

Obsah

Lékové alergie 1

LÉKOVÉ ALERGIE

Lékové alergie jsou nežádoucí účinky léčiv mediované imunologickým mechanismem. V praxi je imunologický mechanismus v konkrétních případech jen zřídka doložitelný, proto je vhodnější používat pojem širší – hypersenzitivní lékové reakce. Ty jsou definovány jako nežádoucí účinky léčiv, které svým klinickým obrazem připomínají alergické reakce^{1/}. Dle klasifikace nežádoucích účinků léčiv se řadí k typu B – reakce nezávislé na dávce, nepředvídatelné, vznikají u disponovaných jedinců, nutí k přerušení léčby a jsou potenciálně život ohrožující^{2/}. Ze všech nežádoucích účinků léčiv tvoří jen 10 až 15 %. Nejčastěji vyvolávají lékové hypersenzitivní reakce antibiotika (zejména penicilinová a cefalosporinová) a nesteroidní antiflogistika – NSA. Další významné skupiny představují cytostatika (zejména deriváty platiny a taxany), monoklonální protilátky, ostatní antibiotika (sulfonamidy, chinolony), jodové kontrastní látky – JKL, antiepileptika a periferní myorelaxancia.

Patogenetické mechanismy lékových hypersenzitivních reakcí jsou heterogenní, stejně tak i jejich klinické projevy. Imunologické mechanismy lékových alergií zahrnují všechny 4 typy imunopatologických reakcí a též přímou interakci léku nebo jeho metabolitu s imunoreceptorem, viz tabulka 1. Mechanismy neimunologických hypersenzitivních lékových reakcí představují: idiosynkrazie (příklad: maligní hypertermie indukovaná anestezií); nespecifické uvolnění histaminu z žírných buněk a bazofilů – pseudoalergické reakce (vyvolávají např. opiáty, jodové kontrastní látky, vankomycin); nahromadění bradykininu (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu - ACEI); aktivace komplementu (protamin); inhibice cyklooxygenázy 1 (kyselina acetylsalicylová a další nesteroidní antiflogistika). Jeden lék může působit hypersenzitivní reakce více mechanismy. Tabulka 2 uvádí přehled mechanismů NSA hypersenzitivity, kde výskytem převažují neimunologické reakce, zatímco alergické jsou poměrně vzácné^{3/}.

Tabulka 1. Mechanismy alergických reakcí, upraveno podle Demoly et al. 2014^{1/}

Typ imunopatologické reakce	Hlavní složky imunitní odpovědi	Patofyziologie	Klinický obraz	Typická chronologie nástupu reakce
I.	IgE	degranulace žírných buněk a bazofilních granulocytů	anafylaxe, angioedém, urtikarie, bronchospasmus	během 1-6 hodin po poslední dávce léku
II.	IgG a komplement	cytotoxická reakce závislá na protilátkách IgG a komplementu	cytopenie	5-15 dní od zahájení léčby
III.	IgM nebo IgG a komplement nebo FcR	depozice imunokomplexů	sérová nemoc, urtikarie, vaskulitis	7-8 dní u sérové nemoci a urtikarie, 7-21 dní u vaskulitidy
IV.a	Th1 (IFN γ)	monocytární zánět	ekzém	1-21 dní od zahájení léčby
IV.b	Th2 (IL-4 a IL-5)	eosinofilní zánět	makulopapulózní exantém (MPE), DRESS syndrom (léková reakce s eosinofilií a systémovými symptomy)	1 až několik dní u MPE, 2-6 týdnů u DRESS
IV.c	cytotoxické T-lymfocyty (perforin, granzym B, FasL)	apoptóza keratinocytů mediovaná CD4 nebo CD8 lymfocyty	MPE, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) / toxická epidermální nekrolýza (TEN), fixní lékové erupce (FDE)	1-2 dny u FDE, 4-28 dní u SJS / TEN
IV.d	T-lymfocyty (IL-8 / CXCL8)	neutrofilní zánět	AGEP (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza)	typicky 1-2 dny po zahájení léčby (ale i později)
p-i koncept	T-lymfocyty (HLA, TCR)	přímá interakce léku s imunoreceptorem u nositelů příslušného HLA haplotypu	např. hypersenzitivita k abakaviru	nemusí předcházet senzibilizace, reakce při první expozici

