

Lékové alergie a kvalita odebrané anamnézy u hospitalizovaných pacientů

Kateřina Pospíšilíková, Veronika Glumbíková, Jan Strojil

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Úvod: Lékové alergie představují terapeutický problém, který může komplikovat volbu farmakoterapie. V případě nepřesné nebo falešně pozitivní anamnézy může být pacient zbytečně vystaven lékům druhé linie, které mohou zvyšovat terapeutické riziko či představovat zvýšené náklady pro zdravotní systém.

Metoda: Prospektivní analýza zdravotnické dokumentace hospitalizovaných pacientů doplněná strukturovaným rozhovorem s odebráním podrobné anamnézy. V období 11/2018 až 04/2019 bylo zařazeno 92 hospitalizovaných pacientů na vybraných klinikách FN Olomouc.

Výsledky: Prevalence lékových alergií ve vzorku hospitalizovaných pacientů byla 21,2 %. U 92 pacientů bylo zjištěno 163 lékových alergií (průměr 1,8 alergie na pacienta). Nejčastěji postiženým orgánovým systémem byla kůže (39 % reakcí) a gastrointestinální trakt (16 %). Mezi lékovými alergiemi dominují alergie na antimikrobní přípravky (36 %), analgetika (16 %), přípravky s obsahem jódu (11 %) a lokální anestetika (7 %). Z antimikrobních látek byly nejčastěji uváděny betalaktamová antibiotika (55 %) a sulfonamidy (24 %). U 10 % alergických reakcí byl zjištěn rozpor mezi dokumentací a anamnézou zjištěnou od pacienta. Celkem 18 % uváděných alergických reakcí bylo autory vyhodnoceno jako nežádoucí účinky jiné než alergické etiologie.

Závěr: Prevalence anamnesticky udávaných lékových alergií mezi hospitalizovanými pacienty je vysoká, mezi nejčastější léčiva patří antibiotika a analgetika. Kvalita a správnost alergologické anamnézy jsou klíčové pro racionální a bezpečnou farmakoterapii, ověření a doplnění alergologické anamnézy by měla být věnována zvýšená pozornost.

Klíčová slova: lékové alergie, anamnéza, antibiotika, analgetika, racionální farmakoterapie, bezpečnost léčiv.

Drug allergies and quality of taken medical history in hospitalized patients

Introduction: Drug allergies may complicate choice of pharmacotherapy. In the case of an invalid or false-positive allergy history the patient may be exposed to second-line drugs that may present higher risk of side effects or increase cost of care.

Methods: Prospective analysis of health records of hospitalized patients followed by a structured interview with detailed history. Between 11/2018 and 4/2019 we examined 92 hospitalized patients at selected clinics of the University Hospital in Olomouc.

Results: The prevalence of drug allergies in our sample of hospitalized patients was 21.2%. In 92 patients we identified a total of 163 drug allergies (a mean of 1.8 allergy per patient). The most common manifestations were cutaneous (39% of reactions) and gastrointestinal (16%). Allergies to antimicrobial agents were most commonly reported (36%), followed by analgesics (16%), iodine (11%) and local anesthetics (7%). Betalactam antibiotics (55%) and sulfonamides (24%) were the most common antibiotics with reported allergies. In 10% of reported allergies a mismatch between the patients history and his documentation was identified. Approximately 18% of reactions were evaluated by the authors to be likely non-allergic adverse effects.

Conclusion: The prevalence of drug allergies among hospitalized patients is high, the most commonly reported drugs are antibiotics and analgesics. Validity of allergic history is key for rational and safe pharmacotherapy. Effort should be made to properly verify and document any drug allergies and intolerance.

Key words: drug allergies, history, antibiotics, analgesics, rational pharmacotherapy, drug safety.

Úvod

Alergické reakce na léčivé přípravky patří mezi nežádoucí účinky léčiv (NÚL), které jsou definované jako nezamýšlené nežádoucí reakce na léčivo podané za účelem profylaxe, diagnostiky nebo terapie. Lékové alergie jsou imunologicky zprostředkované reakce, ve kterých mohou hrát roli IgE, IgG nebo IgM protilátky, aktivovaný komplement, cirkulující imunokomplexy nebo jde o reakci zprostředkovanou lymfocyty (1, 2).

