

Přeloženo:

Jitka Poláková

Czech Society of Allergology and Clinical Immunology

Sazba:

Chiara Tontini

Italian Association of Territorial and Hospital Allergists and Immunologists (AAIITO)

**PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK**

Position Paper

Diagnostika a management léky indukované anafylaxe u dětí: EAACI position paper

Marina Atanaskovic-Markovic¹ | **Eva Gomes²** | **Josefina Rodrigues Cernadas³** |
George du Toit^{4,5,6} | **Mona Kidon^{7,8}** | **Semanur Kuyucu⁹** | **Francesca Mori¹⁰** |
Claude Ponvert^{11,12} | **Ingrid Terreehorst¹³** | **Jean-Christoph Caubet¹⁴**

¹University Children's Hospital, Faculty of Medicine University of Belgrade, Belgrade, Serbia

²Allergy and Clinical Immunology Service, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal

³Department of Allergy and Clinical Immunology, Head of Drug Allergy Clinic - Centro Hospitalar Universitário, Hospital S.João, Porto, Portugal

⁴Paediatric Allergy Group, Department of Women and Children's Health, School of Life Course Sciences, King's College London, London, UK

⁵Peter Gorer Department of Immunobiology, School of Immunology & Microbial Sciences, King's College London, London, UK

⁶Children's Allergy Service, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

⁷Angioedema and Allergy Unit, Pediatric Allergy Clinic, Safra Children's Hospital and the Clinical Immunology, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

⁸Faculty of Pediatric Medicine, Sackler Medical School, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

⁹Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Mersin University, Mersin, Turkey

¹⁰Allergy Unit, Department of Pediatric Medicine, Anna Meyer Children's University Hospital, Florence, Italy

¹¹Pulmonology and Allergy Unit, Department of Paediatrics, Hôpital des Enfants Malades, Paris, France

¹²Faculty of Medicine, Paris Descartes University, Paris, France

¹³Department of ENT, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

¹⁴Pediatric Allergy Unit, Department of Child and Adolescent, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

Korespondence

Jean-Christoph Caubet, Pediatric Allergy Unit, Department of Child and Adolescent, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland.

Email: Jean-Christoph.Caubet@hcuge.ch

Editace: Philippe Eigenmann

Abstract

Lékové hypersenzitivní reakce (DHR) představují hlavní a běžný zdravotní problém zejména u dětí. Jednou z nejzávažnějších manifestací DHR je anafylaxe, která může být i život ohrožující. V posledních desetiletích bylo anafylaxi věnováno hodně pozornosti a nedávno byla publikována mezinárodní konsenzuální doporučení. Zatímco léky indukovaná anafylaxe je běžnější v dospělosti, méně se ví o roli léků u anafylaxe v pediatrii. Nejčastějšími vyvolavateli jsou betalaktamová antibiotika a nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) pravděpodobně proto, že jsou často předepisovány. Diagnostika spočívá v rozpoznání symptomů a je založena na kompletním alergologickém vyšetření, zejména kožních testech a/nebo specifickém IgE. Nicméně skutečná diagnostická hodnota těchto vyšetření u bezprostředních reakcí u dětí zůstává nedostatečně definována pro značné množství léků. Obecně jsou popisovány lékové provokační testy k potvrzení nebo vyloučení bezprostřední lékové hypersenzitivity. Ačkoli pravidlem je vyhnout se inkriminovanému léku (a příbuzným lékům), u vybrané části pacientů je užitečná rychlá desenzibilizace.

Je zapotřebí velkých multicentrických studií ke zhodnocení reálné diagnostické hodnoty nyní dostupných kožních testů. Kromě toho je také třeba v budoucnu vyvinout nové diagnostické testy ke zlepšení řešení těchto dětí.

KLÍČOVÁ SLOVA

anafylaxe, děti, klinické aspekty, léková alergie, lékové reakce, léčba, pediatrie

1 | ÚVOD

Anafylaxe je náhle vzniklá život ohrožující systémová hypersenzitivní reakce, která je považována za nejzávažnější manifestaci alergie.^{1,2} Anafylaxe byla v posledních letech právem v centru pozornosti a nedávno bylo publikováno mezinárodní konsenzuální doporučení.³ Nejčastějšími příčinami anafylaxe jsou potravinové alergie, lékové alergie a alergie na hmyzí jed.³ Byly zaznamenány rozdíly týkající se spouštěčů a frekvence klinických projevů mezi dospělými a dětmi. V dětství je nejčastějším spouštěčem potravinová alergie, jak bylo potvrzeno nedávnou studií odkazující se na 1970 pediatrických případů anafylaxe. V této studii byly léky příčinou pouze 5% případů anafylaxe.⁴ Zatímco anafylaxe vyvolaná léky je běžnější v dospělosti, méně je známo o roli léků v anafylaxi u pediatrii. Tento článek si klade za cíl přezkoumat publikované údaje o léky indukované anafylaxi u dětí se zaměřením na epidemiologické aspekty, inkriminované léky, klinické projevy a management.