Tabulka 2. Nová klasifikace NSA hypersenzitivit (podle Kowalsky et al. 2013^{3/})

Typ reakce	Klinická manifestace	Chronologie reakce	Základní onemocnění	Zkřížená reaktivita	Předpokládaný mechanismus
NSA exacerbované respirační onemocnění (NERD)	bronchiální obstrukce, dušnost a/nebo nosní kongesce, rýma	akutní (začíná časně nebo do několika hodin od expozice)	astma / rhinosinusitis	přítomna	inhibice cyklooxygenázy 1
NSA exacerbované kožní onemocnění (NECD)	kopřivka a/nebo angioedém		chronická urtikarie	přítomna	inhibice cyklooxygenázy 1
NSA indukovaná urtikarie / angioedém (NIUA)	kopřivka a/nebo angioedém		žádné	přítomna	inhibice cyklooxygenázy 1
Jedním NSA indukovaná urtikarie / angioedém nebo anafylaxe (SNIUAA)	kopřivka / angioedém / anafylaxe		žádné	nepřítomna	IgE
Jedním NSA indukovaná opožděná reakce (SNIDR)	různé projevy včetně orgánových (např. FDE, SJS / TEN, nefritis)	pozdní začátek (obvykle více než 24 hodin od expozice)	žádné	nepřítomna	T-lymfocyty

Tabulka 3. Klinické formy lékových hypersenzitivních reakcí (podle Demoly et al. 2014^{1/})

Časné lékové hypersenzitivní reakce	Pozdní lékové hypersenzitivní reakce
urtikarie	opožděná urtikarie
angioedém	makulopapulózní exantém (MPE)
rýma	fixní lékové erupce (FDE)
konjunktivitida	fotosenzitivní dermatózy
bronchospasmus	vaskulitis
nauzea, zvracení, průjem	erythema exsudativum multiforme
anafylaxe, anafylaktický šok	Stevens-Johnsonův syndrom (SJS)
	Lllyelův syndrom - toxická epidermální nekrolýza (TEN)
	akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
	symetrický léky indukovaný intertriginózní a flexurální exantém (SDRIFE)
	léky indukovaný hypersenzitivní syndrom s eosinofilií a systémovými symptomy (DRESS / DIHS)
	hepatitis
	pneumonitis
	renální selhání
	cytopenie (anemie, neutropenie, trombocytopenie)

Diagnostika lékových alergií a lékových hypersenzitivních reakcí se opírá hlavně o klinický obraz, s využitím laboratorních a klinických vyšetření. Nenahraditelná je podrobná anamnéza s důrazem na přesné časové souvislosti. K jejímu správnému odběru napomáhá dotazník lékové hypersenzitivity^{4/}. Přehled klinických forem ukazuje tabulka 3.

Pro další diagnostický postup se hypersenzitivní reakce dělí na 2 základní skupiny: časné (v anglicky psané literatuře immediate) a pozdní (nonimmediate). Časné vznikají typicky do 1 hodiny od expozice léku a diagnosticky u nich pátráme po korespondující senzibilizaci s přítomností IgE protilátek. Interval 1 až 6 hodin mezi podáním léku a začátkem reakce tvoří překryv časných a pozdních reakcí. Pozdní reakce vznikají za více než 1 hodinu, obvykle za několik hodin až dní od zahájení léčby. Vyšetření jsou zaměřena na průkaz specifické T-lymfocytární odpovědi. Používají se laboratorní a kožní testy. K laboratornímu průkazu senzibilizace mediované IgE protilátkami se využívá stanovení hladiny IgE protilátek specifických k danému léku, přičemž