Lékové alergie představují terapeutický problém pro ošetřujícího lékaře, protože anamnéza alergické reakce může vést k závažnému omezení terapeutických možností, pacienti jsou častěji léčeni léky druhé volby, které mohou být méně účinné, méně bezpečné či nákladnější (3, 4). V případě alergií na antimikrobiální přípravky může volba léčiv druhé či třetí linie vést k vyššímu riziku rozvoje rezistence či dysmikrobie (5). Až 25 % hospitalizovaných pacientů udává alergie na antimikrobiální přípravky (6). Obzvláště v případě betalaktamů, které jsou léky volby pro léčbu celé řady komunitních infekcí a také v chirurgické profylaxi, může přítomnost alergie komplikovat léčebný postup.

S ohledem na závažnost této informace je klíčová kvalita odebírané anamnézy a pokud možno objektivizace případné alergie. Objektívni imunologické diagnostické testy mohou přítomnost alergie potvrdit, ale ve většině případů nejsou prováděny. Bohužel, řada pacientů udávaných lékových alergií jsou ve skutečnosti jiné projevy intolerance léčiv, nežádoucí účinky, projevy choroby či jiné stavy (7, 8). Z publikované literatury je známo, že velký podíl udávaných alergických anamnéz je ve skutečnosti falešně pozitivní (9).

Cílem naší studie bylo vyhodnotit prevalenci lékových alergií mezi hospitalizovanými pacienty, popsat jejich klinický průběh a projevy a pokusit se kvalifikovaně odhadnout podíl falešně pozitivních či negativních anamnéz.

Metodika a populace

Prospektivní analýza zdravotnické dokumentace hospitalizovaných pacientů (ordinační listy a přijímací zprávy) následovaná strukturovaným rozhovorem s pacienty, kteří měli v dokumentaci uvedenou lékovou alergii. Při rozhovoru byl vyplněn dotazník týkající se podrobné anamnézy průběhu a okolností vzniku alergické reakce. Dotazník byl založen na dotazníku EAACI (10), pro účely naší studie byl dotazník zjednodušen a modifikován.

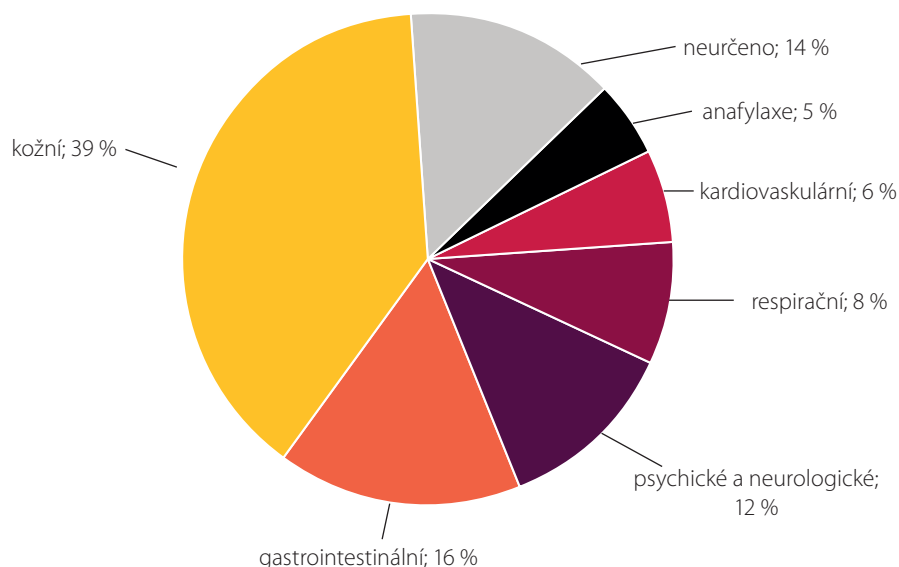
Do studie byli v období od listopadu 2018 do dubna 2019 zařazeni pacienti hospitalizovaní na vybraných klinikách Fakultní nemocnice Olomouc, jmenovitě na I. interní klinice – kardiologické, II. interní klinice – gastroenterologické a geriatrické, III. interní klinice – nefrologické, revmatologické a endokrinologické, I. chirurgické klinice a Onkologické klinice. Na každé z klinik byl proveden screening zdravotní dokumentace k identifikaci pacientů se záznamem o lékové alergii. Pacienti hospitalizovaní na klinice byli poté dotazováni ohledně anamnézy lékových alergií a ti, kteří měli alergii uvedenou v dokumentaci nebo odpověděli kladně na dotaz, byli poté vyšetřeni autorkami VG a KP za použití předem připraveného strukturovaného dotazníku. Vyšetření bylo zaměřeno

na podrobnou farmakologickou anamnézu včetně volně prodejných léčivých přípravků. Od každého pacienta byly získány informace o vzniku, průběhu a léčbě alergické reakce/reakcí, včetně toho kým a pomocí jakých vyšetření byla alergie diagnostikována. Jedna z otázek se týkala i reexpozice léčivé látky po proběhlé alergické reakci. Byl hodnocen soulad mezi anamnézou uvedenou ve zdravotnické dokumentaci a získanou od pacienta.

