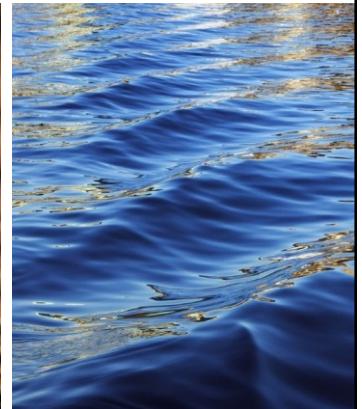


# Lékové hypersenzitivní reakce

MUDr. Mgr. Jiří NEVRLKA  
UPIRA s.r.o. (Úspěšná péče o imunitu, respiraci a alergie)  
Farmakologický ústav LF MU Brno, OKMI/KNPT FN Brno -  
Bohunice



## OBSAH

### Doporučené zdroje

- **Definice**
- **Klasifikace LHR**
- **Diagnóza:** Demoly P, et al. International Consensus (ICON) on Drug Allergy. Allergy 2014; 69:420-437. (česká verze ke stažení:  
[https://eaaci.org/...ICON\\_Drug\\_Allergy\\_Czech-web.pdf](https://eaaci.org/...ICON_Drug_Allergy_Czech-web.pdf))
  - **Anamnéza**
  - **Laboratorní testy:** Sedláčková L. In vitro diagnostika hypersenzitivních reakcí vyvolaných léky. Alergie 2013; 1:62-67.
  - **Kožní testy:** Sedláčková L, et al. Kožní testy v diagnostice lékové alergie (Doporučení Pracovní skupiny pro lékové alergie ČSAK). Alergie 2015; 4:268-276.
  - **Provokační testy**
  - **Praxe CZ**
- **Možnosti řešení (desenzibilizace)**

## DEFINICE

### Lékové nežádoucí účinky (Adverse drug reaction, definice WHO)

= výrazně škodlivé nebo nepříjemné reakce, vzniklé následkem intervence **související s použitím léčivého přípravku, které predikují riziko při budoucím podání** a opravňují k prevenci nebo specifické léčbě nebo změně dávkovacího režimu nebo vysazení přípravku.

- prevalence cca 10-20% hospitalizovaných, cca 7% ambulantních pacientů.

#### KLASIFIKACE:

- **A (augmented):** farmakologické, předvídatelné, reverzibilní, na dávce závislé NÚ. Cca 80% NÚ.
- **B (bizarre):** typicky nepředvídatelné a na dávce nezávislé NÚ u predisponovaných jedinců. Zahrnuje LHR alergické i nealergické + intolerance a idiosynkrazie (averze). Cca 10-15% NÚ.
- **C (chronic):** NÚ dané následky dlouhodobého užívání léků, závislé na dávce a délce léčby (např. SKS – útlum adrenální osy, Benzodiazepiny – závislost)
- **D (delayed):** NÚ karcinogenní a teratogenní, závisí na dávce a době léčby, mohou se projevit i s odstupem od ukončení léčby .
- **E (end of use):** NÚ vznikající při přerušení či vysazení léčby (např. opiáty - abstinenční příznaky)
- **F (failure):** NÚ dané lékovými a lékově-potravinovými interakcemi.

3 13.10.2022

## DEFINICE

### Lékové hypersenzitivní reakce (LHR / DHR)

= nežádoucí účinky léčiv, které svým klinickým obrazem odpovídají alergické reakci.

.. tvoří 15 % všech nežádoucích účinků léčiv a postihují více než 7 % obecné populace.

**LHR alergické („lékové alergie“) = prokázán konkrétní imunologický mechanismus.**

- .. nežádoucí reakce, u kterých se uplatňují protilátky a/nebo aktivované T-lymfocyty proti lékům nebo jejich metabolitům.
- .. nepředvídatelnost, vynucuje změnu léčby a mohou být potenciálně život ohrožující.

**LHR nealergické („lékové pseudoalergie“) = neúčastní se imunologický mechanismus.**

4 13.10.2022

## KLASIFIKACE

### Patofyzioologie LHR / DHR

#### LHR alergické

.. účastní se imunologický mechanismus.

→ tzv. **haptenová hypotéza**: aby lék (malá molekula) vyvolal reakci, musí se chovat jako hapten a vázat se irreverzibilně na proteiny, čímž tvoří antigeny.

→ tzv. **koncept farmakologické interakce s imunitním receptorem (p-i koncept)**: lék se váže nekovalentně na imunitní receptor (T-buněčný /TCR/ nebo HLA-molekulu)

- **Časné alergické LHR**: vznikají jako důsledek tvorby IgE via antigen-specifické B-lymfocyty po senzibilizaci. Po následné expozici léku přemostí IgE navázané na žírné buňky a bazofily, stimuluje uvolnění preformovaných mediátorů (např. histaminu, tryptázy, některých cytokinů jako TNF $\alpha$ ) a tvorbu nových mediátorů (např. leukotriénů, prostaglandinů, kininů, dalších cytokinů).

- **Pozdní alergické LHR**: jsou většinou zprostředkovány působením T-lymfocytů.

#### LHR nealergické

.. neúčastní se imunologický mechanismus

## KLASIFIKACE

### Patofyzioologie - LHR / DHR alergické

TYP	Typ imunitní odpovědi	Patofyzioologie	Klinické symptomy	Typická chronologie reakce
I	IgE	Degranulace žírných buněk a bazofilů	Anafylaktický šok, angioedém, urtičarie, bronchospasmus	Během 1 až 6 hodin po posledním požití léku
II	IgG a komplement	Na IgG a komplementu závislá cytotoxicita	Cytopenie	5-15 dní po zahájení terapie vyvolávajícím lékem
III	IgM nebo IgG a komplement nebo FcR	Depozice imunokomplexů	Sérová nemoc, urtičarie, vaskulitis	7-8 dní u sérové nemoci/urtičarie 7-21 dní po zahájení terapie vyvolávajícím lékem u vaskulitidy
IVa	Th1 (IFNy)	Monocytární zánět	Ekzém	1-21 dní po zahájení terapie vyvolávajícím lékem
IVb	Th2 (IL-4 a IL-5)	Eosinofilní zánět	Makulopapulózní exantém (MPE), DRESS	1 až několik dní po zahájení terapie vyvolávajícím lékem u MPE 2-6 týdnů po zahájení terapie vyvolávajícím lékem u DRESS
IVc	Cytotoxické T-lymfocyty (perforin, granzym B, FasL)	Smrt keratinocytů mediovaná CD4 nebo CD8	Makulopapulózní exantém, SJS / TEN, pustulózní exantém	1-2 dny po zahájení terapie vyvolávajícím lékem u fixní lékové erupce 4-28 dní po zahájení terapie vyvolávajícím lékem u SJS / TEN
IVd	T-lymfocyty (IL-8/CXCL8)	Neutrofilní zánět	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza	Typicky 1-2 dny po zahájení terapie vyvolávajícím lékem (ale i později)