nabídka testovaných léků je poměrně úzká, případně test aktivity bazofilů, který lze provést s originální parenterální formou léku. Laboratorní průkaz specifické T-lymfocytární senzibilizace lze provést např. lymfocytárním transformačním testem s parenterální formou léku, vzhledem k jeho technické náročnosti je však v praxi dostupný ojediněle. Kožní testy kombinují techniky prick testu, intradermálního testu a případně epikutánního testu. Prick test spočívá v aplikaci kapky testovaného léku na kůži předloktí a jejího propíchnutí standardizovanou lancetou, hodnotí se za 15 – 20 minut a detekuje senzibilizaci časného typu (IgE). Při intradermálním testu se adekvátně ředěný lék aplikuje v množství 0,02–0,05 ml inzulinovou stříkačkou intradermálně. Hodnocení provedené v odstupu 20 min detekuje senzibilizaci časného typu, hodnocení v odstupu 24 a více hodin detekuje pozdní typ přecitlivělosti. Pro epikutánní test se lék rozpuštěný v bílé vazelině přilepí na záda pacienta náplastí na 48 hod. Odečet v dalších dnech zaznamená také pozdní typ přecitlivělosti. U reakcí časných alergolog nejprve provede prick test a při jeho negativitě následně intradermální test, rozhodující je výsledek hodnocený

za 20 minut. U reakcí pozdních se používá intradermální test s odečtem za 24 až 48 hodin (provádí alergolog) nebo epikutánní test s odečtem za 48 a 72, popř. 96 hodin (provádí obvykle dermatolog). Senzitivita laboratorních i kožních testů je nejvyšší 4-6 týdnů po alergické reakci, pozitivní výsledky senzibilizaci prokázají, negativní výsledky alergií spolehlivě vylučují. Zlatým standardem diagnostiky je lékový provokační test, který v pozitivním případě potvrdí souvislost mezi lékem a reakcí, v negativním případě alergií s vysokou pravděpodobností vylučuje a potvrzuje toleranci testovaného léku. Jeho výhodou je použitelnost i pro ty formy hypersenzitivních reakcí, které nemají ani IgE ani T-lymfocytární mechanismus. Velkou nevýhodou je riziko závažného průběhu reakce vyvolané provokací. Proto je lékový provokační test kontraindikován u všech závažných non-IgE forem (exfoliativní syndromy – syndrom Stevens-Johnsonův, Lleyelův; DRESS; vaskulitidy a další orgánové a systémové autoimunitní nemoci vyvolané léky). Anafylaxe není kontraindikací, přínos a rizika provokačního testu se posuzují individuálně. Podmínkou provedení je soustavná monitorace klinického stavu pacienta, zkušený zdravotnický personál schopný včas rozpoznat a léčit anafylaxi a vybavení potřebné k léčbě anafylaxe včetně léčby resuscitační.

Akutním léčebným opatřením v případě suspektní lékové hypersenzitivní reakce je přerušení léčby podezřelým lékem. To je naprosto nezbytné, pokud se jedná o anafylaxi nebo jsou přítomny varovné známky závažných forem, viz tabulka 4. Když takové varovné příznaky přítomny nejsou, léčba se přerušuje, pokud riziko spojené s pokračováním léčby převyšuje její přínos. Anafylaxe vyvolaná léky se léčí stejně jako anafylaxe z jiných příčin, lékem první volby je intramuskulárně podaný adrenalin. Iničiální dávka je 0,01 mg/1 kg hmotnosti (tj. 0,01 ml už dále neředěného roztoku/1 kg, resp. 0,1 ml/10 kg), maximálně 0,5 mg (tj. 0,5 ml přípravku s obsahem epinefrinu 1 mg/ml). Při použití adrenalinu v předplněném peru, tzv. autoinjektoru, se pro děti vážící 7,5 – 25 kg používá pero s obsahem 0,15 mg a pro děti s váhou více než 25 kg a pro dospělé pero s obsahem 0,3 mg. Následuje zabezpečení žilního přístupu a aplikace krystaloidů, při respiračních symptomech se aplikuje kyslík a inhalační beta-2-mimetika, v případě oběhové zástavy se provádí kardiopulmonální resuscitace. Intramuskulární adrenalin je možno opakovat každých