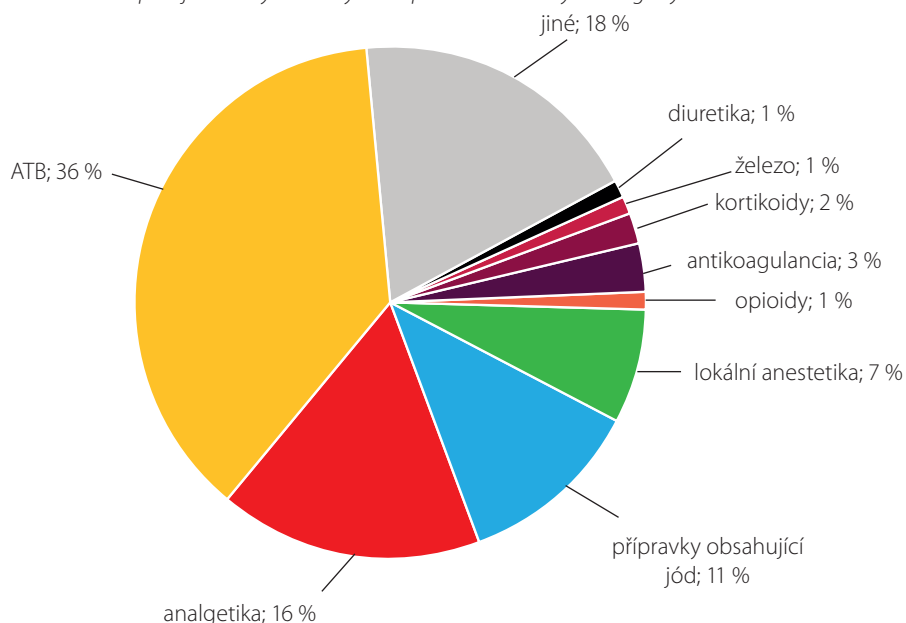
Na základě získaných popisů průběhu alergických reakcí byly identifikovány ty, u kterých se mohlo jednat o nealergické nežádoucí účinky či intoleranci léčivého přípravku.

Získané údaje byly poté statisticky vyhodnoceny s použitím popisné statistiky, Chí-kvadrát testu a Studentova t-testu.

Graf 1. Četnost postižení jednotlivých orgánových systémů jako hlavní manifestace alergické reakce



Graf 2a. Zastoupení jednotlivých lékových skupin mezi uváděnými alergickými reakcemi



Studie probíhala v rámci nepovinně volitelného předmětu Studentská vědecká odborná činnost a vyšetření pacientů probíhalo se souhlasem vedení FN Olomouc a jednotlivých klinik. Pacienti, kteří odmítli při hospitalizaci podepsat informovaný souhlas s výukovou a vědeckou činností, nebyli do studie zařazeni.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno 92 pacientů s anamnézou lékové alergie z celkového počtu 433 hospitalizovaných na odděleních zařazených klinik ve dny vyšetření (21,2 %). Z celkového počtu bylo 59 žen (64 %) a 33 mužů (36 %). Průměrný věk pacientů s lékovou alergií byl 65,6 let (21–89), u žen to bylo 66,2 (21–89) a u mužů 64,6 (39–83).

Celkem bylo u 92 pacientů zjištěno 163 individuálních lékových alergií. Průměrný počet lékových alergií byl 1,8 na pacienta (1–11), v případě žen to bylo v průměru 2,0 (1–11) alergie na osobu, u mužů pak 1,3 (1–4) ($p > 0,05$). U 66,3 % pacientů byla léková alergie jedinou uváděnou alergií, ostatní pacienti měli anamnézu dalších reakcí (např. pyly, plísňe, traviny, srst).