DRESS, Léková reakce s eosinofilii a systémovými symptomy; SJS, Stevens-Johnsonův syndrom; TEN toxicická epidermální nekrolóza; MPE, maculo-papulózní exantém.

## KLASIFIKACE

### Patofyziologie - LHR / DHR NEalergické

- ✓ **Nespecifické uvolnění histamINU z žírných buněk a bazofilů** (např. opiáty, rentgen-kontrastní látky a vankomycin).
- ✓ **Nahromadění bradykininu** (inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu).
- ✓ **Neimunitní aktivace komplementu** (např. protamin).
- ✓ **Alterace metabolismu kyseliny arachidonové** (např. aspirin a NSA).
- ✓ **Farmakologicky navozený bronchospasmus** (např. betablokátory, oxid siřičitý uvolněný z léčivých přípravků obsahujících siřičitan).
- ✓ **Interakce léku s virovou infekcí** (např. "ampicilinový rash" spojený s EBV nebo souvislost mezi HHV-6 a DRESS).

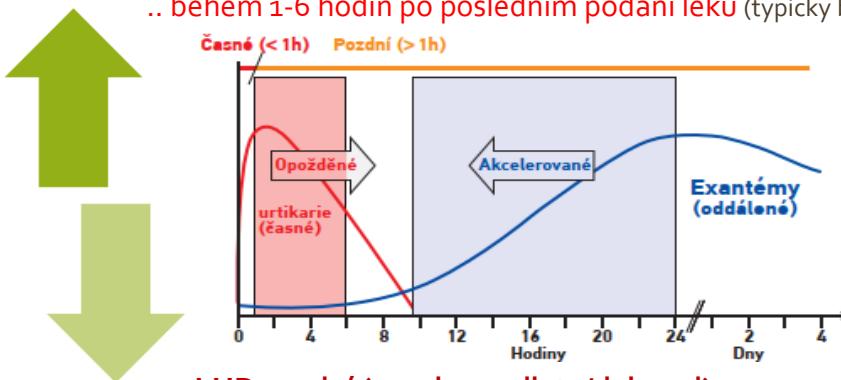
7 13.10.2022

## KLASIFIKACE

### Klinická klasifikace

#### LHR časné (immediate)

.. během 1-6 hodin po posledním podání léku (typicky během první hodiny).



#### LHR pozdní (non-immediate/delayed)

.. v intervalu delším než 1 hodina od iniciálního podání léku (typicky za 12-24 hodin).

- pozn.: je nutné brát v úvahu
- ✓ cestu podání
  - ✓ metabolismus léků
  - ✓ přítomnost kofaktorů
  - ✓ souběžně podávanou medikaci ovlivňující nástup a progresi LHR.

8 13.10.2022

## KLASIFIKACE

### Klinická klasifikace - projevy

#### LHR časné (immediate)

.. typicky časný IgE mediováný mechanismus.

.. typické příznaky: → časná urtikarie, angioedém

→ rýma, zánět spojivek, bronchospasmus

→ gastrointestinální symptomy (nausea, zvracení, průjem)

→ až anafylaxe, která může vést až k selhání oběhu (anafylaktický šok).



#### LHR pozdní (non-immediate/delayed)

.. typicky opožděný alergický mechanismus závislý na T-lymfocytech.

.. typické příznaky: → kožní: makulopapulózní exantém a opožděná urtikarie, fixní lékové erupce, vaskulitidy až těžké dermatózy (TEN, SJS, AGEP, SDRIFE).

→ postižení vnitřních orgánů a krvetvorby +/- kožní příznaky: HSS/DRESS/DiHS, vaskulitidy a SJS/TEN - jaterní postižení (DILI), renální selhání, plicní postižení - anémie, neutropenie, trombocytopenie, sérová choroba.

## Hypersenzitivní reakce na deriváty platiny

- Klasifikace
- Výskyt (Platina) .. kazuistiky
- Diagnostika
- Možnosti řešení

## PLATINA

### Lékové nežádoucí účinky (sk.A - nonLHR / nonDHR)



- Neurotoxicita, ototoxicita
- Emetogenita



- Lepší tolerance



- Myeolotoxicita
- GIT (nausea, zvracení, průjem)
- Parestezie a Dysestezie (1.6% LHR)

11 13.10.2022

## PLATINA

### Lékové hypersenzitivní reakce (sk.B - LHR / DHR)

TABLE 2: Types of hypersensitivity reactions, their characteristics, and how they are implicated in platinum agent hypersensitivity.

Type of hypersensitivity	Antigen	Mediated by	Mechanism	Involved in platinum hypersensitivity	Symptoms related
I	Soluble antigen	IgE	Mast cell and basophil degranulation	Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin (most)	Early onset symptoms: itching, chest pain, rash, anaphylactic reactions
II	Cell- or matrix-associated antigen	IgG, IgM	Phagocyte and NK-cell activation	Oxaliplatin	Hemolysis, thrombocytopenia
III	Soluble antigen	IgG	Immune complexes, Phagocyte and NK-cell activation, complement fixation	Oxaliplatin	Chronic urticaria, joint pain, proteinuria
IV	Soluble or cell-associated antigen	T-cells (TH1, TH2, Cytotoxic T cells)	Macrophage and eosinophil activation, cytotoxicity	Carboplatin, Cisplatin	Delayed reactions, hours or even days after infusion