5-15 minut. Pokud pacient neodpovídá na několik i.m. podání, je vhodné podat naředěný adrenalin (5 ml epinefrinu/500 ml fyziologického roztoku) intravenózně ve formě infuze rychlostí 1 µg, tj. 1 ml/min. Pacient intravenózně léčený adrenalinem musí být monitorován. Až na 3. místě je parenterální podání systémových kortikosteroidů jako prevence pozdní fáze respirační reakce a antihistaminika pro ovlivnění kožních symptomů^{5/}. Po stabilizaci stavu pacienta se provede odběr krve na stanovení hladiny tryptázy, k odlišení anafylaxe od jiných stavů provázených kolapsem a hypotenzí. Krev je třeba odebrat v intervalu od 15 minut do 3 hodin od prvních symptomů, lze použít krev srážlivou (bude stanovena hladina v séru) nebo krev nesrážlivou (odběrová zkumavka s EDTA nebo heparinem, stanoví se hladina v plazmě). Druhý odběr se provádí za 24 a více hodin. Dynamika tryptázy s iničiálním vzestupem a následnou normalizací potvrzuje anafylaxi. Alergologické vyšetření za účelem potvrzení příčiny anafylaxe a doporučení dalších opatření je užitečné u každého pacienta, a je nezbytné zejména tehdy, když možných příčinných léků je více, souběžně nebo krátce po sobě podaných, jako např. u anafylaxe vzniklé při celkové anestezii.

Hlavním dlouhodobým léčebným opatřením je zákaz dalšího použití příčinného léku. Přirozený průběh lékových alergií je zatím poznán jen částečně. Imunitní odpověď má tendenci při důkladné eliminaci slábnout až vyhasínat, nicméně může perzistovat roky i desetiletí a může se opakovanou expozicí znovu posílit (booser efekt). Při prokázané lékové alergii se proto v současné době doporučuje eliminace celoživotní. Vzhledem k silnému nadhodnocení určitých lékových alergií v praxi je žádoucí vyloučit alergologickým vyšetřením falešné diagnózy. Příkladem je alergie na penicilin nebo lokální anestetika. Skutečná alergie na penicilin je asi desetkrát vzácnější než údaj o této alergii v dokumentacích pacientů. Pravá alergie na lokální anestetika je velice vzácná. U skupin léků, kde je běžná zkřížená reaktivita (NSA, beta-laktamová antibiotika, periferní myorelaxancia, jodové kontrastní látky) je součástí alergologického vyšetření též pátrání po rozsahu zkřížené reaktivity a doporučení bezpečných alternativ.

Pro prevenci lehčích reakcí vyvolaných přímým uvolněním histaminu se ve vybraných situacích používá premedikace. Typickým

Tabulka 4. Varovné příznaky závažných lékových hypersenzitivních reakcí (podle Demoly et al. 2014^{1/})

Varovné příznaky	Rychle pátřej po	
	Příznaky, výsledky	Diagnóza
Náhlý nástup multisystémových příznaků (respirační, kožní, slizniční)	pokles krevního tlaku	anafylaktický šok
Inspirační dušnost, dysfonie, sialorhea		laryngeální edém
Bolestivá kůže, atypické terčové léze, eroze na ≥ 2 sliznicích	kožní puchýře, buly, Nikolského příznak, krevní obraz (leukopenie, trombopenie), renální funkce (↑ urea, kreatinin)	SJS / TEN
Horečka > 38,5 °C, rozsah postižené kůže > 50 %, centropáciální edém	lymfadenopatie (≥ 2 lokalizace), krevní obraz (eosinofilie, atypické lymfocyty), jaterní testy (↑ ALT, AST), proteinurie	DRESS
Purpurovitě infiltrované papuly, nekróza	krevní obraz (vyluč trombocytopenii), renální funkce (proteinurie, ↑ urea, kreatinin), hypokomplementemie	vaskulitis