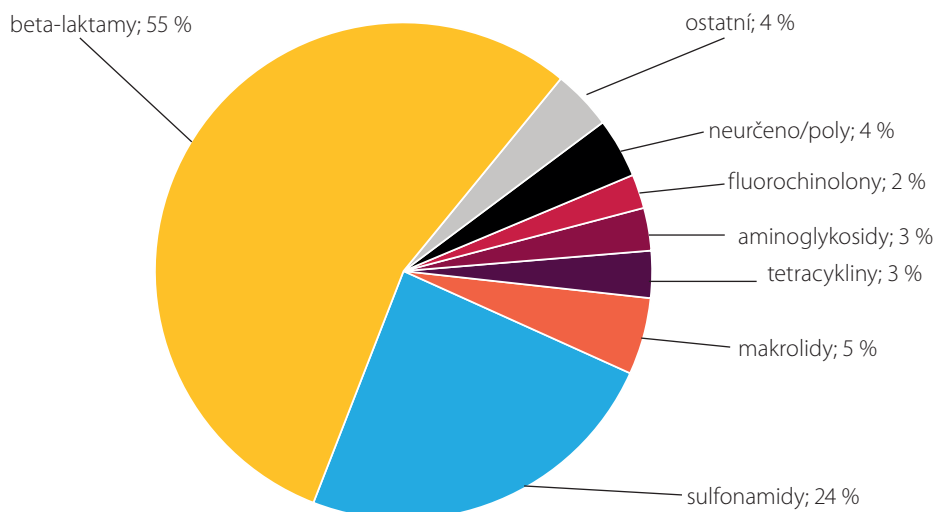
Ve 40,5 % případů (66 z 163) došlo k rozvoji příznaků do jedné hodiny od užití dávky léčiva, v 38,0 % případů (62) po více jak jedné hodině a ve zbylých případech (21,5 %; 35) nebyl pacient schopen tuto informaci poskytnout.

Ve 28,2 % udávali pacienti, že došlo k výskytu alergie po podání první dávky, v ostatních případech byla doba mezi prvním užitím léčivého přípravku a výskytem alergické reakce méně než týden (16,6 %), týden až měsíc (6,1 %), měsíc až rok (3,7 %) a delší než rok (25,8 %). V 19,6 % případů nebyli pacienti schopni dobu do výskytu alergie uvést.

Trvání alergické reakce bylo ve 12,9 % do hodiny, ve 23,9 % případů 1–7 dnů, ve 29,4 % týden až měsíc a v 9,8 % delší než měsíc. Ve 23,9 % nebyli pacienti schopni dobu trvání příznaků uvést.

V téměř polovině případů (49,7 %) nevyžadovala reakce žádnou léčbu a byla vyřešena pouze vysazením léčivého přípravku. Ve 22,1 % případů byla léčba podána, ale pacient nebyl schopen uvést jaká. V případech, kdy si pacienti léčbu pamatovali, uváděli nejčastěji antihistaminika (8,0 %), glukokortikoidy (5,5 %), bronchodilatancia (1,8 %) a adrenalin (0,6 %), případně jiné (7,4 %). V 6,7 % případů vyžadovala reakce ošetření na oddělení na urgentního příjmu a/ nebo hospitalizaci.

Graf 2b. Četnost zastoupení jednotlivých skupin antibiotik



Četnosti jednotlivých příznaků a postižení orgánových systémů jsou uvedeny v grafu č. 1, v 5 % případů uváděli pacienti, že reakce probíhala pod obrazem anafylaktického šoku.

V 81,6 % případů byla alergická reakce diagnostikována lékařem (z nich nejčastěji např. praktickým lékařem v 22,6 %, internistou v 15,8 % a alergologem v 9,0 % případů). V 17,2 % případů byla diagnóza alergické reakce na léčivý přípravek stanovena samotným pacientem. Ve dvou případech pacient tuto informaci nebyl schopen uvést. Mezi lékovými skupinami byl vyšší podíl reakcí diagnostikovaných samotným pacientem u nesteroidních antiflogistik (36,0 %) a lokálních anestetik (25,0 %). V případě nesteroidních antiflogistik byl rozdíl proti ostatním lékovým skupinám statisticky významný ($p < 0,01$).

