

# Na czym polega deetykietyzacja alergii na penicyliny? Nowe koncepcje w diagnostyce nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe

## What is penicillin allergy delabeling? New concepts in the diagnosis of hypersensitivity to beta-lactam antibiotics

KAROLINA FRACHOWICZ, ALEKSANDRA WARDZYŃSKA, MAREK L. KOWALSKI

Klinika Immunologii i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### Streszczenie

Alergia na antybiotyki z grupy  $\beta$  laktamów ( $\beta$ L) należy do najczęściej zgłaszanych nadwrażliwości na leki, lecz tylko u niewielkiego odsetka pacjentów udaje się ją potwierdzić za pomocą dostępnych metod diagnostycznych. Wywiad jest niewystarczającym narzędziem diagnostycznym w przypadku nadwrażliwości na  $\beta$ L. Potwierdzenie lub wykluczenie alergii na  $\beta$ -laktamy w zależności od domniemanego mechanizmu reakcji opiera się na testach skórnych (ST-skin test) lub płatkowych (PT-patch tests). U pacjenta, u którego stwierdzono nadwrażliwość na antybiotyki z grupy  $\beta$ -laktamów należy zalecić unikanie leku, który wywołał reakcję, jednak możliwe jest wytypowanie alternatywnego antybiotyku z grupy  $\beta$ L, po przeprowadzeniu odpowiedniej diagnostyki (zazwyczaj obejmującej testy skórne oraz próby prowokacyjne). U pacjenta z etykietą nadwrażliwości na  $\beta$ L opcje terapeutyczne są ograniczone. Koszty antybiotyków alternatywnych, wydłużenie pobytu w szpitalu oraz potrzeba ponownej hospitalizacji wiążą się ze wzrostem kosztów leczenia pacjentów z etykietą nadwrażliwości na  $\beta$ L. Diagnoza nadwrażliwości na  $\beta$ L, niezwyfikowana oraz stawiana często pochopnie, staje się istotnym problemem dotykającym nie tylko pacjenta, ale też system opieki zdrowotnej. Do alergologów należy zwracanie większej uwagi na problem niepotrzebnych rozpoznań nadwrażliwości na  $\beta$ L oraz wdrażanie u pacjentów deetykietyzacji.

**Słowa kluczowe:** nadwrażliwość na leki, alergia na antybiotyki, penicyliny,  $\beta$ -laktamy, deetykietyzacja

### Summary

Allergy to  $\beta$ -lactam ( $\beta$ L) antibiotics is one of the most commonly reported drug hypersensitivity, but only in a small percentage of patients, using the available diagnostic methods. Medical history is not a sufficient diagnostic tool for  $\beta$ L hypersensitivity. Confirmation or exclusion of  $\beta$ -lactam allergy depending on the presumed reaction mechanism is based on skin tests (ST) or patch tests (PT). In a patient with known hypersensitivity to  $\beta$ -lactam antibiotics, the drug that caused the reaction should be avoided, but an alternative  $\beta$ L may be selected after appropriate diagnosis (usually with skin tests and provocation tests). For a patient with a  $\beta$ L hypersensitivity label, treatment options are limited. The cost of alternative antibiotics, extended hospital stay, and the need for readmission to hospital are all associated with increased costs for treating patients labeled as hypersensitive to  $\beta$ L. The diagnosis of hypersensitivity to  $\beta$ L, unverified and often made hastily, becomes a significant problem affecting not only the patient, but also the health care system. It is up to allergists to pay more attention to the problem of unnecessary diagnoses of hypersensitivity to  $\beta$ L and to implement delabeling in patient.

**Keywords:** drug hypersensitivity, antibiotic allergy, penicillin,  $\beta$ -lactams, delabeling

© *Alergia Astma Immunologia* 2020, 25 (4): 171-179

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Karolina Frachowicz

Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź

tel.: 42 675 73 09

e-mail: karolina.frachowicz@umed.lodz.pl

### Wykaz skrótów:

$\beta$ L – antybiotyki z grupy Betalaktamów

EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology

FDE – fixed drug eruption, rumień trwały

SDRIFE – symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema, wysięk złuszczeniowy dłoni tzw. „zespół pawiana”

AGEP – acute generalized exanthematous pustulosis, ostro uogólniona osutka krostkowa

DRESS – drug rash/reaction with eosinophilia and systemic symptom, pękowa wysypka/reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi/zespół nadwrażliwości wywołany lekami (inaczej zespół nadwrażliwości wywołany lekami, DiHS - drug-induced hypersensitivity syndrome)