2 | EPIDEMIOLOGIE

Hlavním úskalím údajů o prevalenci a incidenci léky indukované anafylaxe je použití různých definic, které ztěžuje srovnání jednotlivých studií. Je zde také velká variabilita výsledných výstupů anafylaxe zahrnující návštěvu pohotovosti, hospitalizaci, specifické databáze či preskripci autoinjektoru.⁵⁻⁷

Navíc přesná diagnóza anafylaxe u dětí může být náročnější. Částečně pro neschopnost dětí přesně popsat svoje symptomy, dále až u 40% léky indukovaných případů je málo kožních symptomů, ve většině případů není stanovena tryptáza a obtížně se hodnotí i krevní tlak u malých dětí.⁸⁻¹² Nedávná práce o anafylaxi u dětí ukázala, že téměř 50% anafylaxi na pohotovosti unikne správné diagnóze.¹³ Proto jsou čísla o incidenci anafylaxe v pediatrické populaci široce variabilní od 10.5 do 70 epizod na 100 000 obyvatel za rok.^{14,15} Většina studií udává, že četnost anafylaxe stoupá v posledních desetiletích ve všech věkových skupinách, se zvyšujícím se rizikem horších výsledků u teenagerů/ mladých dospělých, u pacientů s komorbiditami jako jsou astma a jsou závažnější léky indukované reakce.^{5,16-19} Nedávná retrospektivní studie z USA věnující se návštěvám pohotovosti z důvodu anafylaxe (2005-2014)

Klíčová zpráva

Lékové hypersenzitivní reakce (DHR) představují hlavní a běžný zdravotní problém zejména u dětí. Jedním z nejzávažnějších projevů DHR je anafylaxe, která může být spojena s život ohrožujícím rizikem. V posledních desetiletích bylo anafylaxi věnováno hodně pozornosti a nedávno byla publikována mezinárodní konsenzuální doporučení. Tento článek si klade za cíl přezkoumat publikované údaje o léky indukované anafylaxi u dětí se zaměřením na epidemiologické aspekty, inkriminované léky, klinické projevy a management.

udává zvyšující se počet případů ve všech věkových skupinách s největším vzestupem u dětí ve věku 5-17 let (196% nárůst). Počet s jídlem asociovaných anafylaxi vzrostl na 124% a počet s léky souvisejících anafylaxi vzrostl na 212%.¹⁸

Bifázické alergické reakce vyskytující se po počátečním zotavení byly hlášeny až u 15% dětí s anafylaxi^{4,20,21} a počty mohou být vyšší u léky indukovaných reakcí.²³

Údaje o fatální anafylaxi jsou obecně vzácnější. V australské studii zabývající se dětmi i dospělými byly příčinami fatální anafylaxe léky, nebo "pravděpodobně" léky, v 58% případů.²⁴ Kromě toho byl v USA zaznamenán signifikantní vzestup fatálních léky indukovaných anafylaxi ve věku nad 12 let z 0.27 na milion v letech 1999-2001 na 0.51 na milion v 2008-2010 a léky byly nejčastější příčinou úmrtí na anafylaxi u dětí i dospělých.²⁵

Retrospektivní studie anafylaxe odkazující na 108 pediatrických případů hospitalizovaných na dětských odděleních odhalila 2% úmrtnost. V této studii bylo 25% případů anafylaxe spojených s léky, ale žádný případ způsobený léky neskončil fatálně.²¹ Kardiovaskulární symptomy a šok jsou častější u dospělých ve srovnání s dětmi a/nebo adolescenty.²⁶ Nicméně některá data ukazují, že kardiovaskulární kompromitace může být častější u dětí s léky indukovanou anafylaxi ve srovnání s anafylaxi asociovanou s jídlem nebo hmyzím bodnutím.^{11,23,27}

Data získaná z Evropského registru anafylaxe v roce 2016 o 1970 dětech s anafylaxi ukazují, že pouze 101 případů (5%)

bylo indukováno léky.⁴ Nicméně jiné zprávy ukazují rozdílnou perspektivu, a to stoupající důležitost léky indukované anafylaxe v pediatrické populaci v souvislosti s věkem.

V multicentrické turecké studii s 224 případy (137 dětí) pediatrické anafylaxe byly léky zapojeny do 47 epizod (21.0%). Při srovnání výsledků dle věkových skupin a etiologie byla četnost jídlem indukované anafylaxe signifikantně vyšší ve skupinách 0-2 a 3-6 let (OR: 25.6 a OR: 5.7), zatímco anafylaxe na hmyzí jed byla vyšší u věkové skupiny 7-11 let (OR: 3.6) a léky indukovaná anafylaxe byla vyšší u 7-11letých a >12letých (OR: 2.6 a OR: 2.9).²⁸

Brazílská studie uvádějící 191 pediatrických pacientů s předchozí anafylaxí také ukázala zvyšující se důležitost léky vyvolaných případů jdoucí paralelně s věkem a odhalila, že léky jsou největším kauzálním agens ve věku nad 12 let, kde jsou zodpovědné za 44% anafylaxí.²⁹

V jiné turecké studii pediatrické anafylaxe u dětí zahrnující 96 pacientů z pediatrické kliniky alergologie v centru terciární péče 27% těchto případů bylo připisováno lékům³⁰ a v další zprávě o 34 případech těžké anafylaxe u dětí vyšetřených na pediatrickém alergologickém oddělení bylo 61.8% případů způsobených léky.¹⁹

Thajská studie anafylaxe u dětí podala zprávu o 172 epizodách, kde léky byly zapleteny do 33% případů²³ a stejné procento bylo zjištěno v sérii případů ze Singapuru.²⁷

Dvě portugalské studie pediatrické anafylaxe hlásily léky jako kauzální agens v 8%³¹ a 11%³² případů.