Jen 34,8 % pacientů udávalo anamnézu provedení objektivního diagnostického testu na potvrzení alergické reakce. U pacientů, kteří udávali výskyt i jiných než lékových alergií, byla statisticky vyšší pravděpodobnost anamnézy alergologického vyšetření a absolvování objektivních diagnostických testů, 64,5 % z těchto pacientů bylo vyšetřeno oproti 19,7 % z těch, u kterých byla léková alergie jedinou alergií ($p < 0,01$). Nejčastějším udávaným testem byl kožní prick test v 35,0 % vyšetřených pacientů.

Ve 24 případech (14,7 %) udávali pacienti reexpozici léčivému přípravku nebo léčivé látce, po kterých došlo k původní reakci. V 5 z těchto 24 případů (20,8 %) lze z anamnézy usuzovat na to, že reexpozice proběhla bez reakce.

Mezi nejčastější skupiny způsobující alergie patřily antibiotika, analgetika a přípravky obsahující jód (z toho 1/3 kontrastní látky, zbytek desin-

fekce či bez udání přípravku). Graf č. 2a a shrnuje zastoupení jednotlivých lékových skupin způsobujících alergie, v grafu 2b je zobrazena četnost skupin antimikrobních léčivých látek.

U 9,8 % alergických reakcí byl zjištěn rozpor mezi zdravotnickou dokumentací a údaji získanými od pacienta. V 6 % případů pacient popíral alergii uvedenou v dokumentaci a ve 4 % chyběla alergie uváděná pacientem. Alespoň jeden rozpor mezi anamnézou získanou od pacienta a dokumentací byl zaznamenán u 14 z 92 pacientů (15,2 %).

U 30 udávaných alergií (18,4 %) autoři vyhodnotili, že se s vysokou pravděpodobností nejednalo o skutečnou alergickou reakci, ale o výskyt jiných nežádoucích účinků a intolerance léčivých přípravků.

Diskuze

Tato průřezová práce se zaměřila na četnost lékových alergií u hospitalizovaných pacientů na vybraných klinikách ve Fakultní nemocnici Olomouc a na soulad mezi informacemi uvedenými ve zdravotnické dokumentaci a podrobnou anamnézou získanou od pacienta. Naše výsledky ukazují, že prevalence lékových alergií mezi hospitalizovanými pacienty je 21,2 %, což je v souladu s publikovanými literárními údaji 15,9 % (7,5–23,5) (9, 11). Udávaná četnost lékových alergií je nižší u obecné populace (5,9 %) a ambulantních pacientů (11,4 %) (11). Prevalence je vyšší u žen, které zároveň tvoří i větší podíl hospitalizovaných.

V případě žen byl vyšší průměrný počet lékových skupin s udávanou alergickou reakcí (2,0 vs. 1,3 u mužů), nicméně rozdíl nebyl statisticky významný. Jedna třetina pacientů s lékovou aler-

gií udávala současně přítomnost jiných alergií, např. potravinových či na plísň, traviny či srst, především potravinové alergie byly identifikovány jako rizikový faktor spojený s přítomností lékových alergií, spolu s ženským pohlavím a anamnézou atopie (12). Jedním z vlivů zvyšujících četnost diagnózy lékové alergie u pacientů s jinou přítomnou alergií je i zvýšená informovanost těchto pacientů o příznacích a průběhu alergické reakce (11, 13).

Kožní manifestace byla nejčastěji uváděným projevem alergických reakcí (41 %), což je v souladu s publikovanými daty (27,3–98,6 %) (11). Četnost anafylaktických reakcí se v literatuře uvádí mezi 2,1–10 % v závislosti na definici, v našem případě byla reakce s postižením více než jednoho orgánového systému udávána v 5 % případů.

Dle očekávání a v souladu s literárními údaji (11) byly nejčastěji uváděné lékové skupiny antibiotika (36 % všech alergií) a z nich nejčastěji betalaktamy (55 %) a kotrimoxazol (24 %), na dalším místě pak nesteroidní antiflogistika, přípravky s obsahem jódu a lokální anestetika. V případě udávaných alergií na jód se jednalo ve 33 % případů o anamnézu reakce na kontrastní látku, v ostatních případech pak šlo o reakce na desinfekční přípravky. Při odběru anamnézy je nutné pečlivě rozlišovat mezi těmito variantami, aby nedocházelo ke zbytečným kontraindikacím podání kontrastních látek u pacientů s kontaktní reakcí na desinfekční přípravky.

