové přecitlivělosti je kvalitně odebraná anamnéza, na niž navazují kožní testy, případně provokační test lékem. Optimálním výsledkem diagnostického procesu je označení vyvolávajícího léčiva a návrh alternativní medikace.

Klíčová slova: reakce lékové přecitlivělosti, léková alergie, kožní test, provokační test.

The most common drug allergy in children

Drug hypersensitivity reactions (DHR) affect significant portion of pediatric population. The most common immunopathogenetic mechanisms are specific IgE mediated reactions or specific T cells mediated reactions. Part of adverse drug reactions has no immunological basis. The most frequent drugs causing DHR are antibiotics, especially beta-lactams, further drugs causing perioperative allergic reactions, non-steroidal anti-inflammatory drugs and less frequently chemotherapeutics, contrast media or vaccines. The basis of DHR diagnosis is carefully obtained history followed by skin testing, eventually drug provocation test. Optimal result of diagnostic procedure is the finding of a culprit drug and suggestion of an appropriate alternative medication.

Key words: drug hypersensitivity reaction, drug allergy, skin test, provocation test.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Martin Liška, Ph.D., liska@fnplzen.cz

Ústav imunologie a alergologie FN Plzeň-Lochotín
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Převzato z: Pediatr. praxi. 2017; 18(2): 86–90

Článek přijat redakcí: 30. 9. 2016

Článek přijat k publikaci: 1. 11. 2016



Úvod

Lékové alergie spadají pod obecný zastřešující termín **nežádoucí účinek léčiva**. Za ty se podle definice WHO považuje každá reakce, která není jeho zamýšleným léčebným účinkem, přičemž se nejedná o selhání léčby, úmyslnou nebo náhodnou otravu či abúzus léku.

Namísto termínu lékové alergie se užívá vhodnější označení **reakce lékové přecitlivělosti** (*Drug Hypersensitivity Reaction, DHR*), což jsou všechny nežádoucí účinky léčivých přípravků, které klinicky připomínají alergické reakce. Pokud se přitom prokáže imunologický mechanismus reakce zprostředkovaný specifickými protilátkami nebo specifickými T-lymfocyty, označují se jako **lékové alergie**. Pro ty ostatní se užívá termín **nealergické DHR**.

DHR představují **typ B** nežádoucích účinků léčiv, což jsou podle definice WHO na dávce nezávislé, nepředvídatelné, škodlivé a nezamýšlené odpovědi na léčivo podané člověku v normální dávce. Naproti tomu reakce **typu A** zahrnují předávkování a farmakologické reakce, které jsou na dávce závislé a předvídatelné. Vzhledem k potížím s rozlišením lékových alergií a nealergických DHR se dává v obecné komunikaci přednost označení reakce lékové přecitlivělosti (DHR) (1).

Epidemiologické údaje

Podle portugalské studie (2) postihují DHR více než 7 % obecné populace. Metaanalýza 33 prospektivních studií z let 1966–96 (3) odhalila, že 15,6 % hospitalizovaných dospělých pacientů bylo buď přijato do nemocnice pro nežádoucí reakci na léky (4,7 %) nebo zakusilo tuto reakci v průběhu hospitalizace z jiného důvodu (10,9 %). U dětských pacientů byly tyto počty nižší: 2 % dětí byla hospitalizována pro nežá-

doucí reakci na léky, 9,5 % ji zakusilo během hospitalizace z jiné příčiny. Přibližně 20 % nežádoucích reakcí na léky patří k typu B, tedy většinou imunologicky podmíněné reakce (4). Podle provedeného průzkumu prospektivních studií dosahuje v dětské populaci incidence všech nežádoucích reakcí na léky 11 % u hospitalizovaných a 1,5 % u ambulantně ošetřených dětí (5).