Systematický přehled z roku 2017 o prevalenci lékové alergie na základě vlastního hlášení (poolovaný vzorek 126 306 účastníků) ukázal, že anafylaktické a systémové reakce byly hlášeny 10.8% účastníků uvádějících lékovou alergii. Ve studiích specificky hodnotících anafylaxi byla frekvence 7.6% u dětí a 9.3% u dospělých účastníků.³³

3 | VYVOLÁVAJÍCÍ LÉKY

Většina údajů o anafylaxi u dětí se zabývá anafylaxí obecně a nezaměřuje se pouze na léky indukovanou anafylaxi, čímž ztěžuje hodnocení skutečného významu léků jako kauzálních agens.

Užití jakéhokoli léku v jakékoli dávce může potenciálně způsobit anafylaxi. Avšak u dětí to nejčastěji bývají NSAID a antibiotika.²⁶ Vyšší prevalence alergických reakcí u těchto léků ve srovnání s jinými je pravděpodobně spojena s vysokou a globální preskripcí těchto skupin léků dětem.

Antibiotika, zejména beta-laktamy, byly identifikovány jako hlavní příčina léky indukované anafylaxe u dětí v několika studiích.^{11,34} Pokud jde o non-beta-laktamová antibiotika bylo u dětí doposud hlášeno jen několik málo případů anafylaxe na makrolidy. Anafylaxe vyvolaná azitromycinem byla potvrzena kožními testy u 3 dětí.³⁵

NSAID jsou na druhém místě nejčastějších spouštěčů léky vyvolané anafylaxe v pediatrii. Kupodivu NSAID hypersenzitivita se umístila v několika epidemiologických studiích na prvním místě.^{26,29,31,36}

Ensina a kol.³⁷ uvádí jako hlavní příčinu NSAID způsobené anafylaxe dipyrony (metamizol), následované ibuprofenem (75%) a acetaminofenem (50%). Faria a kol.³⁸ udávají ibuprofen jako hlavní příčinu anafylaxe následovaný ASA a paracetamolem.

V Singapuru na pediatrické pohotovosti zaznamenali 485 pediatrických případů anafylaxe (2007-2014), po analýze se ukázalo, že ibuprofenem způsobená anafylaxe byla nejčastější mezi léky indukovanými případy (39 pacientů, 47.6%).³⁹

Obecně se zdá, že preferenčně Cox-1 inhibitory hrají hlavní roli u NSAID indukované anafylaxe.

Nedávná studie z Portugalska na léky indukovanou anafylaxi poukázala na 87 případech na možnost hypersenzitivity na vakcíny u dětí.⁴⁰ Nicméně reálná okamžitá reakce přecitlivělosti na očkovací látky zůstává vzácná s četností od 1 na 50 000 do 1 na 1 000 000 dávek.^{41,42}

Pokud vezmeme v úvahu anafylaxi ve specifických situacích, jako je třeba anestezie, úloha léků převažuje. V této konkrétní situaci francouzská pediatrická studie odkazující na 12leté sledování stanovila frekvenci IgE-mediované anafylaxe na jednu na 2100 anestézií, neuromuskulární blokátory (NMBA) a latex byly zodpovědné za většinu reakcí, následované antibiotiky a NSAID. Vysoká incidence byla částečně vysvětlena bias v populaci, která zahrnovala velké množství dětí s kongenitálními malformacemi vyžadujícími opakované operační intervence.⁴³

V novější studii byla celková incidence perianestetické anafylaktické reakce stanovena na 1:7741 procedur a incidence s NMBA spojených reakcí na 1:81 275 procedur.⁴⁴ V této studii byl nejčastějším vyvolávajícím agens latex, a ne léky, jak potvrzují i jiné studie perioperační anafylaxe u dětí.⁴⁵

4 | RIZIKOVÉ FAKTORY

Největšími rizikovými faktory anafylaktické reakce obecně u dětí i dospělých jsou anamnéza předchozí anafylaxe, astma bronchiale, atopie a atopická onemocnění.^{22,46,47}

Nicméně role atopie jako rizikového faktoru anafylaxe v pediatrii se může lišit v závislosti na vyvolávajícím agens. V retrospektivní multicentrické studii zahrnující 224 epizod anafylaxe u dětí byly analyzovány rizikové faktory v souvislosti s etiologickým agens. Počet atopických onemocnění byl signifikantně vyšší u dětí s anafylaxí asociovanou s jídlem (OR: 3.9, 95% CI: 1.6-9.7) a signifikantně nižší u dětí s anafylaktickou reakcí na hmyzí jed (OR: 0.2, 95% CI: 0.09-0.5). V této studii astma, atopie nebo atopická onemocnění nebyly identifikovány jako signifikantní rizikový faktor anafylaxe asociované s léky a medikací.²⁸ Také ve studii se 485 anafylaktickými reakcemi u pediatrických pacientů nebyla prokázána signifikantní asociace mezi závažnou anafylaxí a typem triggeru nebo anamnézou atopie