SJS – Stevens-Johnson syndrome, zespół Stevens-Johnson

TEN – toxic epidermal necrolysis, toksyczna nekroliza naskórka

**MPE** – maculopapular exanthema, wysypka plamisto-grudkowa

**ST** – *skin test*, testy skórne

**PT** – *patch tests*, testy płatkowe

**DPT** – *drug provocation tests*, prowokacje lekowe

**IDT** – *intra-dermal tests*, testy śródskórne

**IgE** – immunoglobulina E

**PPL** – benzylpenicilloyl-poly-L-lysine

**BP-OL** – benzylpenicilloyl-octa-L-lysine

**MD** – sodium benzylpenilloate

**SsIgE** – *serum specific IgE*, specyficzne IgE w surowicy

**BAT** – *basophil activation test*, test aktywacji bazofilów

**LTT** – *Lymphocyte Transformation Test*, test transformacji limfocytów

**ELISpot** – *Enzyme-Linked ImmunoSpot Assay*, test transformacji limfocytów

**PC** – penicyliny

**CC** – cięcie cesarskie

**SOR** – szpitalny oddział ratunkowy

## Wstęp

Alergia na antybiotyki z grupy  $\beta$  laktamów ( $\beta$ L) należy do najczęściej zgłaszanych nadwrażliwości na leki. Jednocześnie dane wskazują, że tylko u niewielkiego odsetka pacjentów udaje się ją potwierdzić za pomocą dostępnych metod diagnostycznych [1]. Rozpoznanie nadwrażliwości na  $\beta$ L bez jej weryfikacji określane jest w literaturze angielskiej jako nadanie „etykiety” (ang. *label*) alergii, a jej konsekwencje dotyczą nie tylko pacjenta, u którego postawiono taką diagnozę, ale mogą mieć wpływ na opiekę zdrowotną. Wśród możliwych negatywnych skutków wymienia się ryzyko niepowodzenia antybiotykoterapii, częstsze objawy uboczne obserwowane podczas stosowania antybiotyków nie- $\beta$ -laktamowych, generację szczepów opornych. Weryfikacja wstępnego rozpoznania (ang. *de-labeling* - „deetykietyzacja”) nie tylko zdejmuje z pacjenta etykietę nadwrażliwości na  $\beta$ L, ale może mieć wpływ na zmniejszenie kosztów leczenia [2]. Diagnostyka ta opiera się na testach skórnych oraz próbach prowokacyjnych, a może być uzupełniona o testy *in vitro*. Opublikowane w 2019 roku badanie wielośrodkowe przeprowadzone w Europie dowiodło, znacznego zróżnicowania w zakresie stosowanych metod diagnostycznych nadwrażliwości na  $\beta$ L [3], ponadto w ostatnich czasach ukazało się wiele prac dotyczących negatywnych konsekwencji nadania etykiety alergii na  $\beta$ L [2]. W odpowiedzi na te publikacje w 2019 roku przedstawiono nowe zalecenia EAACI w zakresie diagnostyki nadwrażliwości na  $\beta$ L, które stanowią podsumowanie dostępnej wiedzy w tym zakresie [4].

## Epidemiologia oraz kliniczne fenotypy nadwrażliwości na $\beta$ -laktamy

### Epidemiologia

Alergia na PC jest najczęściej zgłaszaną przez pacjentów nadwrażliwością na leki, której częstość wynosi od 6 do 25% w zależności od regionu i schematów leczenia danej populacji [5]. Szacowane rozpowszechnienie nadwrażliwości na cefalosporyny wynosi od 1 do 3% w populacji ogólnej [6]. Wśród pacjentów hospitalizowanych nadwrażliwość na  $\beta$ L jest podawana przez około 15% chorych [7]. Należy jednak zaznaczyć, że po przeprowadzeniu badań weryfikujących wstępne rozpoznanie (testów skórnych, badań *in vitro* oraz prób prowokacyjnych) nadwrażliwość na  $\beta$ L jest potwierdzona u mniej niż 10% osób zgłaszających objawy alergii [8].

### Kliniczne fenotypy nadwrażliwości na $\beta$ L

Kliniczne manifestacje nadwrażliwości na  $\beta$ -laktamy (Tab. I.) mogą być bardzo zróżnicowane, zależnie od zaangażowanego mechanizmu immunologicznego (Tab. II.).

Uwzględniając dynamikę pojawiania się objawów mogą być sklasyfikowane jako reakcje natychmiastowe (pojawiające się do 1 godziny, wg niektórych do 6 godzin po podaniu leku) i opóźnione, manifestujące się objawami występującymi po 24 godzinach po podaniu leku (według niektórych po 1 godz.) [4, 9].

Według danych literaturowych, wysypka plamisto-grudkowa (MPE - maculopapular exanthema) jest najczęstszym fenotypem klinicznym nadwrażliwości na  $\beta$ L [10, 11, 12]. Rzadziej stwierdzane są reakcje natychmiastowe, przebiegające jako pokrzywka z/bez obrzękiem naczyńioruchowym, objawy ze strony dróg oddechowych czy też anafilaksja. Spośród reakcji opóźnionych opisywane są inne, łagodne reakcje skórne, takie jak: rumień trwały (FDE - fixed drug eruption), wysięk złuszczeniowy dłoni oraz symetryczna, kontaktowa zapalenie skóry, wyprzeniowa i zgięciowa osutka wywołana lekiem (SDRIFE - symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema, tzw. „zespół pawiana”) oraz ciężkie reakcje, takie jak: osutka pęcherzowa, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP - acute generalized exanthematous pustulosis), polekowa wysypka/reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS - drug rash/reaction with eosinophilia and systemic symptom, inaczej zespół nadwrażliwości wywołany lekami, DiHS - drug-induced hypersensitivity syndrome), zespół Stevens-Johnson (SJS - Stevens-Johnson syndrome) i toksyczna nekroliza naskórka (TEN - toxic epidermal necrolysis). Do reakcji nadwrażliwości zaliczamy również objawy narządowe (ze strony nerek, wątroby, układu oddechowego), które mogą towarzyszyć objawom skórny (1).

### Diagnostyka nadwrażliwości na $\beta$ -laktamy

Wywiad jest niewystarczającym narzędziem diagnostycznym w przypadku nadwrażliwości na  $\beta$ L, a modele prognostyczne, jak również kliniczne algorytmy podejmowania decyzji opierające się na wywiadzie pacjentów z podejrzeniem reakcji alergicznych na  $\beta$ -laktamy, nie potrafią dokładnie rozróżnić reakcji alergicznych od niealergicznych [13, 14, 15]. Informacje o „alergii na penicyliny lub cefalosporyny” przekazywane przez pacjentów są często bezkrytycznie akceptowane przez lekarzy [16]. Większość raportów dotyczących alergii na  $\beta$ L opisuje reakcję skórną lub nieokreśloną [17], ponadto wielu pacjentów nie ma udokumentowanej reakcji w historii choroby, także w elektronicznych bazach danych [18].

Potwierdzenie lub wykluczenie alergii na  $\beta$ -laktamy w zależności od domniemanego mechanizmu reakcji opiera się na testach skórnych (ST-*skin test*) lub płatkowych (PT-*patch tests*).

Tabela I. Postacie kliniczne nadwrażliwości na antybiotyki z grupy  $\beta$ -laktamów.