Klinické projevy

Klinicky se DHR dělí na časně a pozdní. **Časné reakce** začínají v průběhu 1–6 hodin od posledního podání léku a jsou nejčastěji zprostředkovány IgE protilátkami. Typicky se manifestují jako izolované příznaky typu kopřivky, angioedému, rýmy, konjunktivitidy, bronchospazmu, gastrointestinálních příznaků nebo anafylaxe. Naproti tomu **pozdní DHR** vznikají déle než za 1 hodinu od prvního podání léku a jejich imunologickým podkladem jsou často reakce přecitlivělosti zprostředkované antigen-specifickými T-lymfocyty. Mezi typické projevy pozdní DHR patří oddálený typ kopřivky, makukopapulózní erupce, fixované lékové erupce, vaskulitidy, toxická epidermální nekrolýza, *Stevens-Johnsonův* syndrom, DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, reakce na léky s eozinofilií a systémovými příznaky) nebo akutní generalizovaná exantémová pustulóza. U těžších reakcí může také dojít k poškození vnitřních orgánů (1).

Patogeneze alergických reakcí na léky

Léky mohou vyvolávat všechny čtyři typy imunopatologických reakcí podle *Coombse* a *Gella*. K nejčastějším patří I. typ zprostředkovaný alergen-specifickými IgE protilátkami a IV. typ zprostředkovaný



antigen-specifickými T-lymfocyty. Antigen-specifické protilátky nebo T-lymfocyty jsou namířeny proti léku samotnému nebo jeho metabolitu. Léky s malou molekulou mohou působit jako tzv. hapteny a vyvolávat imunitní odpověď v komplexu s jinou větší molekulou, nejčastěji bílkovinou. Po indukci alergické odpovědi mohou již při následné expozici hapteny vyvolávat reakci samostatně (6). Mezi možné patogenetické podklady nealergických DHR patří nespecifické uvolnění biogenních aminů z žírných buněk nebo bazofilů (opiáty nebo kontrastní látky), akumulace bradykininu (ACE inhibitory), aktivace komplementu (protamin), pravděpodobná změna metabolismu kyseliny arachidonové (aspirin, nesteroidní antiflogistika), farmakologická aktivace látek navozujících bronchospasmus (beta-blokátory) (1).

Diagnostika

Základem diagnostiky lékové alergie je pečlivě a erudovaně odebraná **anamnéza**. Její základní body výborně vystihuje již před časem publikovaný Dotazník lékové přecitlivělosti (česká verze viz http://www.csaki.cz/dokumenty/Czech_ENDA_Questionnaire.pdf) (7). Je třeba zjistit charakter projevů suspektní reakce lékové přecitlivělosti – zda šlo o projevy kožní (urtikárie, ekzém, bulózní či deskvamativní projevy, purpura, vaskulitida), gastrointestinální (zvracení, průjem, jaterní postižení), respirační (kašel, dyspnoe, rinorea, kýchání), kardiovaskulární (tachykardie, hypotenze, arytmie), neurologické (neuropatie) či psychické (zmatenost, hyperventilace), jaké byly přidružené příznaky (artralgie, lymfadenopatie, horečka, únava, edém) nebo přispívající faktory (virová infekce, možná fotosenzitivita, stres, fyzická námaha). Velkou pozornost věnujeme samozřejmě podezřelým lékům, podané

dávce, její adekvátnosti, možným nepříznivým vlivům (onemocnění jater nebo ledvin), intervalu mezi dávkou a klinickou reakcí, předchozímu užití daného léku, souběžné medikaci. Zajímá nás určitě osobní anamnéza pacienta (konkomitantní onemocnění jako astma, cystická fibróza, HIV infekce, autoimunitní onemocnění, malignita), jeho alergická anamnéza (atopická onemocnění, předchozí reakce na léky nebo vakcíny) a rodinná anamnéza.

Laboratorní metody se v diagnostice lékové alergie uplatňují poměrně málo. K dispozici je hlavně vyšetření specifických IgE proti některým lékům, nicméně jde o test s nízkou senzitivitou a vyšší, ale nikoli optimální, specificitou, jak bylo zjištěno u beta-laktamových antibiotik (8). U řady ostatních léků není buď test k dispozici, anebo nemáme spolehlivé údaje o jeho klinické relevanci. Některá pracoviště provádějí test aktivace bazofilů (BAT), který opět detekuje IgE-zprostředkovanou reaktivitu. Protože bezprostředně po alergické reakci může být výsledek vyšetření specifických IgE i BAT díky spotřebování IgE protilátek falešně negativní a naopak s velkým časovým odstupem hladina specifických IgE klesá, je ideální provedení testu mezi jedním až šesti měsíci po reakci. Pozdní reakce jsou zprostředkovány specifickými T-lymfocyty, proto je v tomto případě nutno užít jiné laboratorní testy, např. test blastické transformace T-lymfocytů nebo detekci exprese cytokinů po stimulaci antigenem (ELISPOT). Tyto metody však jsou ještě méně dostupné než např. zmíněný BAT a není k dispozici dostatek informací o jejich klinické relevanci.