TABULKA 1 Klinická kritéria pro diagnostiku anafylaxe

Anafylaxe je velmi pravděpodobná, pokud je přítomno 1 z následujících tří kritérií následně po podání alergenu-léku:
1. Akutní začátek onemocnění (minuty až po několik hodin) s ovlivněním kůže, sliznic nebo obojího (např. generalizovaná kopřivka, pruritus nebo zarudnutí, otoklé rty-jazyk-uvula) a alespoň jedno z následujících: a. Respirační obtíže (např. dyspnoe, sípání, bronchospasmus, stridor, omezení PEF, hypoxémie) b. Snížený TK nebo asociované symptomy dysfunkce cílových orgánů (např. hypotonie [kolaps], synkopa, inkontinence)
2. Dva nebo více z následujících, pokud se vyskytly rychle po expozici pravděpodobnému alergenu pro daného pacienta (minuty až po několik hodin): a. Ovlivnění kůže, sliznic (např. generalizovaná kopřivka, svědění- zarudnutí, otoklé rty-jazyk-uvula) b. Respirační obtíže (např. dyspnoe, sípání, bronchospasmus, stridor, omezení PEF, hypoxémie) c. Snížený TK nebo asociované symptomy dysfunkce cílových orgánů (např. hypotonie [kolaps], synkopa, inkontinence) d. Perzistující GI symptomy (např. bolestivé břišní křeče, zvracení)
3. Pokles TK po expozici známému alergenu pro daného pacienta (minuty až po několik hodin): a. Kojenci a děti: nízký systolický TK (věkově specifické) nebo >30% pokles systolického TK ^a

TK, krevní tlak; GI, gastrointestinální; PEF, peak expiratory flow.

^aNízký systolický tlak u dětí je věkově specifický: <70 mm Hg pro věk 1 měsíc-1 rok; <70 mm Hg + [2 × věk] pro věk 1-10 let; <90 mm Hg pro věk 11-17 let.

a jediný nezávislý prediktor závažné anafylaxe byla anamnéza předchozí lékové alergie.³⁹

Další zpráva o 264 případech léky indukované anafylaxe zahrnující 49 dětí dokonce prokázala, že závažné reakce byly méně četné, pokud bylo přítomno astma (38.6% vs 61.4%) nebo atopie (43% vs 59%).²⁶

Role atopie v případě perioperační anafylaxe nebyla prokázána ani u dospělých ani u dětí.⁴⁵

Pokud jde o rizikový faktor předchozí reakce je důležité zdůraznit, že až 65% dětí s anafylaxí nehlásí žádné předchozí reakce.^{21,48}

Pokud jde o demografii, anafylaxe ze všech příčin stejně jako léky indukovaná anafylaxe je častější u chlapců v pediatrické populaci, což se liší od dospělé populace.^{4,21,40,49} Dokonce ani obvyklá častější predominance žen u perioperační anafylaxe není pozorována u pediatrických pacientů.⁴⁵

Mastocytóza je dalším známým rizikovým faktorem anafylaxe u dospělých, stejně tak jako u dětí. Ve studii o anafylaxi u pacientů s mastocytózou byla vyšší kumulativní incidence anafylaxe u dopělých pacientů s mastocytózou (49%) než u dětí s mastocytózou (9%). Do studie však byly zavzaty pouze děti se závažnějším stupněm onemocnění, extenzivním postižením kůže a/nebo vysokou hladinou tryptázy. V této sérii 1 dítě ze 46 případů dětské mastocytózy mělo anafylaxi po podání očkování. Bylo doporučeno, aby děti se závažnou formou onemocnění a/nebo po předchozí prodělané anafylaxi byly vybaveny záchrannou medikací.⁵⁰

Dle nedávné španělské studie se zdá, že frekvence perioperační anafylaxe je vyšší u dětí s mastocytózou ve srovnání s běžnou populací.⁵¹ Přesto práce srovnávající hladinu bazální tryptázy v séru u dětí s různě závažnými lékovými hypersenzitivními reakcemi ve srovnání s korelovanými kontrolami dle věku a pohlaví bez anamnézy DHR ukázala, že hladiny u pacientů s přecitlivělostí na léky s anafylaxi a bez ní a u kontrolní skupiny byly podobné.⁵² Protože údaje o důležitosti různých rizikových faktorů v případě anafylaxe vyvolané léky u dětí jsou nekonzistentní a někdy protichůdné, je tu prostor, který potřebuje v budoucnu další výzkum.

5 | DIAGNOSTIKA

5.1 | Odlišení anafylaxe od jiných akutních léky indukovaných nežádoucích reakcí

Diagnóza léky indukované anafylaxe je založena primárně na klinických symptomech, u mnoha případů, např. perianestetické reakce, jsou zásadní klinické záznamy a detailní popis akutní epizody. Je důležité odlišit anafylaktickou reakci od jiných klinických manifestací, které se přihodí koincidence s podáním léku, jako např. vazovagální reflex, nebo okulorespirační syndrom (ORS), který byl popsán po podání protichřipkové vakcíny a je charakterizován bilaterální konjunktivitidou, otokem obličeje a symptomy horních cest dýchacích.⁵³

Diagnóza anafylaxe je velmi pravděpodobná, pokud je přítomno jakékoli jedno kritérium uvedené v Tabulce 1.^{1,54,55}

Většina léky indukovaných anafylaxí zahrnuje kožní symptomy, nicméně jejich absence by neměla vylučovat anafylaxi, viz systém kritérií. Laboratorní testy obecně nejsou přínosné pro akutní diagnostiku anafylaxe, ačkoli sérový histamin a tryptáza mohou být nápomocny. Hladina histaminu v séru rychle stoupá s nástupem symptomů, ale nezůstává zvýšená déle než 30-60 minut.