Czas pojawienia się i ciężkość objawów	Natychmiastowe (do 1-6 godzin po podaniu leku)	Opóźnione (po 1-24 godzinach po podaniu leku) - łagodne	Opóźnione – ciężkie
	Pokrzywka z/bez obrzęku naczynioruchowego	Rumień trwały (FDE - <i>fixed drug eruption</i> )	Osutka pęcherzowa
	Objawy ze strony dróg oddechowych	Wysięk złuszczeniowy dłoni	Rumień wielopostaciowy
Anafilaksja	Symetryczne, kontaktowe zapalenie skóry		Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP - <i>acute generalized exanthematous pustulosis</i> )
		Wyprzeniowa i zgięciowa osutka wywołana lekiem (SDRIFE - <i>symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema</i> , tzw. "zespół pawiana")	Polekowa wysypka/reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi/zespół nadwrażliwości wywołany lekami (DRESS - <i>drug rash/ reaction with eosinophilia and systemic symptom</i> , inaczej zespół nadwrażliwości wywołany lekami, DiHS - <i>drug-induced hypersensitivity syndrome</i> )
			Zespół Stevens-Johnson (SJS - <i>Stevens-Johnson syndrome</i> )
			Toksyczna nekroliza naskórka (TEN - <i>toxic epidermal necrolysis</i> )

Złotym standardem diagnostycznym pozostają provokacje lekowe (DPT - *drug provocation tests*). Odrębne algorytmy diagnostyczne mogą być stosowane zależnie od oceny ryzyka pacjenta (wysokie lub niskie) w oparciu o fenotyp kliniczny, chronologię reakcji oraz ciężkość reakcji [4] (Tab. III.).

### Diagnostyka reakcji natychmiastowych

Punktowe testy skórne (SPT- *skin prick test*) uzupełnione o testy śródskórne (IDT-*intra-dermal tests*) są wskazane w diagnostyce osób z reakcjami natychmiastowymi [19] i powinny być wykonane po 3-6 tygodniach od reakcji, co pozwala na ustąpienie objawów klinicznych, jak też zaprzestanie działania leków wywołujących reakcję oraz przeciwalergiczną [4]. Optymalnie do przeprowadzania testów powinno się używać zestawów z determinantą większą benzylopenicyloilową (PPL - *benzylpenicilloyl-poly-L-lysine*, BP-OL - *benzylpenicilloyl-octa-L-lysine*), benzylopenicyliną (penicylina krystaliczna, penicylina G), determinantą mniejszą (MD - *sodium benzylpenilloate*), aminopenicyliną (np. amoksycyliną) oraz każdym innym, podejrzanym o wywołanie reakcji  $\beta$ -laktamem, jednak w przypadku braku dostępu do komercyjnych odczynników można korzystać z form parenteralnych  $\beta$ L [4].

### Diagnostyka reakcji opóźnionych

Testy śródskórne z opóźnionym odczytem po 24, 48 i 72 godzinach i/lub testy płatkowe są przydatne do oceny pacjentów z reakcjami nienatychmiastowymi. Powinno się je przeprowadzać po co najmniej 4 tygodniach od ustąpienia niepożądanego reakcji skórnej i zaprzestaniu stosowania glikokortykosteroidów systemowych lub leków immunosupresyjnych, a w przypadku testów płatkowych - 4 tygodnie po ekspozycji na promieniowanie UV testowanego obszaru skóry i tydzień po zaprzestaniu aplikowania glikokortykosteroidów miejscowych na miejsce, w którym ma być wykonany test [4, 19, 20]. W przypadku DRESS testy płatkowe muszą być przeprowadzone przynajmniej 6 miesięcy po ustąpieniu objawów i po weryfikacji, za pomocą PCR, braku reaktywacji wirusów z grupy Herpes [21, 22]. Testy płatkowe są uważane za proste i bezpieczne narzędzie diagnostyczne, w trakcie wykonywania którego bardzo rzadko zdarzają się reakcje systemowe [22]. Aby ocenić pacjentów, którzy doświadczyli ciężkich reakcji skórnych, jak np. SJS, TEN, DRESS, AGEP, osutka pęcherzowa lub MPE z objawami systemowymi, powinny być one stosowane jako pierwsze [23, 24].

Tabela II. Typy reakcji alergicznych na  $\beta$ -laktamy [69]

Typ, nazwa	Mechanizm	Charakterystyka reakcji klinicznej	
<b>Typ I, Reakcje natychmiastowe</b>	IgE, degranulacja mastocytów i bazofili	pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny	
<b>Typ II, Reakcje cytotoksyczne</b>	IgG/IgM i układ dopełniacza, cytotoksyczność	5-15 dni od rozpoczęcia terapii; agranulocytoza, trombocytopenia i anemia hemolityczna	
<b>Typ III, Reakcje kompleksów immunologicznych</b>	IgG/IgM i układ dopełniacza lub FcR, odkładanie kompleksów immunologicznych	1-8 dni - choroba posurowicza/pokrzywka, 7-21 dni - zap. naczyń	
<b>Typ IV, Nienatychmiastowe / opóźnione reakcje</b>	<b>Typ IVa, Klasyczna, kontaktowa reakcja nadwrażliwości</b>	Komórki Th1 stymulują makrofagi/monocyty za pomocą IFN gamma/alfa, zapalenie monocytowe	1-21 dni od rozpoczęcia terapii; wyprysk, kontaktowe zapalenie skóry, osutka pęcherzykowa
	<b>Typ IVb</b>	Mediowane przez limfocyty Th2 produkujące IL4, IL5, L13, eotaksynę, powodujące uwolnienie IgE i rekrutację eozynofiliów - zapalenie eozynofilowe	1 do kilku dni od rozpoczęcia terapii dla grudkowo-plamistych wyprysków, 2-6 tygodni dla DRESS; wielopostaciowe lub grudkowo-plamiste wypryski, okazjonalnie DRESS
	<b>Typ IVc</b>	Aktywacja limfocytów T CD4 i CD8 cytotoksycznych przez perforyny, grany B i FasL, powodujące maszyną apoptozę keratynocytów głównie w TEN	1-2 dni od rozpoczęcia terapii dla trwałego rumienia polekowego, 4-28 dni dla SJS/TEN; osutka grudkowo-plamista, SJS/TEN, osutka krostkowa, trwałe rumień polekowy
	<b>Typ IVd</b>	Limfocyty T przez IL8/CXCL8 i GM-CSF aktywacja i rekrutacja neutrofilów - zapalenie neutrofilowi	1-2 dni po rozpoczęciu terapii; AGEP

Biorąc pod uwagę pacjentów z grupy niskiego ryzyka, PT są metodą z wyboru u osób z kontaktowym zapaleniem skóry, są one przydatne w przypadku MPE, osutce zgięciowej i FDE - jeśli są wykonywane w miejscu rumienia [22].