Kožní testy se v diagnostice lékové alergie užívají nejčastěji, přičemž detekovat jimi lze jak časnou, IgE zprostředkovanou reaktivitu na léky (kožní prick test nebo intradermální test s časným odečtem



za 15–20 minut), tak pozdní reaktivitu (intradermální test s pozdním odečtem za 24 nebo 48 hodin anebo epikutánní test s odečtem reakce za 48–72 hodin). Kožní testy jsou kontraindikovány u těžkých, život ohrožujících reakcí non-IgE přecitlivělosti, které neumíme léčbou spolehlivě ovlivnit (např. *Stevens-Johnsonův* syndrom, toxická epidermální nekrolýza, autoimunitní syndromy, hepatitida, nefritida, DRESS a další), do určité míry riziková pro provedení kožního testu je předchozí těžká anafylaktická reakce na testovaný lék. Vyšetření se optimálně provádí mezi jedním a šesti měsíci po reakci a pro většinu nejčastějších lékových původců alergických reakcí jsou k dispozici doporučené koncentrace pro provádění kožních testů a známa diagnostická hodnota testů, která se může pro jednotlivé léky významně lišit (9).

Zlatý standard identifikace léku, jenž vyvolal DHR, představuje **provokační test léčivem**. Spočívá v stupňovitém podání léčiva a pozorování případných reakcí. Jeho výhodou je, že není závislý na patofyziologickém podkladu reakce. V některých případech může být výhodnější testovat reaktivitu na alternativní léčivo. Provokační test léčivem však není možné provést vždy (např. těžké život ohrožující non-IgE reakce – viz kožní testy, těžké onemocnění, těhotenství). Nejčastěji je užíván u přecitlivělosti na nesteroidní antiflogistika, lokální anestetika nebo beta-laktamová antibiotika. Schéma diagnostického postupu u DHR znázorňuje obr. 1.