Má se za to, že sérová tryptáza je častěji zvýšena u léky indukovaných anafylaxi na rozdíl od anafylaxi vyvolaných potravinami. Může se jednat o specifický účinek alergenu, stejně tak to může souviset s dávkou a cestou podání u mnoha anafylaktických reakcí vyvolaných léky, ke kterým dochází po intravenózním podání. Hladina tryptázy v séru vrcholí 60-90 minut po začátku příznaků a zůstává zvýšená až 5 hodin. β -tryptáza je uvolněna degranulací žírných buněk, zatímco α -tryptáza je konstitutivně sekretována žírnými buňkami. Poměr celkové tryptázy ku β -tryptáze může pomoci odlišit systémovou mastocytózu od anafylaxe. Poměr ≤ 10 značí anafylaxi, zatímco poměr ≥ 20 je v souladu s diagnózou systémové mastocytózy.⁵⁹

5.2 | Potvrzení nebo identifikace spouštěcího léku

Ke zjištění vyvolávajícího léky by měly být 4 až 6 týdnů po zotavení, podle ENDA (European Network on Drug Allergy) EAACI guidelineů, provedeny in vitro testy (specifické IgE

nebo test aktivace bazofilů) a/nebo in vivo test.^{60,61} Avšak u dětí nejsou tyto diagnostické metodologie podloženy kvalitní evidencí. Dosavadní guidelines doporučují použití kožních testů u některých léků.^{60,61} Obecně intradermální testy s léky jsou málo standardizovány, jsou náročné na logistiku a jsou relativně bolestivou procedurou, a proto jsou prováděny méně často u malých dětí a u dětí všeobecně ve srovnání se staršími věkovými skupinami.⁶² Existují guidelines, které podrobně popisují doporučené koncentrace pro kožní testy s různými léky.⁶² Ačkoli dostupná validovaná reagentia pro kožní testy jsou omezená (např. peniciliny a NMBA), jiné léky mohou být testovány rovnou za použití nedráždivých koncentrací daného léčiva. U většiny léčiv však kožní testy v tomto bodě postrádají prediktivní schopnost měnit klinická rozhodnutí. Obecně se doporučuje počáteční testování s vyšším ředěním a pomalá titrace na obvyklou testovací koncentraci.⁶³ Většina údajů v současných doporučeních vychází ze studií pro dospělé a data specifická pro dětskou populaci jsou omezená.^{64,65} Již však byly zdůrazněny rozdíly mezi dětmi a dospělými. Bylo například zjištěno, že míra systémových reakcí během kožních testů s beta-laktamy je nižší u dětí než u dospělých, a několik referenčních center použilo přímo plnou dávku pro kožní testaci.⁶⁶ Další studie jsou nutné ke zhodnocení reálné diagnostické hodnoty těchto testů a k optimalizaci protokolů u pediatrické populace. Stejně tak validace použití dostupných specifických IgE pro léky je mizivá.⁶⁷

V naprosté většině případů k potvrzení nebo vyloučení okamžité hypersenzitivity na léky by měl být proveden lékový provokační test (DPT). Lékové provokační testy jsou primárně určeny pacientům, u nichž je klinické podezření na lékovou alergii malé. U dítěte s pravděpodobnou diagnózou anafylaxe vyvolanou léky by lékové provokační testy s vyvolávajícím lékem neměly být prováděny, pokud to klinický stav nezbytně nevyžaduje. Pokud jsou příznaky vysoce sugestivní nebo závažné, mohou se diagnostické výzvy zaměřit na nalezení bezpečných alternativních léků pro budoucí použití. Byly navrženy různé protokoly, ale opět nejsou žádné specifické protokoly určené pro děti.^{60,61,67} Je důležité si uvědomit, že kožní testy a provokace by se měly provádět v bezpečném, dobře vybaveném ambulantním prostředí s vyškoleným personálem; v případě vysokého rizika (předchozí anafylaxe) je nutný přísný dohled v nemocničním zařízení.⁶³

Pokud jde o přecitlivělost na vakcíny, byly nedávno zveřejněny doporučené postupy zahrnující testování s různými složkami vakcíny i samotnými vakcínami.^{68,69}

6 | MANAGEMENT

6.1 | Léčba akutních příhod léky indukované anafylaxe u dětí

Anafylaxe je definována jako závažná život ohrožující alergická reakce. Okamžitost reakce a její život ohrožující riziko vyžaduje bezprostřední léčbu. Léčba anafylaxe vyvolané léky je stejná bez ohledu na mechanismus vyvolání nebo příčinu. V lékařském prostředí je nezbytně