**& LHR nealergické:** nespecifické uvolnění histaminu z žírných buněk a bazofilů.

12 13.10.2022

## PLATINA

### Lékové hypersenzitivní reakce (sk.B - LHR / DHR)

#### Cisplatina

- Incidence: 5-20%, typicky mezi 5.-8. cyklem, stoupá se současnou radioterapií
- typicky časná, v minutách po zahájení infuze

#### Carboplatina

- Incidence: 1-44%, 1.-5. cyklus méně než 1% > 6.cyklus 6.5% > 7. a více cyklů 27% > ..
- časné i pozdní, v minutách nebo dnech po zahájení infuze
- střední a těžké reakce až v polovině případů

#### Oxaliplatina

- Incidence: 5-20%, většinou po 6.cyklu **Při H1A premedikaci: 8% \***
- Typicky časné, v minutách až hodinách po zahájení infuze x ale méně i pozdní
- těžké život ohrožující reakce (anafylaxe) jsou vzácné (1.6% LHR)

\* Barrett C, et al. Incidence of hypersensitivity reactions in patients on H1-receptor antagonists receiving oxaliplatin-based chemotherapy. Journal of Oncology Pharmacy Practice : Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. 2022 Apr;28(3):577-581. DOI: 10.1177/10781552211003958.

## PLATINA

### Lékové hypersenzitivní reakce (sk.B - LHR / DHR)

#### KAZUISTIKA: pacientka kurz oxaliplatiny v 58 letech (AdenoCa recti)

- Hajariwala et al.; AJMCR, 4(1): 68-70, 2022; Article no. AJMCR.1041
- PRVNÍ až SEDMÁ APLIKACE: bez komplikací
- OSMÁ APLIKACE: do 5 minut kopřivka + angioedém plosky a dlaně + dušnost stridorózní (laryngeální edém) x vědomí neztratila, bez poklesu TK, bez kožního výsevu a otoku .. úprava na mediakci do 6 hodin

#### → Imponuje jako alergická LHR časná (1.typu)

- DOŠETŘENÍ: nebylo provedeno (pro obavy z anafylaxe a nedostupnost alergologa)
- ŘEŠENÍ: jiná chemoterapie

#### Oxaliplatina

- Incidence: 5-20%, většinou po 6.cyklu **Při H1A premedikaci: 8%** (Barret C et al. 2022)
- Typicky časné, v minutách až hodinách po zahájení infuze x ale méně i pozdní
- těžké život ohrožující reakce (anafylaxe) jsou vzácné (1.6% LHR)

## PLATINA

### Lékové hypersenzitivní reakce (sk.B - LHR / DHR)

#### KAZUISTIKA: pacient kurz oxaliplatiny v 60 letech (AdenoCa recti)

- VYSKOCIL J, et al. Type II hypersensitivity reactions after oxaliplatin rechallenge can be life threatening. International immunopharmacology. 2019, 74(-), 105728.
- PRVNÍ APLIKACE: bez komplikací
- DRUHÁ APLIKACE: do minut  $\uparrow\uparrow$  teplota + lab.  $\uparrow\uparrow$  CRP (92), prokalcitonin ( $>100$ ), Kr/s (217), LDH (16), bili (115) +  $\downarrow\downarrow$  Thr (23 .. D3 2) x vědomí neztratil, TK stabilní, bez kožní reakce, bez dalších známek sepsy

#### → Imponuje jako **sepsa vs. LHR alergická ale 2.typu**

- DOŠETŘENÍ: vyloučena infekční příčina, negativní SPT i BAT oxaliplatina (x 12. den) x pozitivní přímý Coombsův anti-globulinový test (lékem indukovaná hemolytická anemie)
- ŘEŠENÍ: přeléčen SCS, jiná chemoterapie

#### Oxaliplatina

- Incidence: 5-20%, většinou po 6.cyklu
- Typicky časné, v minutách až hodinách po zahájení infuze x ale méně i pozdní
- těžké život ohrožující reakce (anafylaxe) jsou vzácné (1.6% LHR)

15 13.10.2022

## PLATINA

### Lékové hypersenzitivní reakce (sk.B - LHR / DHR)

#### Cisplatina

- Incidence: 5-20%, typicky mezi 5.-8. cyklem, stoupá se současnou radioterapií
- typicky časná, v minutách po zahájení infuze

#### KAZUISTIKA: pacientka kurz cisplatiny v 62 letech (Ca ovarii)

- PRVNÍ APLIKACE: bez komplikací
- DRUHÁ a TŘETÍ APLIKACE: do 5 minut horkost + pocit „tlaku a rozširování“ hlavy (bez otoku) + kýchání a ucpávání nosu + dušnost s opresí bez pískotů + bolest svalů x vědomí neztratila, bez poklesu TK, bez kožního výsevu a otoku
- Další anamnéza: podobné potíže u jiných léků (po několika opakovánítbl. Prednisonu, méně po větších dávkách Pyridoxinu)

#### → Imponuje jako **nealergická LHR, případně nonLHR (sk.A)**

- DOŠETŘENÍ: SPT cisplatin negativní, SPT + slgE prednison, prednisolon a dexamethason negativní
- ŘEŠENÍ: premedikace H1A tbl. a pomalejší podávání infuze cisplatiny

16 13.10.2022

## DIAGNÓZA

### KDY VYŠETŘUJEME ?

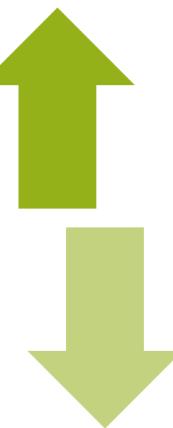
#### KDY VYŠETŘOVAT ?

- ✓ anamnéza předchozí LHR + lék je potřebný + nemá srovnatelně účinnou a strukturně nepříbuznou alternativu + poměr přínosu a rizika je příznivý.
- ✓ anamnéza předchozí těžké LHR na neznámý lék (nalezení příčinného léku je nejlepší způsob, jak pacienta chránit).