### Testy *in vitro*

Wyraźnie dodatnie testy *in vitro* (np. swoiste IgE oznaczane w surowicy) mogą być użyteczne, żeby uniknąć wykonywania DPT, zwłaszcza u osób, które doświadczyły ciężkich reakcji jak np. anafilaksja, lub mają przeciwwskazania do wykonania DPT [3]. Jednakże czułość testów *in vitro* może różnić się w zależności od wielu czynników, jak np.: odstęp czasowy między wystąpieniem reakcji a wykonaniem testu

oraz ciężkości objawów. Uważa się, że w diagnostyce reakcji natychmiastowych, testy *in vitro* są mniej czułe niż testy skórne, podczas gdy w ocenie reakcji opóźnionych istnieje odwrotna zależność [25]. Testy *in vitro* najczęściej stosowane w diagnostyce nadwrażliwości na  $\beta$ -laktamy, to specyficzne IgE w surowicy (SsIgE - *serum specific IgE*) i test aktywacji bazofiliów (BAT - *basophil activation test*). Test transformacji limfocytów (LTT - *Lymphocyte Transformation Test*) i ELISpot (*Enzyme-Linked ImmunoSpot Assay*), tak jak markery komórkowe i uwalniane cytokiny mogą być użyte do oceny reakcji opóźnionych na  $\beta$ -laktamy [25, 26]. Mogą być używane do oceny pacjentów wysokiego ryzyka, przed podjęciem decyzji o dalszej diagnostyce. Są one



Tabela III. Ocena ryzyka w alergii na  $\beta$ -laktamy zgodnie z reakcją wskaźnikową, wg [4]

Pacjenci wysokiego ryzyka*		Pacjenci niskiego ryzyka#	
A. Reakcje natychmiastowe	B. Reakcje nie natychmiastowe	A. Reakcje natychmiastowe	B. Reakcje nie natychmiastowe
Anafilaksja	Zespół Stevens-Johnson	Izolowany świąd	Kontaktowe zapalenie skóry
Spadek ciśnienia	Toksyczna nekroliza naskórka	uogólniony, który nie wymagał leczenia	Uogólnione kontaktowe zapalenie skóry
Obrzęk krtani	Reakcja polekowa lub wysypka z eozynofilią i reakcjami ogólnoustrojowymi	Izolowane objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, biegunka, wymioty)	Miejscowa infiltrowana reakcja na podanie domięśniowe
Skurcz oskrzeli	Uogólnione pęcherzowe stałe wykwity polekowe	Miejscowa pokrzywka po podaniu pozajelitowym	złuszczająca osutka dłoni
Pokrzywka i/lub obrzęk naczynioruchowy	Ostra uogólniona wysypka krostkowa		Trwały rumień polekowy
Uogólniony rumień	Liniowa dermatoza pęcherzowa IgA		Opóźniona pokrzywka łagodnie/umiarkowane MPE
	Ciężkie wykwity plamisto-grudkowe (MPE)		
	Układowe zapalenie naczyń/reakcja podobna do choroby posurowiczej		
	Specyficzne objawy narządowe		
	Choroby autoimmunologiczne indukowane lekami		

\*Do pacjentów wysokiego ryzyka należą także kobiety w ciąży i pacjenci z ciężkimi chorobami sercowo-naczyniowymi, nerek, układu oddechowego oraz mastocytosą układową lub leczonych B-blokerami, niezależnie od typu reakcji.

# Pacjenci, którzy doświadczyli reakcji o niespecyficznym morfolożii i/lub chronologii mogą być zakwalifikowani do tej grupy.

jednak ciągle dość skomplikowanymi procedurami, które wymagają wykwalifikowanego personelu i doświadczenia [27], ponadto, większość testów laboratoryjnych do diagnostyki reakcji opóźnianej jest niedostępnych komercyjnie, nie są one wystandaryzowane oraz nie były zwalidowane na dużych grupach pacjentów [25].

### Próba prowokacyjna z $\beta$ -laktamem

Próba prowokacyjna jest to kontrolowane podanie podejrzanego leku, celem potwierdzenia lub wykluczenia nadwrażliwości [9, 28]. DPT pozostają złotym standardem w diagnostyce natychmiastowych i opóźnionych reakcji nadwrażliwości na  $\beta$ -laktamy.

DPT powinny być przeprowadzane w odpowiednich warunkach, przez wyspecjalizowany zespół przeszkolony w rozpoznawaniu i leczeniu objawów alergicznych. Leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy systemowe i inne leki potencjalnie zakłócające objawy podczas prowokacji (np.  $\beta$ -blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki immunosupresyjne itd.) powinny zostać odstawi-

przed wykonaniem DPT zgodnie z EAACI [4, 28] i lokalnymi wytycznymi. Otwarta, pojedynczo lub podwójnie zaślepi-ona próba może być wybrana w zależności od klinicznego profilu pacjenta. Okres obserwacji, trwający przynajmniej 1-2 godzin, jest wskazany po zakończeniu DPT (po podaniu ostatniej dawki), ponieważ ciężkie reakcje po  $\beta$ -laktamach, takie jak anafilaksja, najczęściej występują w tym czasie [4, 29]. DPT z podejrzanym  $\beta$ L jest przeciwwskazana u pacjentów wysokiego ryzyka z wywiadem ciężkich reakcji opóźnionych lub anafilaksją [4]. Rekomendowane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z uogólnioną mastocytosą, którzy są w grupie ryzyka ciężkich reakcji, ze względu na zwiększoną liczbę komórek efektorowych. Istnieje względne przeciwwskazanie do przeprowadzenia DPT u pacjentów z niekontrolowaną astmą, aktywną pokrzywką lub chorobą podstawową, ograniczającą użycie leków ratunkowych, takich jak adrenalina. DPT z podejrzanym  $\beta$ L jest wskazana u pacjentów niskiego ryzyka z wywiadem reakcji nienatychmiastowych. DPT z podejrzanym  $\beta$ L jest wskazana u pacjentów z wywiadem reakcji natychmiastowych, u których testy skórne i in vitro są negatywne.

Tabela IV. Konsekwencje rozpoznania nadwrażliwości na  $\beta$ -laktamy.