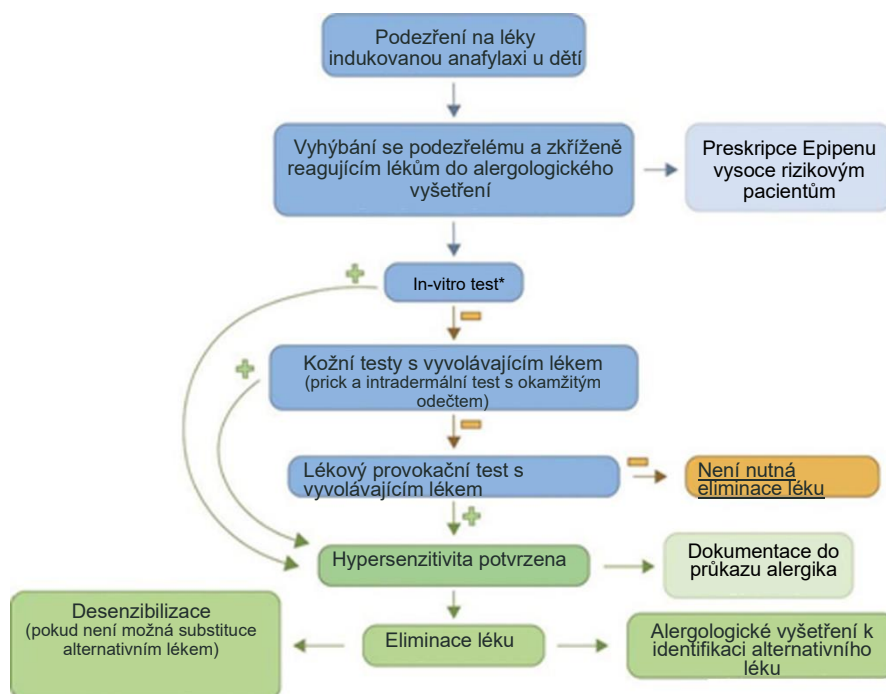
nutné mít k dispozici protokol, včetně vhodného pediatrického dávkování a resuscitačního vybavení, a personál pravidelně podstupující školení v identifikaci a léčbě anafylaxe u pediatrických pacientů. EAACI guidelines pro léčbu anafylaxe byly publikovány v roce 2014 včetně protokolu pro obecnou léčbu během akutní fáze u pacientů s anafylaxií.³ Ve stručnosti by protokol měl zahrnovat následující důležité body³:

- Léčba první linie zahrnuje intramuskulární podání adrenalinu před zahájením dalších intervencí. Aplikujte adrenalin (epinefrin) intramuskulárně do poloviny vnějšího stehna v dávce 0,01 mg/kg až do maxima 0,5 mg ve zdravotnickém prostředí nebo použijte hmotnostně vhodný autoinjektor s adrenalinem v dávce 0,15; 0,3 nebo 0,5 mg v terénu. Dávka může být zopakována po 5-15 minutách. Pokud dojde ke kardiopulmonální zástavě, je třeba okamžitě zahájit kardiopulmonální resuscitaci.
- Intervence druhé linie zahrnuje odstranění spouštěče po vyhodnocení, že se jedná o anafylaxi vyvolanou léky, a neprodleně volat vyškolený dětský resuscitační tým, pokud je k dispozici. Kromě toho by měli být pacienti, u nichž došlo k anafylaktické reakci, správně napolohováni a měl by jim být podáván kyslík vysokým průtokem. U pacientů s kardiiovaskulární nestabilitou by měla být okamžitě zahájena infuzní podpora a k úlevě od příznaků bronchokonstrikce mohou být navíc podány inhalační krátkodobě působící beta-2 agonisté.
- Intervence třetí linie zahrnují hlavně podávání H1 a H2 antihistaminik a glukokortikoidů, u nichž se předpokládá, že brání protražovaným anafylaktickým příznakům nebo bifázické anafylaxi. Je třeba poznamenat, že alespoň teoreticky mohou glukokortikoidy hrát roli při léčbě anafylaxe vyvolané NSAID, kde předpokládaným mechanismem může být uvolňování aktivních eikosanoidů.⁶¹ Tyto léky by však neměly být používány jako léčba v prvním kroku nebo jako monoterapie, protože rychle neodvrátí otok hrtanu, bronchospasmus nebo hypotenzi.^{70,71}

Délka observace může být přizpůsobena individuálně dle klinického průběhu a měla by být dána závažností reakce, reakcí na léčbu, komorbiditami (např. astmatem a kardiiovaskulárními onemocněními) a relativním poločasem domnělého vyvolávajícího léčiva. Doporučuje se sledovat pacienta nejméně 6–8 hodin pro případ respiračního zhoršení a nejméně 12–24 hodin, pokud byla přítomna hypotenze. To usnadní rozpoznání a léčbu bifázických reakcí, které se mohou vyvinout po úplném zotavení se z anafylaxe bez další expozice alergenu u 0% - 15% dětí. Doporučuje se také sledování krevního tlaku, srdeční frekvence a funkce, respiračního stavu a oxygenace v pravidelných častých intervalech nebo pokud lze kontinuální monitorace.

6.2 | Management léky indukované anafylaxe u dětí po zaléčení akutní epizody

Jakmile je akutní reakce vyřešena, musí se pozornost lékařů zaměřit na odhalení podezřelého léku – alergenu a následná vyšetření (Obrázek 1)

OBRÁZEK 1 Algoritmus vyšetření u léky indukované anafylaxe u dětí

*pokud je k dispozici

Je třeba vzít v úvahu specifické aspekty alergie na léky. Děti s podezřením na anafylaxi vyvolanou léky by měly být neprodleně předány specializovanému alergologickému centru, které je schopno diagnostikovat a zvládat přecitlivělost na léčiva v této věkové skupině. Má být provedeno kompletní alergologické vyšetření, jak je popsáno výše, za účelem potvrzení nebo vyloučení diagnózy, ale také k nalezení bezpečných alternativ, pokud je alergie potvrzena.

Jakmile je stanovena diagnóza a vyvolávající lék (nebo skupina léků), nejbezpečnější volbou je úplná eliminace. Ve většině případů není po diagnóze nutné vybavovat pacienty injekčním adrenalinem jako součástí pohotovostní medicíny. Pro podskupinu pacientů s alergií na více léků, u nichž je zvýšené riziko reakce na nepřibuzná léčiva, ale také pro pacienty, u nichž diagnóza nebyla potvrzena úplným alergologickým vyšetřením, může být doporučeno předepsat injekční adrenalin rodičům/pacientům. Jasná komunikace mezi pacientem, rodinou a všemi poskytovateli zdravotní péče je klíčem k bezpečnému řešení nejen toho, kterým lékům se vyhnout, ale také k výběru bezpečných alternativ. Pro děti ve vzdělávacích institucích je vhodný náramek nebo jiné zřetelné označení se zdravotním upozorněním.