Klíčovou součástí studie bylo zhodnocení shody mezi zdravotnickou dokumentací a anamnézou odebranou od pacienta. U 15 % pacientů byl zjištěn rozpor mezi údaji uvedenými v dokumentaci a těmi získanými při podrobném odběru anamnézy. Ve více jak polovině těchto případů pacient popíral alergii uvedenou v dokumentaci, ve 40 % pak uváděl alergii, která nebyla v dokumentaci zaznamenána. V obou případech hrozí potenciální ohrožení zdraví pacienta, ať už podáním rizikové léčivé látky či zbytečnou nutností podání alternativních léčiv, která mohou být rizikovější z hlediska nežádoucích účinků či mohou mít nižší účinnost než léky první linie, případně mohou být nákladnější. Literární údaje uvádějí, že až 85 % podezření na lékové alergie se při objektivních testech nepotvrdí (14), v případě alergie na penicilin pak může dokonce až 97 % udávaných alergií být falešně pozitivních (15). U těchto pacientů jsou pak často volena antibiotika ze skupiny makrolidů,

flurochinolonů či glykopeptidů, která nesou vyšší riziko toxicity a vyšší náklady (4).

Uvádí se, že až 80 % dokumentace zapisované při vyšetření pacienta je zkopírováno z předchozích záznamů a jen část lékařů při odběru anamnézy ověřuje údaje uvedené v elektronickém systému (4, 16). Ač je to s ohledem na časový tlak pochopitelné, může to vést i k tomu, že údaj v anamnéze jednou uvedený již není znovu ověřen, nebo je i při pochybnostech o jeho validitě dále uváděn „pro jistotu“, případně s poznámkou „dle dokumentace“. Alergologické anamnézy jsou navíc ve velké většině případů uváděny jen velmi stručně, nejčastěji jen s uvedením názvu léčivé látky či léčivého přípravku, bez popisu průběhu reakce. To zásadně komplikuje vyhodnocení skutečného rizika a rozlišení intolerancí či nežádoucích účinků od opravdových alergií.

Jednou ze standardních metod k odhadu pravděpodobnosti souvislosti mezi expozicí léčivému přípravku a výskytem nežádoucích účinků je tzv. Naranjo skóre, které hodnotí mimo jiné časové souvislosti, přítomnost alternativních vysvětlení či potvrzení objektivními metodami (17). V případě naší populace nebylo nakonec toho skóre vyhodnoceno, protože s ohledem na časový odstup od výskytu reakcí nebylo možné většinu otázek zodpovědět a skóre se tak pro velkou většinu pacientů pohybovalo v pásmu „možné“ reakce (1–4 body). Hodnocení příčinné souvislosti tak bylo provedeno méně formálně, kdy autoři nezávisle vyhodnotili jednotlivé reakce a poté dosáhli konsensu na těch, které lze považovat za méně pravděpodobné. Příkladem byl výskyt kašle po inhibitech angiotenzin konvertujícího enzymu, nevolnost či průjem po antibioticích nebo točení hlavy bez dalších příznaků po podání lokálních anestetik. Vyhodnocení validity anamnézy při klinické indikaci v ní uvedeného léčivého přípravku musí být provedeno individuálně se zvážením možných rizik a možností monitorace pacienta (například podání cefalosporinů hospitalizovanému pacientu s uváděnou nepřesvědčivou alergií na penicilin).

V případě informací o objektivizaci přítomnosti alergie nebyli často pacienti schopni upřesnit, na kterou alergii byl případný test proveden. Vzhledem k tomu, že četnost testů byla vyšší u pacientů s vícečetnými reakcemi zahrnujícími i alergie nelékové, lze odhadnout, že objektivní testy byly prováděny spíše na přítomnost potravinových či pylových alergií. To je v souladu s publikovanou literaturou, dle které je jen malé procento lékových alergií ověřeno

objektivním testem (13). Situaci nadále komplikuje skutečnost, že pozitivní a negativní prediktivní hodnota alergologických testů nemusí být dostatečná, jejich použití není standardizováno (9, 18). Mezi dostupné metody objektivizace alergických reakcí patří především alergologem provedené kožní testy zahrnující i intradermální techniku, laboratorní testy (při anafylaxi akutní hladina tryptázy a s odstupem stanovení specifických IgE a/nebo testu aktivace bazofilů) a v neposlední řadě provokační testy k vyvolání alergie u pacientů s nízkým rizikem skutečné alergie, v praxi nejčastěji prováděné u penicilinových antibiotik a lokálních anestetik. Seznam českých pracovišť věnujících se diagnostice lékových alergií je možné najít na stránkách České společnosti alergologie a klinické imunologie (<https://www.csaki.cz/lekove-alergie>).