#### KDY NEVYŠETŘOVAT ?

- ✓ není kauzalita lékové alergie (nekompatibilní symptomatologie, časový průběh, léky následně tolerované, reakce vyskytující se bez předchozího užívání léku).
- ✓ nekompatibilní diagnóza (např. herpetický výsev, chronická kopřivka).
- ✓ provokační lékové testy, pokud původní reakce byla příliš závažná (nekontrolovatelná reakce a těžké život ohrožující reakce).
- ✓ screening osob bez předchozí alergické lékové reakce (výjimky)

17 13.10.2022



## DIAGNÓZA

### KLINICKÉ NÁSTROJE

#### • důkladná anamnéza



#### • in vitro (laboratorní) testy

- .. bezpečné, jednoduše proveditelné (i ambulantně)
- x omezený počet, obvykle neznámá či slabá výpovědní hodnota



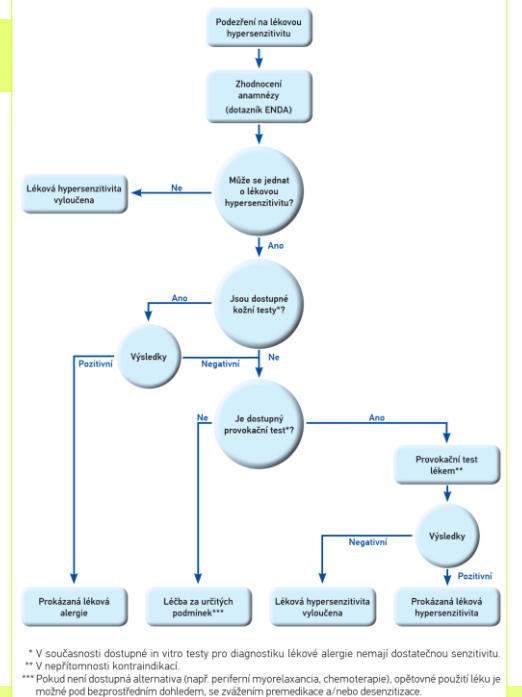
#### • in vivo testy

- .. dobrá výpovědní hodnota, kompletní spektrum léků
- x riziko pro pacienta, pracnost a čas, vhodné lůžkové zázemí

#### ✓ standardizované kožní testy



#### ✓ provokační testy lékem



18 13.10.2022

# DIAGNÓZA

## ANAMNÉZA (dotazník ENDA .. drug hypersensitivity questionnaire)

### • Příznaky

→ kompatibilita s LHR?

### • Časový průběh příznaků

- předchozí expozice
- interval mezi poslední dávkou a nástupem příznaků
- efekt přerušení léčby

### • Ostatní užívaná medikace

### • Předchozí zdravotní potíže

- včetně jiných alergií a nemocí jako chronická kopřívka nebo chronická rinosinusitida.

**! Časné vyhotovení !**

19 13.10.2022

<b>LÉKOVÁ HYPERSENSITIVITA</b>		Číslo protokolu _____	Datum protokolu _____																												
VÝSLEDUJÍCÍ:																															
Ime _____ Adresa _____ PACIENT: Ime _____ Váha _____ kg Výška _____ cm Povolání _____ Rád bych výplňtu oznámenku formatickým příslušnou specifikací	Prescríbér: _____ Tel.: Fax: _____ E-mail: _____	Datum narození: _____	Věk: _____ let																												
_____																															
_____																															
LÉKOVÁ REAKCE (je označeno více možností, m.e. zvláštnost počítat, pokud výjde číslo)		DATUM REAKCE																													
<input type="checkbox"/> anafilaktická reakce <input type="checkbox"/> molekulární reakce <input type="checkbox"/> urikázuální reakce <input type="checkbox"/> CDEA (komplexní degranulace endoteliových a makrofágových buněk) _____ <input type="checkbox"/> extramolekulární reakce <input type="checkbox"/> výrovná reakce / anafylaxe <input type="checkbox"/> zánětová reakce <input type="checkbox"/> Stevens-Johnson syndrom / TEN (M. Lyell) <input type="checkbox"/> Eosinofilová granulomatoza <input type="checkbox"/> purpura / v. podk. syndromy <input type="checkbox"/> konstitutivní dematura / atopická pětina / hematoprotická pětina <input type="checkbox"/> urikázuální vzdállost <input type="checkbox"/> urikázuální <input type="checkbox"/> atopická / alergická <input type="checkbox"/> jas / specifikace <input type="checkbox"/> neutrofily / leukozyzy		<input type="checkbox"/> <b>DIFFERENCIALNÍ DIAGNOZA:</b> <b>■ POLYKLUPUČOBÍLÉ FAKTOŘY:</b> <input type="checkbox"/> výzva indikce c. chloupk. o jas <input type="checkbox"/> horečka <input type="checkbox"/> výzva indikce c. se o ne o seni zámo <input type="checkbox"/> výzva indikce c. se o ne o seni zámo <input type="checkbox"/> fyzické náruška <input type="checkbox"/> jas / specifikace																													
<b>■ VÝVOJ:</b> 																															
<b>■ EFLORESCENCE: Družstvo - Drženka (1+)</b> 																															
<b>GASTROENTERICKÁ A RESPIRAČNÍ PRÍZNAKY:</b> <input type="checkbox"/> bázen / zvratky <input type="checkbox"/> žlout / krv <input type="checkbox"/> kořel <input type="checkbox"/> dýchnutie <input type="checkbox"/> diabet / PEF dole FEVI <input type="checkbox"/> pokr. / bronchoskopie <input type="checkbox"/> rýma <input type="checkbox"/> výkly / z nosu		<b>■ PŘEDCHOZÍE PRÍZNAKY:</b> <input type="checkbox"/> generované <input type="checkbox"/> z horečky <input type="checkbox"/> z maledativu <input type="checkbox"/> z maledativu plného c. lokálizace <input type="checkbox"/> z onik <input type="checkbox"/> z onik <input type="checkbox"/> z onik / z lokalizace <input type="checkbox"/> z onik / z lokalizace <input type="checkbox"/> z onik / z lokalizace <input type="checkbox"/> jas / specifikace																													
<b>KARDIOVASKULÁRNÍ PRÍZNAKY:</b> <input type="checkbox"/> tachycardie puls: _____ min																															
<b>■ KLINICKÝ PRŮBĚH:</b> <p>■ Seznam všech léků včetně volné prodejen, přírodních léčivých prostředků a potravních obsahových aditiv v době reakce:</p> <p>_____</p>																															
<b>■ SUSPEKTNÍ LÉKY:</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Generický název léku a forma užívání</th> <th>Dosis / doba / cesta podání / délka terapie</th> <th>Interval mezi dnikou a reakcí</th> <th>Přesného léčbu tunto způsobem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. _____</td> <td>mg/d. _____ d</td> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy</td> </tr> <tr> <td>2. _____</td> <td>mg/d. _____ d</td> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy</td> </tr> <tr> <td>3. _____</td> <td>mg/d. _____ d</td> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy</td> </tr> <tr> <td>4. _____</td> <td>mg/d. _____ d</td> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy</td> </tr> <tr> <td>5. _____</td> <td>mg/d. _____ d</td> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy</td> </tr> <tr> <td>6. _____</td> <td>mg/d. _____ d</td> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy</td> </tr> </tbody> </table>				Generický název léku a forma užívání	Dosis / doba / cesta podání / délka terapie	Interval mezi dnikou a reakcí	Přesného léčbu tunto způsobem	1. _____	mg/d. _____ d	_____	<input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy	2. _____	mg/d. _____ d	_____	<input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy	3. _____	mg/d. _____ d	_____	<input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy	4. _____	mg/d. _____ d	_____	<input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy	5. _____	mg/d. _____ d	_____	<input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy	6. _____	mg/d. _____ d	_____	<input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy
Generický název léku a forma užívání	Dosis / doba / cesta podání / délka terapie	Interval mezi dnikou a reakcí	Přesného léčbu tunto způsobem																												
1. _____	mg/d. _____ d	_____	<input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy																												
2. _____	mg/d. _____ d	_____	<input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy																												
3. _____	mg/d. _____ d	_____	<input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy																												
4. _____	mg/d. _____ d	_____	<input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy																												
5. _____	mg/d. _____ d	_____	<input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy																												
6. _____	mg/d. _____ d	_____	<input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> plnásy																												
<b>■ SOUČASNÁ MEDIKACE</b> <input type="checkbox"/> způsobený																															
<b>■ OPATŘENÍ POUŽITÁ KE ZVLADNUTÍ AKUTNÍ LÉČIVÉ REAKCE:</b> <input type="checkbox"/> bez léky <input type="checkbox"/> antihistaminika <input type="checkbox"/> kortikosteroidy = lokális. <input type="checkbox"/> kortikosteroidy = systém. <input type="checkbox"/> lehce / středně <input type="checkbox"/> zářivky / antihistamínky <input type="checkbox"/> zářivky / antihistamínky <input type="checkbox"/> zářivky / antihistamínky <input type="checkbox"/> jas / specifikace																															
<b>■ OSORNÍ ANAMNÉZA:</b> <p>1) BYLY PODOBNÉ PRÍZNÁKY POZOROVÁNY I BEZ POŽIŠTÁNÍ SUSPEKTNÍHO LÉKU? <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo</p> <p>2) BYLY PODOBNÉ PRÍZNÁKY POZOROVÁNY I BEZ POŽIŠTÁNÍ SUSPEKTNÍHO LÉKU? <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> seni zámo</p>																															