## Konsekwencje rozpoznania nadwrażliwości na penicyliny:

- Opóźnienie wdrożenia antybiotykoterapii
- Większe ryzyko niepowodzenia antybiotykoterapii
- Wzrost ryzyka efektów ubocznych
- Zwiększone ryzyko wystąpienia zakażenia MRSA, VRE oraz *C difficile*
- Dłuższa hospitalizacja
- Wyższe ryzyko ponownej hospitalizacji
- Zwiększone koszty leczenia

Najnowsze zalecenia EAACI proponują schematy prowokacji doustnej u pacjentów z reakcjami natychmiastowymi w zależności od ocenionego ryzyka. Autorzy tego dokumentu jednak nie podają jednego, uniwersalnego sposobu przeprowadzania DPT u pacjentów z reakcjami opóźnionymi [4].

### Postępowanie z pacjentami z nadwrażliwością na $\beta$ L

U pacjenta, u którego stwierdzono nadwrażliwość na antybiotyki z grupy  $\beta$ -laktamów należy zalecić unikanie leku, który wywołał reakcję. W badaniach wykazano, że reakcje krzyżowe związane ze wspólnym pierścieniem  $\beta$ -laktamowym, którego obecność pociąga za sobą dodatnie testy alergiczne na wszystkie  $\beta$ L, są bardzo rzadkie u pacjentów z IgE-zależną nadwrażliwością i nieobecne u osób z nadwrażliwością mediowaną przez limfocyty T [30]. Częściej reakcje krzyżowe pośród  $\beta$ -laktamów są związane ze podobieństwami lub zbieżnością dotyczącą ich łańcuchów bocznych [30, 31]. Nadwrażliwość na cefalosporyny stwierdza się u 1-3% pacjentów z nadwrażliwością na penicyliny (PC) [32, 33]. Badania prospektywne obejmujące pacjentów z IgE-zależną alergią na PC zademonstrowały, że częstość reakcji krzyżowej między penicylinami i karbapenemami i/lub aztreonamem wynosi poniżej 1% [34, 35, 36]. Badania dotyczące pacjentów z T-komórkową nadwrażliwością na penicyliny udokumentowały brak reakcji krzyżowych między aztreonamem lub karbapenemami [37]. W wyżej wymienionych badaniach obejmujących pacjentów z IgE-zależną, jak i mediowaną przez limfocyty T nadwrażliwością na penicyliny, wszyscy uczestnicy z ujemnymi testami skórnymi z aztreonamem i karbapenemami tolerowali próby prowokacji.

U pacjenta uczulonego na określony beta laktam jest możliwe wybranie alternatywnego antybiotyku z grupy  $\beta$ L, po przeprowadzeniu odpowiedniej diagnostyki (zazwyczaj obejmującej testy skórne oraz próby prowokacyjne). U pacjentów niskiego ryzyka z łagodnymi reakcjami opóźnionymi na  $\beta$ -laktamy, którzy potrzebują alternatywnych  $\beta$ L, jeśli nie ma czasu, aby czekać na opóźnione odczyty testów skórných, można rozważyć podanie, pod ścisłym nadzorem pełnej dawki strukturalnie niezwiązanego  $\beta$ -laktamu [4]. Praktyczne podejście do problemu nadwrażliwości na  $\beta$  laktamy zostało zaprezentowane w badaniu Blumenthal i wsp. przeprowadzonym na oddziałach szpitalnych [38] oraz innym badaniu tego samego zespołu dotyczącym warunków SORu [39]. W obu pracach przedstawiono algorytm postępowania u pacjentów z etykietą nadwrażliwości na  $\beta$ L wymagających antybiotykoterapii. Chorym

podawano cefalosporyny 3-lub 4 generacji lub aztreonam, przy czym w grupie, gdzie prawdopodobieństwo reakcji IgE-zależnej było wyższe, pierwsza dawka była podzielona. Wprowadzenie takiej polityki lekowej spowodowało, że częściej stosowano  $\beta$  laktamy, a zmniejszono jednocześnie ekspozycje na antybiotyki alternatywne, jednakże nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania efektów ubocznych po  $\beta$ L w porównaniu do okresu sprzed wprowadzenia algorytmu.

Desensytyzacja jest wskazana u pacjentów, którzy mają wysokie ryzyko reakcji alergicznej na penicyliny lub mają potwierdzoną alergię na PC za pomocą testów skórných lub próby prowokacyjnej i dla których penicylina jest pierwszą opcją terapeutyczną. Desensytyzacja penicyliną może być przeprowadzona doustnie, dożylnie, domięśniowo i podskórną. Anafilaksja jest rzadka (występuje u <1% pacjentów), a dawka pożądana jest osiągnięta u powyżej 99% pacjentów, włączając w to osoby z początkową reakcją anafilaktyczną [40].

### Konsekwencje kliniczne oraz ekonomiczne nadania etykiety nadwrażliwości na $\beta$ L

U pacjenta z etykietą nadwrażliwości na  $\beta$ L opcje terapeutyczne są ograniczone: w przypadku wskazań leczenie prowadzi się antybiotykami wykazującymi szerokie spektrum działania drugiego lub trzeciego rzutu (Tab. IV.). Decyzja o zastosowaniu alternatywnego antybiotyku może wiązać się z opóźnieniem leczenia, są dane, że te leki są mniej skuteczne niż  $\beta$ L, natomiast ich stosowanie jest obciążone częstszymi skutkami ubocznymi [41]. Analiza pacjentów leczonych w podstawowej opiece zdrowotnej w UK wykazała, że w ciągu 6 lat pacjenci z etykietą nadwrażliwości na  $\beta$ L częściej mieli infekcje *Clostridioidea (Clostridium) difficile* oraz MRSA, co bezpośrednio powiązane z użyciem alternatywnych szeroko widmowych antybiotyków takich jak makrolidy, fluorochinolony oraz klindamycyna [7]. Podobnie, wśród pacjentów z etykietą nadwrażliwości na  $\beta$ L poddanych hospitalizacji w Stanach Zjednoczonych stwierdzano częściej infekcje *C difficile*, MRSA, oraz VRE, czas pobytu w szpitalu był wydłużony oraz częściej stosowano u nich fluorochinolony, wankomycynę oraz klindamycynę w porównaniu do grupy kontrolnej, nie zgłaszającej objawów alergii na te antybiotyki [16]. Przebadano także u pacjentów z etykietą nadwrażliwości na  $\beta$ L poddanych operacjom: ortopedycznym, kardiochirurgicznym, histerektomii, oraz kolostomii. U większości zrezygnowano z podawania przed operacją cefazoliny, w profilaktyce infekcji, zastępując ją klindamycyną, wankomycyną lub gentamycyną.