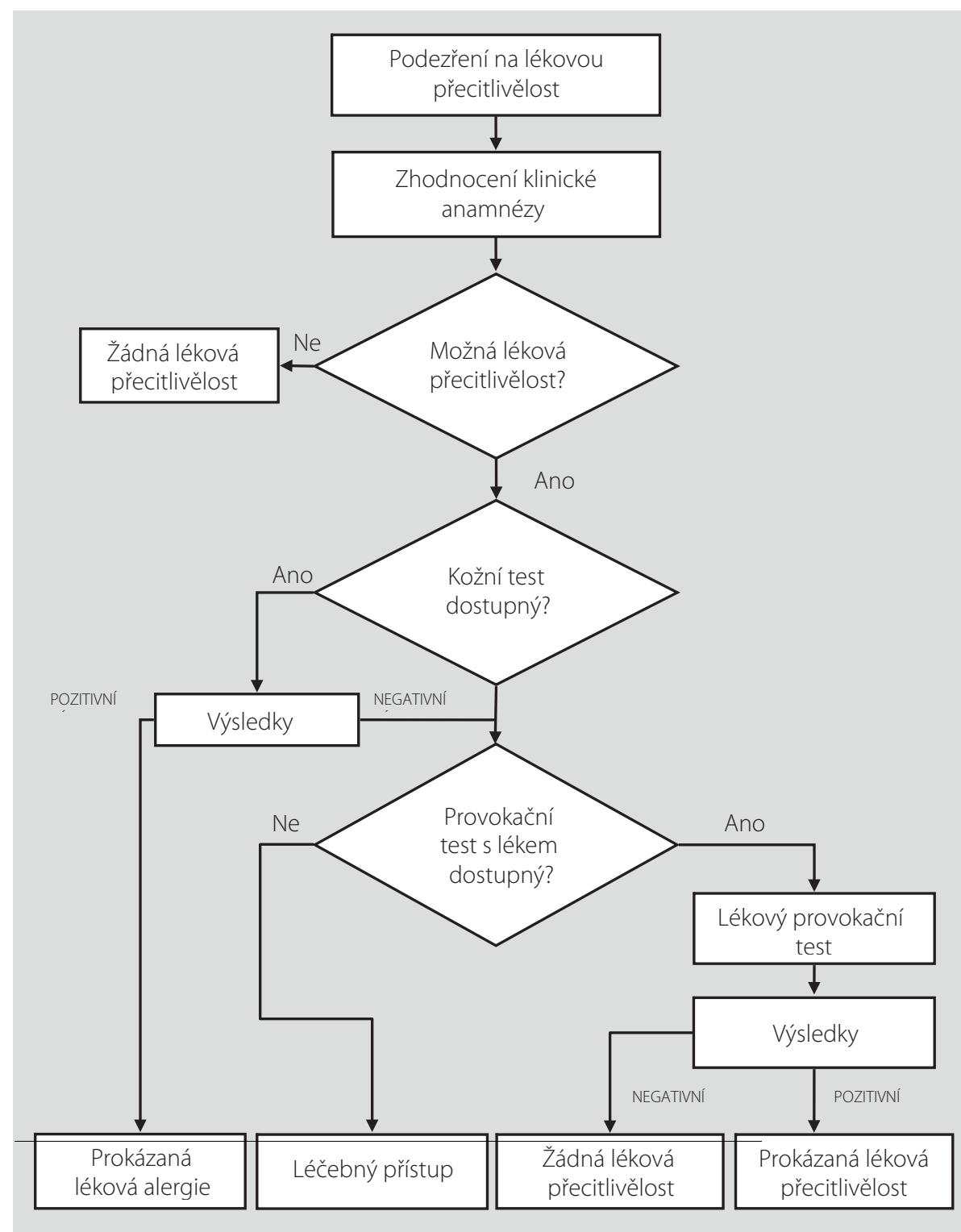
Nejčastější původci lékových alergií

K velmi často užívaným **antibiotikům** a také vyvolavatelům alergických reakcí patří beta-laktamy, konkrétně peniciliny a cefalosporiny (6). Beta-laktamy mohou vyvolávat všechny typy imunopatologických reakcí s projevy sahajícími od kopřivky, fixované lékové erupce nebo

akutní exantémové pustulózy až po těžké reakce typu anafylaxe, toxické epidermální nekrolýzy či *Stevens-Johnsonova* syndromu. Zkřížená reaktivita mezi peniciliny a cefalosporiny není výjimečná, ale ani nutná. Existují pacienti s izolovanou reaktivitou na jeden beta-laktam, ale také pacienti s rozsáhlou zkříženou reaktivitou na různá beta-laktamová antibiotika. Diagnostika alergických reakcí na penicilinová antibiotika se provádí především pomocí kožních testů s hlavními (PPL) a vedlejšími determinantami (MDM), nicméně pro možnou reaktivitu na postranní řetězec se doporučuje doplnit také kožní testy s benzylpenicilem, amoxycilem a příčinným lékem kvůli optimální senzitivě vyšetření. Senzitivita kožních testů s různými beta-laktamy se ve studiích liší, obecně u časných reakcí dosahuje až 70 %, u pozdních reakcí je nižší (10–30 %) (8). Při negativním výsledku testu nelze uzavřít diagnózu bez provedení provokačního testu. Vyšetření specifických IgE proti některým beta-laktamům je sice k dispozici, ale považuje se za méně citlivé a nepřipadá v úvahu u pozdních reakcí. Nejčastějším typem DHR na beta-laktamová antibiotika jsou u dětí izolované a nezávažné kožní reakce pozdního typu charakteru makulózního nebo makulopapulózního exantému. V tomto případě není při DHR na penicilinová antibiotika důvod kontraindikovat všechny cefalosporiny, navíc významná část pacientů reagujících na aminopeniciliny toleruje penicilin a naprostá většina z nich cefalosporiny i 1. generace bez strukturně podobných vedlejších řetězců (10). Obecně platí, že vhodnou lékovou alternativu lze hledat i mezi jinými beta-laktamy, nejsou-li kontraindikovány kožní a/nebo provokační testy.