# LABORATORNÍ TESTY

## Testy lékově NESPECIFICKÉ

- ✓ **Tryptáza a histamin:** v případě časné reakce typu anafylaxe může měření histamINU a/nebo tryptázy v krvi potvrdit účast bazofilů a žírných buněk nezávisle na příčině jejich degranulace.
- ✓ **Tryptáza:** sérum, optimální čas odběru od začátku reakce lehké 15-60 minut, těžké 0.5-2 hodiny (někdy zvýšená hladina přetravává až 6 hodin). + Druhý odběr (srovnání s bazální hladinou) po několika dnech.
- ✓ **Histamin:** plazma (okamžitá separace a zamražení při -20 st.C), optimální čas odběru od začátku reakce 1-15 minut, u těžkých reakcí někdy zvýšená hladina přetravává až 2 hodiny.
- ✓ **Vyšetření složek komplementu a cirkulujících imunokomplexů:** III.typ alergie, plná krev, při vysoké hodnotě nespecifického CIK (CIK-PEG) podezření na stimulaci antigenem, resp. při snížené hodnotě CIK a/nebo cirkulujícího C3 a C4 suspekce ukládání IK do tkání (**alergen vs. infekce, autoimunity, vaskulitidy, glomerulonefritida, odlišení lze částečně specifickým CIK-C1q**).
- ✓ **Histologické vyšetření kožního vzorku**

20 13.10.2022

## LABORATORNÍ TESTY

### NAČASOVÁNÍ

#### Testy lékově nespecifické:

- slouží ke konfirmaci typu imunitní (alergické) reakce, resp. anafylaxe.
- **za trvání reakce (v průběhu patologických změn)**



#### Testy lékově specifické:

- **interval 3-4 týdny až 3-6 měsíců**

**x dřívější odběr:** riziko falešně negativního výsledku (snížení IgE konzumpcí během reakce a snížení odpovědi v T-lymfocytárních testech jejich aktivací in vivo).

**x pozdější odběr:** riziko falešně negativního výsledku (postupné snížení titrů IgE i BAT a T-lymfocytární reaktivita v řádu měsíců až let podle předmětné lékové skupiny).

## LABORATORNÍ TESTY

### Testy lékově SPECIFICKÉ

Předpokladem cílené in vitro diagnostiky je správně určit patofyzioligický mechanismus (dle kliniky,...) a skutečnost, že reakci vyvolává testovaná látka (ne její metabolit).

#### Testy pro alergické reakce typu II a III (cytotoxické + imunokomplexové):

- **Coombsův test** (přímý antiglobulinový test):
  - ✓ nespecifický test na hemolytické anemie indukované léky

- **Lékově-specifické protilátky IgM nebo IgG:** specifické vyšetření s významem například u:
  - ✓ cytopenie indukované léky (např. heparinem indukovaná trombocytopenie typ II – vysoká senzitivita vs. nízká specifita /"nealergická" prevalence dle typu pacienta 3%-50%/)
  - ✓ LHR typu III na vakcíny
  - ✓ alergie na dextransy

## LABORATORNÍ TESTY

### Testy lékově SPECIFICKÉ

#### Testy pro alergické reakce typu I (IgE mediované, časné):

##### ➤ Funkční testy basofilů

###### ➤ Lékově-specifické protilátky IgE: plná krev

.. pro většinu léků nejsou dostupné vůbec nebo jsou k dispozici bez průkazné validace testu. Důležitý může být i nosič léku v testu (např. sety s chinolony vázané na sepharozu vs. na nitrocelulózu).