Tabela V. Korzyści zdjęcia etykiety nadwrażliwości na  $\beta$ L wg Sacco KA i wsp. [8]Korzyści zdjęcia etykiety nadwrażliwości na  $\beta$ L:

- Zmiana przepisywanych antybiotyków na  $\beta$ L
- Spadek częstości stosowania wankomycyny i fluorochinolonów
- Spadek kosztów leczenia

W konsekwencji po wykonanym zabiegu obserwowano zwiększone o połowę ryzyko infekcji w miejscu operacji [42]. Kobiety w ciąży z podejrzeniem nadwrażliwości na  $\beta$ L miały częściej wykonywane cesarskie cięcia, dłużej przebywały po porodzie w szpitalu, a u GBS-pozytywnych ciężarnych, które leczono cefazoliną, klindamycyną, wankomycyną lub gentamycyną, obserwowano zwiększone występowanie objawów ubocznych po zażywaniu antybiotyków [43]. Warto nadmienić, że w przeglądzie systematycznym obejmującym dostępne badania dotyczące diagnostyki alergii na  $\beta$ L u kobiet w ciąży (testy skórne, próby prowokacyjne) wykazano, że w 85% przypadkach udało się wykluczyć nadwrażliwość na  $\beta$ L oraz wykazano, że procedury diagnostyczne w tej grupie cechują się dużym profilem bezpieczeństwa [44].

Zastosowanie niestandardowych metod antybiotykoterapii może skutkować wydłużeniem czasu leczenia, co opisano w populacji dorosłych [41] oraz dzieci [45] z etykietą nadwrażliwości na  $\beta$  laktamy. Dodatkowo, może się okazać, że suboptymalna terapia może być przyczyną konieczności ponownego przyjęcia do szpitala [41, 46]. Koszty antybiotyków alternatywnych, wydłużenie pobytu w szpitalu oraz potrzeba ponownej hospitalizacji wiążą się ze wzrostem kosztów leczenia pacjentów z etykietą nadwrażliwości na  $\beta$ L. Problem ten był porównywany zarówno oceniając koszty antybiotyków alternatywnych używanych w czasie hospitalizacji [47, 48], ocenia się, że sam koszt antybiotyków alternatywnych może być ok. 2,5 razy większy niż  $\beta$ L [47].

### Koncepcja deetykietyzacji

Od ponad 10 lat coraz szerzej zwraca się uwagę na znaczną dysproporcję pomiędzy częstością alergii na antybiotyki beta-laktamowe podawaną przez pacjentów oraz jej częstością po weryfikacji [2]. W licznych pracach zidentyfikowano niekorzystne skutki takiej sytuacji, przedstawiono różne metody postępowania, a także korzyści deetykietyzacji (Tab. V.). Etykieta nadwrażliwości na  $\beta$ L może towarzyszyć pacjentowi przez szereg lat. Badanie ankietowe przeprowadzone u rodziców dzieci z podejrzeniem nadwrażliwości na  $\beta$ L, pokazało, że  $\frac{3}{4}$  dzieci uzyskiwało etykietę alergii przed 3 rokiem życia, co więcej, u większości wiązało się to z pierwszym zastosowaniem antybiotyku  $\beta$  laktamowego [49]. Programy prowadzące do deetykietyzacji są przeprowadzane w różnych grupach: u pacjentów zgłaszających się do apteki otwartej, na oddziałach szpitalnych rozmaitych specjalności, w tym także na SORach oraz oddziałach intensywnej terapii. Deetykietyzacja jest przeprowadzana przez przedstawicieli różnych zawodów medycznych [50], bądź przez całe zespoły [51], jednak we wszystkich programach kluczowe jest przeprowadzenie edukacji personelu, także w zakresie przeprowadzania wywiadu oraz stratyfikacji chorych.

### Metody deetykietyzacji

#### Wywiad

Nawet u 20% pacjentów udaje się zdjąć etykietę nadwrażliwości na podstawie samego wywiadu [52]: zgłaszają oni objawy zupełnie niewskazujące na alergię (np. ból głowy, objawy brzuszne, lęk przed przyjmowaniem  $\beta$ L z powodu alergii w rodzinie) [53] lub po zebraniu szczegółowego wywiadu okazuje się, że bez objawów ubocznych stosowali  $\beta$ L już po stwierdzeniu nadwrażliwości na nie [51]. Ocenę ryzyka ułatwiają kwestionariusze dedykowane pacjentom z podejrzeniem nadwrażliwości na  $\beta$ L. Przydatność jednego z kwestionariuszy używanych do stratyfikacji była badana także pod kątem przeprowadzania go przez różne grupy pracowników medycznych (lekarzy, rezydentów, pielęgniarki oraz farmaceutów) [54].

#### Testy skórne

Testy skórne bez próby doustnej, jako metoda prowadząca do deetykietyzacji były wykonywane przez farmaceutów klinicznych w warunkach szpitalnych [50, 55], a na oddziale intensywnej terapii [56] pozwoliły na zdjęcie etykiety nadwrażliwości u 88% przebadanych pacjentów. Były także przeprowadzane u pacjentów onkologicznych i przyczyniły się do wzrostu częstości stosowania BL w tej grupie chorych [57]. Jednakże zastosowanie wyłącznie testów skórnych, jako metody deetykietyzacji ograniczone jest przez proces zanikania sIgE w surowicy, z drugiej strony poprzez możliwość występowania wyników fałszywie dodatnich.

#### Doustna próba z lekiem

Bezpośrednia, doustna próba z  $\beta$ L jest kolejną metodą wykorzystywaną przy deetykietyzacji. Jej niewątpliwą zaletą jest prostota wykonania (bez konieczności zapewnienia odczynników do testów skórnych), niski koszt, oraz krótki czas do uzyskania ostatecznego wyniku. Poważne zastrzeżenia budzi bezpieczeństwo, stąd wykonuje się ją u pacjentów, u których ryzyko oceniono jako niskie. Obecne zalecenia dopuszczają możliwość wykonania jej u dzieci z łagodnymi objawami MPE oraz u dorosłych i dzieci ze złuszczącą osutką dłoni (*palmar exfoliative exanthema*) [4]. Bezpośrednie próby były przedmiotem badań wśród dzieci [58, 59, 60] oraz dorosłych [59, 60, 61, 62] z historią reakcji natychmiastowych [58, 59, 60] oraz opóźnionych [58, 59, 60, 63]. W 2019 roku randomizowane badanie porównujące skuteczność diagnostyki nadwrażliwości na BL za pomocą próby bez pośredniej oraz pośredniej wykazało porównywalną skuteczność oraz brak poważnych reakcji podczas stosowania obu metod [59].