Omezením prezentované studie je zahrnutí pouze některých klinik nemocnice a někdy velmi dlouhý časový odstup od proběhlé reakce neumožňující získání odpovědi na všechny dotazy. Silnou stránkou je opravdu podrobný popis udávaných alergií u velké většiny pacientů, v rámci limitací zmíněných výše, který umožňuje vyhodnocení závažnosti a pravděpodobné validity anamnézy lépe než informace běžně uváděné v dokumentaci. Bohužel nebylo v možnostech této studie u pacientů provádět objektivní vyšetření na přítomnost alergické reakce – vyhodnocení pravděpodobně falešně pozitivních anamnéz bylo tedy možné provést jen orientačně na základě podrobného popisu klinického obrazu.

Výsledky ilustrují důležitost kvalitního opakování odběru alergologické anamnézy a jejího záznamu v dokumentaci tak, aby bylo možné při léčbě pacienta kvalifikovaně volit optimální farmakoterapii.

Závěr

Prevalence amnesticky udávaných lékových alergií mezi hospitalizovanými pacienty je vysoká. Kvalita alergologické anamnézy se zaměřením na léky je klíčová pro bezpečnou a racionální terapii. Objektivizace přítomnosti lékové alergie je prováděna jen v ojedinělých případech a není standardní součástí diagnostického postupu. Omezení výskytu falešně pozitivních či negativních anamnéz může zlepšit kvalitu péče snížením nutnosti používání léků druhé linie.

*Kateřina Pospíšilíková a Veronika Glumbíková se na přípravě textu podílely stejným dílem.
Podpořeno grantem AZV 17-31540A*

LITERATURA

1. Braunová J. Léková alergie. *Interní Med*, 2002; (4)7: 344–346.
2. Jarvis D, Burney P. The epidemiology of allergic disease. *BMJ*, 1998; (316)7131: 607–610.
3. Demoly P, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*, 2014; (69)4: 420–437.
4. Sastre J, Manso L, Sanchez-García S, Fernández-Nieto M. Medical and economic impact of misdiagnosis of drug hypersensitivity in hospitalized patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; (129)2: 566–567.
5. Lee CE, et al. The Incidence of Antimicrobial Allergies in Hospitalized Patients: Implications Regarding Prescribing Patterns and Emerging Bacterial Resistance. *Arch. Intern. Med.*, 2000; (160)18: 2819–2822.
6. Lutonski DM, LaFollette JA, Biaglow MA, Haglund LA. Antibiotic Allergies in the Medical Record: Effect on Drug Selection and Assessment of Validity, *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 01-Nov-2008. <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1592/phco.28.11.1348> (accessed Jul. 10, 2019)
7. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001; (1)4: 305–310.
8. Zambonino MA, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children, *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2014; (25)1: 80–87.
9. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2005; (5)4: 309–316.
10. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy*, 1999; (54)9: 999–1003.
11. 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. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.*, 2017; 119(4): 362–373.e2.
12. Tamayo E, et al. Self-reported drug allergies and the diagnostic work-up in the surgical population. *J. Eval. Clin. Pract.*, 2010; (16)5: 902–904.
13. Bavbek S, Erkeköl FÖ, Celik GE, Gönüllü I, Misirligil Z. Self-reported prevalence of hypersensitivity reactions against drugs among medical students: does awareness cause any difference? *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2011; (20)2: 154–161.
14. Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin. Exp. Allergy J. Soc. Allergy Clin. Immunol.*, 2012; 42(1): 123–130.
15. Harandian F, Pham D, Ben-Shoshan M. Positive penicillin allergy testing results: a systematic review and meta-analysis of papers published from 2010 through 2015, *Postgrad. Med.*, 2016; (128)6: 557–562.
16. Panagioti M, et al. Association Between Physician Burnout and Patient Safety, Professionalism, and Patient Satisfaction: A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Intern. Med.*, 2018; (178)10: 1317–1330.
17. Naranjo CA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981; (30)2: 239–245.
18. Garvey LH, et al. The use of drug provocation testing in the investigation of suspected immediate perioperative allergic reactions: current status. *Br. J. Anaesth.*, 2019; (123)1: e126–e134.