.. validovaným testům často chybí senzitivita, ale jsou poměrně specifické (>90 %)

.. přínos určitý je doložen pro:

✓ ATB PNC typu: senzitivita 40-60% x specifita 10-95%

✓ Myorelaxancia: senzitivita 40-90% x specifita 90-100%

✓ Propyfenazon: senzitivita 58%\*

✓ kazuistiky: inzulin, ASA, ATB erytromycin/ cefalosporiny/ chinolony, chlorhexidin, tetanický toxoid

## LABORATORNÍ TESTY

### Testy lékově SPECIFICKÉ

#### Testy pro alergické reakce typu I (IgE mediované, časné):

##### ➤ Lékově-specifické protilátky IgE:

###### ➤ Funkční testy basofilů: krev s heparinem (nebo separované leukocyty)

.. slibné, ale proces ověřování spolehlivosti pro vybrané léky stále probíhá.

.. komerční validované alergeny **x ale lze provést s jakýmkoli lékem tekuté formy** (otázka koncentrace léku – možnost nespecifické aktivace basofilů tj. vhodná „zdravá“ kontrola).

###### → Test aktivace basofilů (BAT):

.. inkubace s lékem a detekce procenta aktivovaných basofilů průtokovou cytometrií (aktivitační znak CD203c+/konstitučně povrchový/ nebo CD63+ /konstitučně intracelulární/).

.. přínos určitý je doložen pro:

✓ ATB PNC typu

✓ Myorelaxancia: senzitivita 54-64% x specifita 93-100%\*

✓ Pyrazolony (propyfenazon) a některá další NSA

✓ kazuistiky: Kortikoidy, Hepariny, Omeprazol, Atropin, RTG KL, ATB klavulanát/ chinolony, ...

→ Inkubační stanovení mediátorů uvolněných basofily (histamin, leukotrieny, eikosanoidy)

## LABORATORNÍ TESTY

### Testy lékově SPECIFICKÉ

#### **Testy pro alergické reakce typu IV (T-lymfocyty mediovány, pozdní):**

➤ **Funkční lymfocytární testy:** plná krev nebo mononukleární frakce, inkubujeme s lékem, detekuje se proliferace T-lymfocytů, zmnožení aktivačních znaků nebo produkci odpovídajících cytokinů.  
.. nejsou běžně dostupné (expertní a výzkumné laboratoře)

→ **Lymfocytární transformační testy (LTT):** inkubace s lékem v tkáňové kultuře a nepřímé měření proliferace T-lymfocytů pomocí do DNA inkorporovaného  $^{3}\text{H}$ -thymidinu nebo jiných neizotopových markerů např. bromodeoxyuridinu. Přínos: ATB PNC typu/ cefalosporiny/ chinolony/ sulfonamidy + Antiepileptika a další skupiny

→ **Měření aktivačních znaků T-lymfocytů:** CD25, CD69, CD71, HLA-DR\*

→ **Měření vybraných cytokinů:** intracelulární - průtoková cytometrie x supernatant – ELISA a ELISPOT. Přínos je doložen pro: ATB PNC typu/ Sulfamethoxazol + Antiepileptika (karbamazepin)

#### ➤ **Genetické znaky:**

- ✓ Abacavir: HLA B\*5701 – screening (pozitivní prediktivní hodnota 55 % a negativní prediktivní hodnota 100 %, pokud je negativní patch test)
- ✓ Karbamazepin v populaci Chanů: HLA B\*1502.

## KOŽNÍ TESTY

### Charakteristika

**Kožní test = „minimální forma provokačního testu“ (rizika i výhody).**

- u různých lékových skupin se prediktivní hodnoty liší. **Obecně je prediktivní hodnota považována za vyšší než u dostupných in vitro (laboratorních) testů.**
- **Cave:** negativní (i kompletní) kožní testace spolehlivě nevylučuje alergii na daný lék, proto je vhodné (cost/benefit) ji doplnit Provokačním testem.

**Velmi dobrá konzistentní data jsou pro:**

- ✓ beta-laktamová antibiotika
- ✓ periferní myorelaxancia
- ✓ hepariny
- ✓ soli platiny

## KOŽNÍ TESTY

### Charakteristika

- u mnoha léků jsou podmínky provedení testů z hlediska standardizace a validace nedostatečně prostudovány a bývají v literatuře zpochybňovány.

- obecně je důležitá znalost správné koncentrace (bezpečnost vs. možnost iritačního působení a tedy nižší specificita) pro jednotlivé typy léků a jednotlivé typy testů.

.. doporučení koncentrací systémově podávaných léků pro kožní testy EAACI (Brockow 2013)

.. rozpočtědlem je obvykle FR (resp. FR z komplexu hydrofobních léků v dimethylsulfoxidu DMsO), resp. pro patch testy bílá vazelína.

#### Nativní vs. Komerční diagnostika:

- pro prick a intradermální testy jsou k dispozici jen ve velmi omezeném spektru, v ČR nemají registraci (možný je mimořádný dovoz) – např. ATB PNC hlavní alergenní determinanta (benzylpeniciloyl -octa-L-lysin), PNC vedlejší alergenní determinanty (peniciloát sodný), amoxycilin, klavulanát).
- pro epikutánní testy jsou lépe dostupné (např. Chemotechnique Diagnostics SW – 29 systémových léčiv ze skupiny ATB, NSA a další).

27 13.10.2022

## KOŽNÍ TESTY

### NABÍDKA

#### • Kožní testy pro ČASNÝ typ reakce (I.typ):

- časný odečet: 15-20 minut

##### ➤ kožní prick test (SPT skin prick test):

.. jednoduché, rychlé, levné, i neparenterální formy

.. vysoká specificita x nízká senzitivita.