Proponowane programy deetykietyzacji zalecają wykonanie pełnej diagnostyki obejmującej próbę doustną poprzedzoną testami skórnymi (pośrednia próba z antybio-

kami beta-laktamowymi). Niewątpliwą zaletą tej strategii jest jej duża czułość oraz bezpieczeństwo, natomiast wadą skomplikowana procedura angażująca odpowiednio przeszkolony personel oraz wymagająca dostępu do odpowiednich odczynników. Testy skórne w połączeniu z jednoczyniową próbą prowokacyjną były wykonywane na oddziale chorób zakaźnych [64], SORze [65], a także jako programy obejmujące cały szpital [66], przez farmaceutów monitorujących bazy danych i wybierających pacjentów przyjmujących aztreonam [67], przeprowadzane przy współpracy zespołów składających się z farmaceutów klinicznych oraz lekarzy [51].

### Pozytywne efekty deetykietyzacji nadwrażliwości na $\beta$ L

W przeprowadzonej w 2017 analizie dostępnego piśmiennictwa objęto 22 badania (łącznie 1391 pacjentów), dotyczące pozytywnych efektów przeprowadzania diagnostyki u pacjentów z etykietą nadwrażliwości na  $\beta$ L (Tab. V.). W większości badań (20) wykazano zmianę przepisywanych antybiotyków, w tym w 5 spadek użycia antybiotyków alternatywnych: wankomycyny oraz fluorochinolonów. W 4 badaniach dowiedziono zmniejszenia kosztów

leczenia pacjentów [8]. U pacjentów, u których po diagnostyce zdjęto etykietę nadwrażliwości na  $\beta$ L zaobserwowano niższe użycie służby zdrowia (rzadsze wizyty na SORze oraz w poradniach specjalistycznych, krótsze hospitalizacje), rzadziej stosowali antybiotyki alternatywne: makrolidy oraz klindamycynę, a częściej  $\beta$ L [68]. W badaniu przeprowadzonym na oddziale chorób zakaźnych, diagnostyka zakończona deetykietyzacją pacjentów z nadwrażliwością na  $\beta$ L umożliwiła realne oszczędności związane z antybiotykoterapią [66].

### Podsumowanie

Przedstawione powyżej argumenty świadczą w jaki sposób „niewinna” diagnoza nadwrażliwości na  $\beta$ L, niezwyfikowana oraz stawiana często pochopnie, staje się istotnym problemem dotyczącym nie tylko pacjenta, ale też system opieki zdrowotnej. Wydaje się, że sytuację może poprawić zwiększenie świadomości wśród lekarzy innych specjalności oraz pracowników medycznych z innych grup na temat rozpoznania oraz diagnostyki alergii na  $\beta$ L. Do alergologów należy zwracanie większej uwagi na problem niepotrzebnych rozpoznań nadwrażliwości na  $\beta$ L oraz wdrażanie u pacjentów deetykietyzacji.

### Piśmiennictwo

- Castells M., Khan D. A., Phillips E. J. Penicillin Allergy. *N Engl J Med* 2019; 381: 2338-2351.
- Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT i wsp. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy* 2020; 75 (2): 273-288.
- Torres MJ, Celik GE, Whitaker P i wsp. EAACI drug allergy interest group survey on how European allergy specialists deal with  $\beta$ -lactam allergy. *Allergy* 2019; 74 (6): 1052-1062.
- Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A i wsp. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy* 2020 75(6):1300-1315.
- Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, i wsp.. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy* 2016; 71: 1305-1313.
- Saxon A, Beall GN, Rohr AS i wsp. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987; 107: 204-215.
- Blumenthal KG, Shenoy ES, Varughese CA i wsp. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting penicillin or cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115: 294-300.
- Sacco KA, Bates A, Brigham TJ i wsp. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72 (9): 1288-1296.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K i wsp. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-437.
- Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001; 137: 765-770.
- Stern RS. Clinical practice. Exanthematous drug eruptions. *N Engl J Med* 2012; 366: 2492-2501.
- Roujeau JC, Haddad C, Paulmann M i wsp. Management of nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 34: 473-487.
- Hierro Santurino B, Mateos Conde J, Cabero Morán MT i wsp. A Predictive Model for the Diagnosis of Allergic Drug Reactions According to the Medical History. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4: 292-300.
- Soria A, Autegarden E, Amsler E i wsp. A clinical decision-making algorithm for penicillin allergy. *Ann Med* 2017; 49: 710-717.
- Chiriack AM, Wang Y, Schrijvers R i wsp. Designing Predictive Models for Beta-Lactam Allergy Using the Drug Allergy and Hypersensitivity Database. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 139-148.
- 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: 790-796.
- Blumenthal KG, Ryan EE, LiY i wsp. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis* 2018; 66 (3): 329-336.
- Shah NS, Ridgway JP, Pettit N i wsp. Documenting penicillin allergy: the impact of inconsistency. *PLoS One* 2016; 11 (3): e0150514.
- Brockow K, Romano A, Blanca M i wsp. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.
- Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D i wsp. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321-328.
- Barbaud A, Collet E, Milpied B i wsp. A multicenter study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013; 168: 555-562.
- Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 442-448.
- Romano A, Blanca M, Torres MJ i wsp. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59: 1153-1160.
- Blanca M, Romano A, Torres MJ i wsp. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64: 183-193.
- Mayorga C, Celik G, Rouzaire P i wsp. on behalf of In vitro tests for Drug Allergy Task Force of EAACI Drug Interest Group. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016; 71: 1103-1134.
- Ebo DG, Leysen J, Mayorga C i wsp. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy* 2011; 66: 1275-1286.
- Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004; 59: 809-820.
- Aberer W, Bircher A, Romano A i wsp. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* 2003; 58: 854-863.