Pokud není dostupná terapeutická alternativa (preferenčně z jiné třídy), může být zkušenými zdravotnickými pracovníky proveden pokus o desenzibilizaci vyvolávajícím lékem.

7 | PROTOKOLY DESENZIBILIZACE

Rychlá desenzibilizace je klinicky používána k prevenci výskytu závažných alergických reakcí u senzibilizovaných pacientů, pokud není možná substituce alternativou. Umožňuje dočasnou indukci tolerance, která přetrvává po dobu expozice léku.

Bylo vydáno mnoho protokolů pro rychlou desenzibilizaci pro různé typy tříd léčiv, většina z nich je založena obecně na zdvojnásobování dávek v krátkých několika hodinových intervalech, i když jen málo z nich bylo vyzkoušeno nebo publikováno v pediatrické věkové skupině.^{72,73}

U dětí s pozitivním alergologickým vyšetřením po podezření na anafylaxi na vakcínu může být vakcína stále podávána v odstupňované dávce podle protokolu navrženého Americkou akademií pediatrií.^{68,69}

8 | SLEDOVÁNÍ

Přirozená anamnéza přecitlivělosti na léky je u většiny tříd léků u dětí do značné míry neznámá. Některá IgE mediována alergie na penicilin časem vymizí; byla však dokumentována resenzitizace po expozici.⁷⁴ Exitují neoficiální informace, že u dětí s NSAID exacerbovaným kožním onemocněním (NECD) se hypersenzitivita na NSAID může vyřešit, když urtikárie zmizí.⁷⁵

9 | ZÁVĚR

Anafylaxe vyvolaná léky u dětí zůstává vzácná, ale je spojena s život ohrožujícím rizikem. V důsledku toho má správná identifikace těchto pacientů zásadní význam, a to nejen proto, aby se zabránilo závažným reakcím, ale také ke snížení počtu dětí nesprávně označených jako alergických. Je nutné provést rozsáhlé multicentrické studie, které by vyhodnotily skutečnou diagnostickou hodnotu v současnosti dostupných kožních testů, zejména v případech anafylaxe. Kromě toho je v budoucnu nutné vyvinout nové diagnostické testy, aby se dalo vyhnout lékovým provokacím a aby se zlepšil management těchto dětí.

STŘET ZÁJMŮ

G du Toit je členem Guideline Development Group pro “NICE Drug Allergy: diagnosis and management” guideline. Zbytek autorů není ve střetu zájmů.

ORCID

Marina Atanaskovic-Markovic  <https://orcid.org/0000-0003-1354-6072>

Mona Kidon <https://orcid.org/0000-0001-5199-5827>

Semanur Kuyucu <https://orcid.org/0000-0003-1999-6496>

Claude Ponvert <https://orcid.org/0000-0002-6564-9359>

Jean-Christoph Caubet <https://orcid.org/0000-0001-5006-5724>

ZDROJE

- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69:1008-1025.
- Johansson S, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:832-836.
- Simons F, Arduso L, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014;7:9.
- Grabenherrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1128-1137.e1.
- Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy*. 2011;66:1-14.
- Kemp AS. EpiPen epidemic: suggestions for rational prescribing in childhood food allergy. *J Paediatr Child Health*. 2003;39:372-375.
- Simons FE, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:647-651.
- Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, et al. Anaphylaxis in infancy compared with older children. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34:233-238.
- Rudders SA, Banerji A, Clark S, Camargo Jr CA. Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis. *J Pediatr*. 2011;158:326-328.
- Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1125-1131.
- Xing Y, Zhang H, Sun S, et al. Clinical features and treatment of pediatric patients with drug-induced anaphylaxis: a study based on pharmacovigilance data. *Eur J Pediatr*. 2018;177:145-154.
- Goh SH, Soh JY, Loh W, et al. Cause and clinical presentation of anaphylaxis in Singapore: from infancy to old age. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175:91-98.
- Thomson H, Seith R, Craig S. Downstream consequences of diagnostic error in pediatric anaphylaxis. *BMC Pediatr*. 2018;18:40.
- Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:536-542.
- Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1161-1165.
- Dinakar C. Anaphylaxis in children: current understanding and key issues in diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:641-649.
- Worm M, Francuzik W, Renaudin J-M, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: an analysis of data from the European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2018;73:1322-1330.
- Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL. Risk factors for severe anaphylaxis in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(356-61):356-361.e2.
- Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, et al. Severe anaphylaxis in children: a single-center experience. *Pediatr Neonatol*. 2014;55:320-322.
- Alqurashi W, Stiell I, Chan K, Neto G, Alsadoon A, Wells G. Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115:217-223.e2.
- Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics*. 2000;106:762-766.
- Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007;62:857-871.
- Manuyakorn W, Benjaponpitak S, Kamchaisatian W, Vilaiyuk S, Sasisakulporn C, Jotikasthira W. Pediatric anaphylaxis: triggers, clinical features, and treatment in a tertiary-care hospital. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2015;33:281-288.
- Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:434-442.
- Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1318-1328.e7.
- Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sánchez-Borges M, et al. Drug-induced anaphylaxis in Latin American countries. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:780-788.
- Liew WK, Chiang WC, Goh A, et al. Paediatric anaphylaxis in a Singaporean children cohort: changing food allergy triggers over time. *Asia Pac Allergy*. 2013;3:29-34.
- Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1767-1776.
- Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, et al. Anaphylaxis in Latin American children and adolescents: the Online Latin American Survey on Anaphylaxis (OLASA). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40:331-335.
- Veziroglu E, Erkoçoğlu M, Kaya A, et al. Characteristics of anaphylaxis in children referred to a tertiary care center. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34:239-246.
- Gaspar A, Santos N, Piedade S, et al. One-year survey of paediatric anaphylaxis in an allergy department. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47:197-205.
- Silva R, Gomes E, Cunha L, Falcao H. Anaphylaxis in children: a nine years retrospective study (2001–2009). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40:31-36.
- Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119:362-373.e2.
- Lee S-Y, Ahn K, Kim J, et al. A multicenter retrospective case study of anaphylaxis triggers by age in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8:535-540.
- Mori F, Pecorari L, Pantano S, et al. Azithromycin anaphylaxis in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27:121-126.
- Gabrielli S, Clarke AE, Eisman H, et al. Disparities in rate, triggers, and management in pediatric and adult cases of suspected drug-induced anaphylaxis in Canada. *Immun Inflamm Dis*. 2018;6:3-12.
- Ensina LF, de Lacerda AE, de Andrade DM, Machado L, Camelo-Nunes I, Sole D. Drug-induced anaphylaxis in children: nonsteroidal