##### ➤ kožní intradermální test (IDT):

.. při negativitě SPT (vysoká senzitivita) x problém správné koncentrace

(nižší specificita), náročnost, větší riziko (až anafylaxe), sterilní parenterální forma

#### • Kožní testy pro POZDNÍ typ reakce (IV.typ):

##### ➤ kožní intradermální (IDT) s pozdním odečtem

##### ➤ kožní epikutánní testy (patch testy)

28 13.10.2022

## KOŽNÍ TESTY

### NABÍDKA

#### • Kožní testy pro ČASNÝ typ reakce (I.typ):

➤ kožní prick test (SPT skin prick test):

➤ kožní intradermální test (IDT):

#### • Kožní testy pro POZDNÍ typ reakce (IV.typ):

- vhodné pro izolované kožní reakce opožděné typu IV

x u kožních reakcí se systémovými projevy (HSS/DRESS/DiHS, vaskulitis, SJS/TEN) min. s opatrností

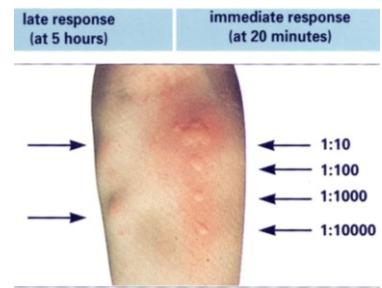
x u kožních reakcí typu II (cytotoxické) a III (imunokomplexové) nejsou indikovány

➤ kožní intradermální (IDT) s pozdním odečtem tj. za 24-(48-72) hodin, viz

➤ kožní epikutánní testy (patch testy) s odečtem za 48-72-(96) hodin

.. jednoduché, nevyžadují parenterální formu + vysoká specifita, možnost foto patch testu

x nízká senzitivita, menší znalost a dostupnost mezi lékaři



## KOŽNÍ TESTY

### NAČASOVÁNÍ

• interval 3-4 týdny až 3-6 měsíců

• po úplném odeznění reakce (aplikujeme na „zdravou“ kůži) + po úplné eliminaci příčinného léku z organismu + po odeznění vlivu léků použitych k léčbě reakce.

**x dřívější odběr:** riziko falešně negativního výsledku (snížení reaktivity IgE konsumpcí během reakce, resp. T-lymfocytární aktivací in vivo).

**x pozdější odběr:** riziko falešně negativního výsledku (postupné snížení titrů slgE a T-lymfocytární reaktivity v řádu měsíců až let podle předmětné lékové skupiny + možně další vlivy).

• je třeba **eliminovat interferující léky** s výsledky kožních testů (viz dále) + při anafylaxi je vhodné vysadit 48 hodin předem léky akcentující tříži event. reakce na kožní test nebo interferující s event. záchrannou léčbou (ACEI, Beta-blokátory).

• **neprovádíme při:**

→ exacerbaci alergického onemocnění

→ při akutním horečnatém infektu

→ relativní KI gravidita (dopady event. anafylaxe pro plod)

→ primum non nocere - je třeba posoudit cost/benefit při život ohrožujících (anafylaxe) a jiných závažných reakcích (kožní se systémovými projevy).

## KOŽNÍ TESTY

### INTERFERUJÍCÍ LÉKY (wash-out perioda)

- **Kožní testy pro ČASNÝ typ reakce (I.typ, IgE mediováný):**

- min. 5 dnů: H1-antihistaminika, TCA, fenothiaziny (neuroleptika, resp. antiemetika)
- SKS krátkodobě podávaný: do 50mg prednisonu min. 3 dny x nad 50mg min. týden
- SKS dlouhodobě podávaný: nad 10mg prednisonu min. 3 týdny
- Omalizumab: min. 4 týdny
- Topické KS a kalcineuriny v dané kožní oblasti: min. týden

- **Kožní testy pro POZDNÍ typ reakce (IV.typ. T-lymfocytárně mediováný):**

- Silná expozice UV záření: min. 4 týdny
- SKS krátkodobě podávaný: nad 50mg min. týden
- **SKS dlouhodobě podávaný: nad 10mg prednisonu min. 3 týdny**
- Topické KS a kalcineuriny v dané kožní oblasti: min. 2 týdny



## PROVOKAČNÍ TESTY LÉKEM (PTL)

### Charakteristika

- zlatý standard \_ dokáže potvrdit či vyloučit LHR + prokázat toleranci léku, který je jako příčina reakce méně pravděpodobný.

.. pokud lék není k dispozici ve formě adekvátní k vyvolání reakce (např. imunogenní je metabolický derivát) jsou k potvrzení diagnózy LHR nezbytné.

- **Cave: ani negativní PTL nezararučuje toleranci léku v budoucnosti** (např. negativní prediktivní hodnota s beta-laktamovými antibiotiky 94 - 98 % nebo NSA přes 96 %)

→ **komplexní postupné testování může navodit přechodnou desenzitizaci** (např. u alergie na beta-laktamová antibiotika resenzitizace po negativním PTL v rozsahu od 0,9 % do 27,9 %) \_ možné je opětovné testování (o 2 až 4 týdny později) ve skupině pacientů s těžkými časnými reakcemi a negativními výsledky prvního vyšetření je možné → problémem může být také kolísavý stav neodpovídavosti u některých pacientů (non-responders)

- **Provádí se zejména u:**

- ✓ NSA
- ✓ lokální anestetika
- ✓ antibiotika jiná než beta-laktamová
- ✓ beta-laktamová antibiotika po negativních kožních testech

## PROVOKAČNÍ TESTY LÉKEM (PTL)

### KI a prevence než.reakcí

#### - kontraindikace

→ **nekontrolovatelné a/nebo těžké život ohrožujících LHR** (těžké kožní reakce např. SJS, TEN, DRESS, vaskulitis, AGEP, systémové reakce např. DRESS, postižení vnitřních orgánů, hematolog.reakce)

→ **závažné souběžné onemocnění a těhotenství** (s výjimkou léku nezbytného pro toto onemocnění nebo během těhotenství či porodu).

#### - zvážit cost/benefit

→ **anafylaxe** je možné testovat po zvážení prospěchu a rizika.

→ **potřeba léku** - není indikováno, pokud dotyčný lék pravděpodobně nebude znova potřeba a existuje několik strukturně nepříbuzných náhradních léků.