29. Chiriac AM, Rerkpattanapipat T, Bousquet PJ i wsp. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. *Allergy*. 2017; 72: 552-561.
30. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF i wsp. Cross-Reactivity among Beta- Lactams. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16: 24.
31. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in  $\beta$ -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 72-81.
32. Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M i wsp. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med*. 2004; 141 (1): 16-22.
33. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL i wsp. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136 (3): 685-691.
34. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM i wsp. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2007; 146: 266-269.
35. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM i wsp. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med* 2006; 354: 2835-2837.
36. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B i wsp. Tolerability of meropenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Allergy* 2008; 63: 237-240.
37. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL i wsp. Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138: 179-186.
38. Blumenthal KG, Shenoy ES, Varughese CA i wsp. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting penicillin or cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 115 (4): 294-300.
39. Maguire M, Hayes BD, Fuh L i wsp. Beta-lactam antibiotic test doses in the emergency department. *World Allergy Organ J* 2020; 13 (1): 100093.
40. Castells M., Khan D. A., Phillips E. J. Penicillin Allergy. *N Engl J Med* 2019; 381: 2338-2351.
41. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J i wsp. Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2016; 63 (7): 904-910.
42. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y i wsp. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clin Infect Dis* 2018; 66 (3): 329-336.
43. Desai SH, Kaplan MS, Chen Q i wsp. Morbidity in Pregnant Women Associated with Unverified Penicillin Allergies, Antibiotic Use, and Group B Streptococcus Infections. *Perm J* 2017; 21: 16-080.
44. Furness A, Kalicinsky C, Rosenfield L i wsp. Penicillin Skin Testing, Challenge, and Desensitization in Pregnancy: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can* 2020; 42 (10): 1254-1261.
45. Lucas M, Arnold A, Sommerfield A i wsp. Antibiotic Allergy Labels in Children Are Associated with Adverse Clinical Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (3): 975-982.
46. Trubiano JA, Leung VK, Chu MY i wsp. The impact of antimicrobial allergy labels on antimicrobial usage in cancer patients. *Antimicrob Resist Infect Control* 2015; 4: 23.
47. Li M, Krishna MT, Razaq S i wsp. A real-time prospective evaluation of clinical pharmaco-economic impact of diagnostic label of 'penicillin allergy' in a UK teaching hospital. *J Clin Pathol* 2014; 67 (12): 1088-1092.
48. Picard M, Bégin P, Bouchard H i wsp. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1 (3): 252-257.
49. Vyles D, Chiu A, Simpson P i wsp. Parent-Reported Penicillin Allergy Symptoms in the Pediatric Emergency Department. *Acad Pediatr* 2017; 17 (3): 251-255.
50. Englert E, Weeks A. Pharmacist-driven penicillin skin testing service for adults prescribed nonpreferred antibiotics in a community hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2019; 76 (24): 2060-2069.
51. Chen JR, Tarver SA, Alvarez KS i wsp. A Proactive Approach to Penicillin Allergy Testing in Hospitalized Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5 (3): 686-693.
52. Trubiano JA, Cairns KA, Evans JA i wsp. The prevalence and impact of antimicrobial allergies and adverse drug reactions at an Australian tertiary centre. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 572.
53. Devchand M, Kirkpatrick CMJ, Stevenson W i wsp. Evaluation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labelling ward round: a novel antimicrobial stewardship intervention. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74 (6): 1725-1730.
54. Devchand M, Urbancic KF, Khumra S i wsp. Pathways to improved antibiotic allergy and antimicrobial stewardship practice: The validation of a beta-lactam antibiotic allergy assessment tool. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (3): 1063-1065.
55. Ramsey A, Staicu ML. Use of a Penicillin Allergy Screening Algorithm and Penicillin Skin Testing for Transitioning Hospitalized Patients to First-Line Antibiotic Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (4): 1349-1355.
56. Arroliga ME, Vazquez-Sandoval A, Dvoracek J i wsp. Penicillin skin testing is a safe method to guide  $\beta$ -lactam administration in the intensive care unit. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116 (1): 86-87.
57. Taremi M, Artau A, Foolad F i wsp. Safety, Efficacy, and Clinical Impact of Penicillin Skin Testing in Immunocompromised Cancer Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (7): 2185-2191.
58. Mill C, Primeau MN, Medoff E i wsp. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. *JAMA Pediatr* 2016; 170 (6): e160033.
59. Mustafa SS, Conn K, Ramsey A. Comparing Direct Challenge to Penicillin Skin Testing for the Outpatient Evaluation of Penicillin Allergy: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (7): 2163-2170.
60. Iammatteo M, Alvarez Arango S, Ferastraoaru D i wsp. Safety and Outcomes of Oral Graded Challenges to Amoxicillin without Prior Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (1): 236-243.
61. Kuruvilla M, Shih J, Patel K i wsp. Direct oral amoxicillin challenge without preliminary skin testing in adult patients with allergy and at low risk with reported penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc* 2019; 40 (1): 57-61.
62. Tucker MH, Lomas CM, Ramchandrar N i wsp. Amoxicillin challenge without penicillin skin testing in evaluation of penicillin allergy in a cohort of Marine recruits. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5 (3): 813-815.
63. Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafir K i wsp. Oral Challenge without Skin Testing Safely Excludes Clinically Significant Delayed-Onset Penicillin Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5 (3): 669-675.
64. Heil EL, Bork JT, Schmalzle SA i wsp. Implementation of an Infectious Disease Fellow-Managed Penicillin Allergy Skin Testing Service. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3 (3): 155.
65. Marwood J, Aguirrebarrena G, Kerr S i wsp. De-labelling self-reported penicillin allergy within the emergency department through the use of skin tests and oral drug provocation testing. *Emerg Med Australas* 2017; 29 (5): 509-515.
66. King EA, Challa S, Curtin P i wsp. Penicillin skin testing in hospitalized patients with  $\beta$ -lactam allergies: Effect on antibiotic selection and cost. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117 (1): 67-71.
67. Chen JR, Tarver SA, Alvarez KS i wsp. Improving Aztreonam Stewardship and Cost Through a Penicillin Allergy Testing Clinical Guideline. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5 (6): 106.
68. Macy E, Shu YH. The Effect of Penicillin Allergy Testing on Future Health Care Utilization: A Matched Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5 (3): 705-710.
69. R. Mirakian, S. C. Leech, M. T. Krishna i wsp. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2015; 45 (2): 300-327.