příkladem jsou nežádoucí reakce na jodové kontrastní látky (JLK), konkrétní postup je doporučen metodickým listem Radiologických standardů^{6/}. Při použití premedikace je nutno mít na paměti, že sice snižuje výskyt a závažnost kožních i respiračních příznaků vyvolaných JKL, ale nezabrání anafylaxi vyvolané IgE protilátky. V posledních letech byl přehodnocen náhled na mechanismus reakcí na JKL, zhruba polovina z nich má dle současných poznatků imunologický podklad. Kožní testy jsou vhodným nástrojem jeho detekce i volby bezpečnější JKL pro příští použití. Navzdory zažitým představám odborné veřejnosti, kontaktní přecitlivělost na jodovou dezinfekci není rizikovým faktorem reakce na JKL.

Mezi léčebné postupy lékových alergií patří také metoda indukce lékové tolerance, desenzitizace. Lze ji využít u pacientů, u kterých vznikne nežádoucí reakce na lék, který nezbytně potřebují a který nelze adekvátně nahradit, např. u léčby nádorových onemocnění, roztroušené sklerózy, nespecifických střevních zánětů, diabetu, hemofilie apod. Postup desenzitizace spočívá v iniciálním podání velmi nízké, podprahové a proto tolerované dávky léku, a návazným opakovaním aplikace dávek stoupajících až k dávce léčebné v dostatečně krátkých intervalech, takže nedochází ke spuštění alergické reakce. Efekt trvá jen po dobu nepřerušené léčby, po pauze v řádu 2 až 3 dnů tolerance odezní a k další léčebné kúře je nutné desenzitizaci opakovat. Úspěšnost je udávána kolem 90 %, provedení vyžaduje zkušeného alergologa a režim intenzivní péče, průlomové reakce nutící k úpravě postupu nejsou vzácné. Desenzitizační protokoly se liší podle typu reakce: IgE mediované používají krátké intervaly a trvají několik hodin, pro lehké non-IgE mediované reakce jsou intervaly delší a cílová dávka bývá dosažena v řádu týdnů^{7,8/}.

Česká společnost alergie a klinické imunologie (ČSAKI) ustavila v roce 2013 Pracovní skupinu pro lékové alergie, součástí její náplně je též praktická pomoc kolegům všech oborů formou konzultace konkrétních pacientů. Seznam konzultačních pracovišť je k dispozici na webu ČSAKI^{9/}.

Literatura:

1. Demoly P, Adkinson NE, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park HS, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY. International Consensus (ICON) on Drug Allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-437.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356: 1255-5.
3. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wohrl S, Makowska J. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013; 68: 1219-1232.
4. http://www.csaki.cz/dokumenty/Czech_ENDA_Questionnaire.pdf
5. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, Santos AF, Zolkipli ZQ, Bellou A, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Clark AT, Demoly P, Dubois AEJ, DunnGalvin A, Eigenmann P, Halken S, Harada L, Lack G, Jutel M, Niggemann B, Ruëff F, Timmermans F, Vlieg-Boerstra BJ, Werfel T, Dhimi S, Panesar S, Akdis CA, Sheikh A on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026-1045.
6. Metodický list intravaskulárního podání jódových kontrastních látek (JKL) – příloha 2 Standardů zdravotní péče – „Národní radiologické standardy – radiodiagnostika – diagnostická část“. Soubor doporučení a návod pro tvorbu místních radiologických postupů na radiologických pracovištích v České republice. *Věstník MZ ČR*, 2011, částka 9: 431-433.
7. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, Campi P, Sanz ML, Castells M, Demoly P, Pichler WJ, for the European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 2010; 65: 1357-1366.
8. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A, Schnyder B, Whitaker P, Cernadas JSR, Bircher AJ and for ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013; 68: 844-852.
9. <http://www.csaki.cz/sit-pracovist>

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktoři: MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