#### - prevence nežádoucích reakcí

→ provádět v podmínkách zajišťujících co nejvyšší bezpečnost - vyškolený personál (informovaný o probíhajícím testu, připravený identifikovat časné příznaky pozitivní reakce a připravený zvládnout život ohrožující reakci) + dostupné vybavení pro okamžitou resuscitaci.

→ přednost se dává perorální cestě podávání

## ŘEŠENÍ LHR

### Možnosti řešení LHR/DHR



- Přerušení infuze
- Léková intervence: adrenalin → H1A, SCS, RABA .. volume-infuze, O2
- Monitorace



- Řádné došetření na LHR/DHR → úprava běžného podání (prodloužení, premedikace)
- Aplikace jiného léku (nejlépe po vyloučení zkřížené reaktivit)
- Premedikace: H1A, H2A, SCS, .. biologika: anti-IgE (omalizumab)



- Četné publikované protokoly →

# DESENZIBILIZACE

## Desenzibilizace obecně (chemoterapie)

TABLE 5: Castells' 12-step desensitization protocol.

Step	Solution	Rate (mL/h)	Time (in minutes)	Volume infused per step (mL)
1	100-fold dilution of final target concentration	2.0	15	0.50
2		5.0	15	1.25
3		10.0	15	2.50
4		20.0	15	5.00
5		5.0	15	1.25
6	10-fold dilution of final target concentration	10.0	15	2.50
7		20.0	15	5.00
8		40.0	15	10.00
9	Concentration was calculated by subtracting the cumulative dose	10.0	15	2.50
10		20.0	15	5.00
11	administered in steps 1–8 from the total target dose	40.0	15	10.00
12		75.0	prolonged to complete target dose	232.50

výrazně  
naředit

vhodné  
přestávky

postupně  
zvyšovat  
dávku

premedikace

M. C. Castells, N. M. Tennant, D. E. Sloane et al., "Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases," Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 122, no. 3, pp. 574–580, 2008.

# DIAGNOSTIKA a DESENZIBILIZACE

a specializace  
207 (CZ)

"Léková  
centra"

<https://www.csaki.cz/sit-pracovist>

<https://www.upira.cz>

název, adresa	konzultující lékař	kontakt
Alergologický kabinet pro atopickou dermatitu, FN Brno - Královo Pole, Žižkova 50, 626 00 Brno	MUDr. Brigitte Arndtová, Ph.D.	tel: 500 239 000 - alergologický kabinet pro atopickou dermatitu, Žižkova 50, 626 00 Brno mailto:enviro@seznam.cz tel: 543 183 121 mailto:sava.pesak@fnus.cz
Ústav klinické imunologie a alergologie, FNUSA Brno Oddělení laboratorní imunologie	MUDr. Sáva Pešák	
Fakultní nemocnice Brno, Špitálská 10, 602 00 Brno	Dr. MUDr. MUDr. Th. Ph. D.	tel: 543 182 128 mailto:vejtech.thong@fnbr.cz mailto:irena.krcanova@fnhk.cz
Ústav klinické imunologie a alergologie, FN Hradec Králové Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové	MUDr. Irena Křcmová, CSc. MUDr. Jakub Novosad, Ph.D.	tel: 495 833 771; 602 828 310; 495 833 781 mailto:jakub.novosad@fnhk.cz mailto:irena.krcanova@fnhk.cz
Klinika nemoci kožních a pohlavních, FN Hradec Králové Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové	MUDr. Adriana Šrotová Doc. MUDr. Karel Etter, CSc.	jakub.novosad@fnhk.cz, adriana.srotova@fnhk.cz tel: 495 836 389 - pouze kožní projekty
Alergologická ambulance, Dětské odd. Oblastní nemocnice Kolín Žižková 146, 280 00 Kolín Oddělení alergologie a klinické imunologie FN Olomouc	MUDr. Jaromír Paukert MUDr. Jarmila Peprníková	tel: 321 756 418 mailto:jaromir.paukert@nemocnicekolin.cz tel: 588 443 245 - lokální anestetika, NSA
L.P.Pavlova 6, 775 20 Olomouc Ústav imunologie a alergologie FN Plzeň Aléj Svobody 80, 304 60 Plzeň	MUDr. Eva Henklová MUDr. Martin Líska MUDr. Jana Hanžlíková	mailto:jarmila.peprnikova@fnol.cz, eva.henklova@fnol.cz mailto:liska@fplzen.cz tel: 377 103 399 - anestetika vč. myorelaxancií mailto:hanzikova@fplzen.cz
Laboratoř klinické imunologie FN Královské Vinohrady Praha Šrobárova 50, 100 34 Praha 10	Doc. MUDr. Petr Kučera, Ph.D.	tel: 267 162 917 - anestetika mailto:petr.kucera@fnkv.cz
Ústav imunologie 2. LF a FM Motol Praha V Úvalu 84, Praha 5 Institut klinické a experimentální medicíny, Praha Videnská 1958/9, 140 00 Praha 4 Immuanya spol.s.r.o. Praha	MUDr. Eva Vernerová MUDr. Margareta Beyerová MUDr. Eva Dářková, CSc.	mailto:eva.vernerova@fmotol.cz - lokální anestetika mailto:margareta.beyerova@ikem.cz mailto:eva.darkova@immuanya.org
Křížková 147/77, 186 00 Praha 8 Centrum alergologie a klin. imunologie a OKBH Homolka Praha Roentgenova 2, 150 30 Praha 5	MUDr. Ivana Šetinová MUDr. Lenka Sedláčková	mailto:dankova@immuanya.org, setinova@immuanya.org mailto:lenka.sedlacekova@homolka.cz
synlab cz s.r.o. Praha Jankovského 2, 170 00 Praha 7	MUDr. Stanislava Štěpánová Honzová	mailto:stanislava.honzova@synlab.cz - pouze lab.testy
Oddělení klinické imunologie a alergologie ZÚ Ústř nad Labem Moskevská 15, 400 01 Ústř nad Labem	MUDr. Dalibor Jílek, CSc.	mailto:dalibor.jilek@zuul.cz - lokální anestetika
Alergologická ambulance plnícního odd. KN Tomáše Bati Zlín Havlíčkovo nábřeží 600, Zlín	MUDr. Vladimír Ríhák MUDr. Zimulová	mailto:rihak@bnzlin.cz; mailto:zimulova@bnzlin.cz