Pokud jde o alergické reakce na další antibiotika, nepříliš často se vyskytuje alergie na aminoglykosidová antibiotika, nejčastěji kontaktní derma-

Obr. 1. Vyšetřovací postup při diagnostice DHR (upraveno podle (1))



Provokační test s lékem se provádí, pokud nejsou v současnosti dostupné biologické testy dostatečně senzitivní a zároveň není provedení testu kontraindikováno. Pokud neexistuje alternativa (např. periferní myorelaxancia, chemoterapeutika), je možno lék podat pod přísným dozorem, nutno zvážit premedikaci a/nebo desenzibilizaci

titida vyvolaná neomycinem. Systémové reakce na aminoglykosidy jsou vzácné. Popsány byly i reakce přecitlivělosti na makrolidy, ale opět jsou spíše vzácné. Tetracykliny mohou vyvolávat lokalizované lékové erupce či projevy fotosenzitivity. Reakce přecitlivělosti mohou vyvolávat také **chemoterapeutika**. U kotrimoxazolu vyvolává alergické reakce nejčastěji sulfamethoxazol. Vyskytují se i reakce na chinolony, převážně jde o časně reakce až anafylaktického charakteru. U řady antibiotik byly stanoveny neiritační koncentrace pro kožní testy, neboť při vysokých koncentracích (např. neředěné intravenózní roztoky) mohou dávat falešně pozitivní výsledek. Klinická relevance kožních testů se různí, nicméně jejich senzitivita se jeví jako nižší než u beta-laktamů (9).

Na druhém místě mezi vyvolavateli alergických reakcí v dětském věku jsou **léčiva užívaná při celkové anestezii** (11). Reakce vyvolává nejčastěji latex (dreny, rukavice), dále periferní myorelaxancia (v dospělé populaci nejčastější spouštěči perioperační anafylaxe), thiopental, propofol, benzodiazepiny, koloidní náhražky plazmy, případně antibiotika. K senzibilizaci na latex dochází hlavně u pacientů s vrozenými malformacemi po opakovaných operacích (např. *spina bifida*) nebo v rámci zkřížené polyvalentní alergie. Periferní myorelaxancia (angl. *NeuroMuscular Blocking Agents*, NMBA) dělíme na depolarizující (*sukci-*



nylcholin, decamethonium) a nedepolarizující (*alcuronium, atracurium, cisatracurium* a další). Zkřížená reaktivita bývá častá, protože antigenní determinantou je terciární nebo kvarterní amoniová skupina přítomná u všech NMBA. V případě reakce na NMBA se doporučuje provést kožní testy k výběru nejbezpečnější alternativy. Hypnotika jako thiopental, propofol nebo ketamin jsou dalšími léky, které mohou vyvolat alergickou reakci během celkové anestezie, diagnostika alergie se provádí pomocí kožních testů. K reakcím na opioidy dochází vzácně, diagnostika pomocí kožních testů přináší problematické výsledky.

Přecitlivělost na **nesteroidní antiflogistika** (anglicky *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAIDs) se v dětském věku vyskytuje méně než v dospělosti, nicméně podle některých informací (12) zaujímá druhé místo mezi léčivy podezřelými z vyvolání DHR. Nejčastěji užívanými léčivy z této skupiny jsou v dětském věku ibuprofen a paracetamol. U dětí vyvolávají NSAIDs nejčastěji reakce kožní, zatímco anafylaxe je vzácná. DHR na nesteroidní antiflogistika se častěji vyskytují u atopických dětí, přičemž nejčastější manifestací je zde faciální nebo periorbitální edém (13). Reaktivita na NSAIDs může být neimunologická vyvolaná inhibicí cyklooxygenázy-1 (COX-1) a potom bývá často zkřížená. Tito pacienti mohou reagovat na chemicky nepříbuzné NSAIDs a obvykle dobře tolerují slabé COX-1 inhibitory nebo selektivní COX-2 inhibitory. Část pacientů může mít imunologicky zprostředkované reakce na NSAIDs zprostředkované specifickými IgE nebo T-lymfocyty. Diagnostika přecitlivělosti na NSAIDs se provádí pomocí provokačního testu (6).