- anti-inflammatory drugs and drug provocation test. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:825.
38. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, et al. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese allergy departments. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24:40–48.
 39. Ganapathy S, Lwin Z, Ting DH, Goh LS, Chong SL. Anaphylaxis in children: experience of 485 episodes in 1,272,482 patient attendances at a tertiary paediatric emergency department from 2007 to 2014. *Ann Acad Med Singapore*. 2016;45:542–548.
 40. Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P, Polonia J, Gomes ER. Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:673–681.
 41. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;112:815–820.
 42. Zent O, Arras-Reiter C, Broecker M, Hennig R. Immediate allergic reactions after vaccinations—a post-marketing surveillance review. *Eur J Pediatr*. 2002;161:21–25.
 43. Karila C, Brunet-Langot D, Labbez F, et al. Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center. *Allergy*. 2005;60:828–834.
 44. Dewachter P, Mouton-Faivre C. [Allergic risk during paediatric anaesthesia]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010;29:215–226.
 45. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:366–373.
 46. Hsin YC, Huang JL, Yeh KW. Clinical features of adult and pediatric anaphylaxis in Taiwan. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29:307–312.
 47. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodriguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1098–104):1098–1104.e1.
 48. Dibs SD, Baker MD. Anaphylaxis in children: a 5-year experience. *Pediatrics*. 1997;99:E7.
 49. Lieberman P. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:316–320.
 50. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63:226–232.
 51. Matito A, Morgado JM, Sánchez-López P, et al. Management of anesthesia in adult and pediatric mastocytosis: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA) based on 726 anesthetic procedures. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167:47–56.
 52. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Arik Yilmaz E, et al. Basal serum tryptase is not a risk factor for immediate-type drug hypersensitivity during childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:736–742.
 53. Skowronski DM, Strauss B, De Serres G, et al. Oculo-respiratory syndrome: a new influenza vaccine-associated adverse event? *Clin Infect Dis*. 2003;36:705–713.
 54. Cheng A. Emergency treatment of anaphylaxis in infants and children. *Paediatr Child Health*. 2011;16:35–40.
 55. Kim H, Fischer D. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7(Suppl 1):S6.
 56. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:584–591.
 57. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:391–397.
 58. Simons F, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015;8:32.
 59. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:587–593.e1–22.
 60. 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;57:45–51.
 61. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009;64:183–193.
 62. Brockow K, Garvey Lh, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68:702–712.
 63. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des*. 2008;14:2778–2791.
 64. Atanaskovic-Markovic M, Gavrovic-Jankulovic M, Jankovic S, et al. Immediate allergic reaction to methylprednisolone with tolerance of other corticosteroids. *Srp Arh Celok Lek*. 2012;140:233–235.
 65. Milojevic I, Simic D, Markovic M, Atanaskovic-Markovic M, Milosevic K, Trifunovic B. Anaphylactic reaction during general anaesthesia associated with positive skin test to fentanyl. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37:502–503.
 66. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:411–418.
 67. Gomes Er, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71:149–161.
 68. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J*. 2016;9:32.
 69. Caubet JC, Rudzeviciene O, Gomes E, Terreehorst I, Brockow K, Eigenmann PA. Managing a child with possible allergy to vaccine. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:394–403.
 70. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FE, Sheikh A. H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:126–131.
 71. Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD007596.
 72. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy*. 2010;65:1357–1366.
 73. Cernadas JR. Desensitization to antibiotics in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:3–9.
 74. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58:961–972.
 75. Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, Plaza-Seron MC, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: cross-intolerance reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:259–269.

Jak citovat tento článek: Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30:269–276. <https://doi.org/10.1111/pai.13034>



Tento přeložený dokument vám poskytnou členové EAACI NAS Junior Committee (NAS-JM):

Dr. **Jitka Poláková**

E-mail jitka.kosnerova@seznam.cz

Dr. **Chiara Tontini**¹

E-mail c.tontini@live.com

Senior recenzent:

Dr. **Jaromír Paukert**

1. Allergy Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona, Italy