Cytostatika mohou u dětí léčených pro onkologické onemocnění vyvolávat DHR v rozpětí od lehkých kožních reakcí až po anafylaxi. Reakce nejčastěji vyvolávají karboplatina a asparagináza (12). Diagnostika

se provádí pomocí kožních testů a na zvážení je volba alternativního léčebného režimu, v případě absence adekvátní léčebné alternativy pak desenzibilizace.

Kontrastní látky se hojně využívají v rentgenologii a mohou samozřejmě vyvolávat i alergické reakce (6), které se však v dětském věku vyskytují jen vzácně. Mechanismus těchto reakcí nebyl dosud zcela vyjasněn, většinou se nejedná o reakce zprostředkované IgE protilátkami. U rentgenových vyšetření se užívají baryové nebo jódové kontrastní látky (JKL), pro magnetickou rezonanci pak gadoliniové kontrastní látky. Alergické reakce mohou vyvolávat všechny. Reakce přecitlivělosti zahrnují reakce časně (kopřivka, angioedém, anafylaxe) a pozdní (makulopapulózní reakce, kopřivka, angioedém, fixovaná léková erupce). Předchozí reakce na JKL je hlavním rizikovým faktorem reakce přecitlivělosti na jódové kontrastní látky. Výběr alternativy je však svízelný, neboť validita kožních testů je v případě kontrastních látek problematická – i negativní výsledek citlivějšího intradermálního testu totiž vylučuje pouze přítomnost extrémně silné senzibilizace (14). Starší doporučení nahradit ionickou JKL (např. Telebrix) neionickou JKL (např. Ultravist, Omnipaque, Optiray) přestává být aktuální, protože ionické JKL byly prakticky nahrazeny neionickými. Metodický list Ministerstva zdravotnictví ČR doporučuje u rizikových pacientů (polyvalentní alergie, asthma bronchiale, alergie na JKL) podat premedikaci kortikosteroidy a antihistaminiky. Nicméně selhání premedikace a alergické reakce jsou i přes tato opatření často vidána, jakkoli částečný efekt na snížení výskytu a závažnosti nežádoucích účinků se zdá být patrný.

Očkovací látky představují komplex řady látek s biologickou aktivitou, které přicházejí do kontaktu s imunitním systémem (6). Kromě



živých oslabených či usmrčených mikroorganismů obsahují zvířecí proteiny, antibiotika, konzervační látky nebo stabilizátory. Proto se v souvislosti s imunizací mohou objevit nežádoucí reakce nejrůznějšího charakteru. Postvakcinační reakce dělíme na fyziologické (zvýšená teplota, lokální reakce), vystupňované fyziologické (vysoká teplota, velká lokální reakce), alergické anebo neurologické. Alergické reakce mohou být I. typu (zprostředkované IgE protilátkami), III. typu (imuno-komplexové) nebo IV. typu (zprostředkované T-lymfocyty). Nejčastěji jde o různě rozsáhlé místní reakce, mohou se však vyskytovat i lehčí celkové reakce (exantém), ale v některých případech i anafylaktické reakce. Jedinou alergickou reakcí, která je považována za kontraindikaci opětovného podání téže očkovací látky, je předchozí těžká anafylaktická reakce na ni. K nejznámějším alergenům obsaženým v běžně užívaných vakcínách patří želatina, vaječná bílkovina (ovalbumin), neomycin, kanamycin, streptomycin, alergeny kvasinek a tetanický anatoxin. Ovalbumin může být obsažen ve vakcínách kultivovaných na kuřecích fibroblastech (Priorix), ovšem ve velmi malých množstvích. Proto se za kontraindikaci očkování těmito vakcínami v současnosti nebere ani předchozí těžká anafylaktická reakce na vaječný bílek. Chřipková vakcína je naproti tomu kultivována na kuřecích embryích a může obsahovat větší (jakkoli malé) množství vaječné bílkoviny. Proto se doporučuje pacienty s předchozí těžkou anafylaxií na vejce očkovat chřipkovou vakcínou s menším obsahem ovalbuminu ($\leq 1 \mu\text{g}/\text{dávku}$) za hospitalizace po předchozím alergologickém vyšetření (15). U vakcín proti klíšťové encefalitidě jsou opatření podobná. Je-li prokázána IgE-zprostředkovaná reaktivita na vakcínu a je přesto naprosto nezbytné ji podat, doporučuje se ji očkovat frakcionovaně. V případě pozdních

nežádoucích reakcí na vakcíny se doporučuje pozorovat pacienta po očkování, kombinované vakcíny pak očkovat rozděleně.

Alergie na **lokální anestetika** se častěji vyskytuje spíše v dospělém věku (6).

Léčba a prevence lékové alergie

Léčba akutních alergických reakcí se neliší od řešení reakcí na jiné alergeny, a zahrnuje v sobě samozřejmě vysazení příčinného nebo suspektního léku. Po zaléčení potíží je vhodné odeslat pacienta k alergologickému vyšetření, aby se potvrdila nebo našla příčinná souvislost mezi lékem a nežádoucí reakcí. Následná navržená opatření zahrnují vyloučení příčinného léku z medikace a návrh medikace alternativní. Pokud je nutno lék přes průkaz hypersenzitivní reakce podávat (např. penicilin u syfilis nebo aspirin u prevence ICHS), lze provést indukci lékové tolerance neboli desenzibilizaci, kdy se léčivo podává podle příslušného protokolu v postupně se zvyšujících dávkách podobně jako např. u alergenové imunoterapie. Desenzibilizace navozuje neodpovídavost neboli toleranci léku, která je však pouze dočasná a trvá po dobu kontinuálního podávání léku. Při eventuálním opakování léčby se pak celý postup musí zopakovat.

Závěr

Reakce lékové přecitlivělosti (DHR) nejsou v dětském věku tak časté a nebezpečné jako v dospělosti, nicméně přesto tvoří významnou skupinu hypersenzitivních reakcí, které mohou komplikovat léčbu některých chorob. Při diagnostice DHR je nezbytná mezioborová spolupráce, která umožní nalézt vyvolávající příčinu reakce a případně nalézt medikaci alternativní.



LITERATURA

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014; 69(4): 420–437.
2. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(10): 1597–601.
3. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998; 279(15): 1200–1205. [PubMed: 9555760]
4. Uetrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. *Pharmacological reviews*. 2013; 65(2): 779–808. [PubMed: 23476052]
5. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child*. 2009; 94(9): 724–728. doi: 10.1136/adc.2008.154377. Epub 2009 Jun 15.
6. Špičák V, Panzner P, et al. *Alergologie*. Galén, Praha 2004.
7. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy*. 1999; 54(9): 999–1003.
8. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003; 58(10): 961–972.
9. Sedláčková L, Novotná B, Paukert J, Krčmová I, Kučera P, a kol. Kožní testy v diagnostice lékové alergie. Doporučení Pracovní skupiny pro lékové alergie ČSAKI. *Alergie*, 2015; 4: 268–276.
10. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med*. 2012; 42(5): 612–20. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.05.035. Epub 2011 Jul 13.
11. Pichler WJ, et al. Drug hypersensitivity. Karger, 2007.
12. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016; 71(2): 149–161. doi: 10.1111/all.12774. Epub 2015 Nov 17.
13. Capriles-Behrens E, Caplin J, Sánchez-Borges M. NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000; 10(5): 277–279.
14. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. 2005; 60(2): 150–158.
15. Echeverría-Zudaire LA, Ortigosa-del Castillo L, Alonso-Lebrero E, Álvarez-García FJ, et al. Consensus document on the approach to children with allergic reactions after vaccination or allergy to vaccine components. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015; 43(3): 304–325. doi: 10.1016/j.aller.2015.01.004. Epub 2015 Apr 16.