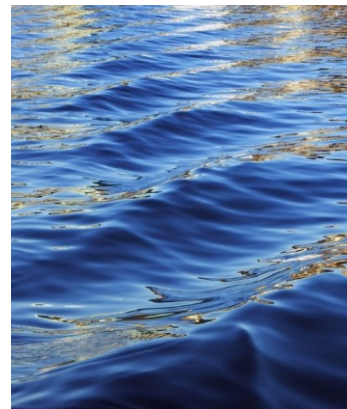


Lékové hypersenzitivní reakce

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



Datum vytvoření: 01/2023
Datum expirace: 03/2024

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)
 - **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 ČSAKI). 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.

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, vynucují změnu léčby a mohou být potenciálně život ohrožující.

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

KLASIFIKACE

Patofyziologie 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 ireverzibilně 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)

- **Časně alergické LHR**: vznikají jako důsledek tvorby IgE via antigen-specifické B-lymfocyty po senzibilizaci. Po následné expozici léku IgE vytvoří vazebný most na žírné buňky a bazofily, dochází k uvolnění preformovaných mediátorů (např. histaminu, tryptázy, některých cytokinů jako TNF α) a ke tvorbě nových mediátorů (např. leukotrienů, prostaglandinů, kininů, dalších cytokinů).
- **Pozdní alergické LHR**: jsou většinou zprostředkované působením T-lymfocytů.

LHR nealergické

.. neúčastní se imunologický mechanismus

KLASIFIKACE

Patofyziologie - LHR / DHR alergické

Typ	Typ imunitní odpovědi	Patofyziologie	Klinické symptomy	Typická chronologie reakce
I	IgE	Degranulace žírných buněk a bazofilů	Anafylaktický šok, angioedém, urtikarie, 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, urtikarie, vaskulitis	7-8 dní u sérové nemoci/urtikarie 7-21 dní po zahájení terapie vyvolávajícím lékem u vaskulitidy
IVa	Th1 (IFN γ)	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 eosinofilií a systémovými symptomy; SJS, Stevens-Johnsonův syndrom; TEN toxická epidermální nekrolýza; MPE, maculo-papulózní exantém.

KLASIFIKACE

Patofyziologie - LHR / DHR NEalergické

- ✓ **Nespecifické uvolnění histaminu z žírných buněk a bazofilů** (např. opiáty, rentgenkontrastní 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 siřičitany).
- ✓ **Interakce léku s virovou infekcí** (např. "ampicilinový rash" spojený s EBV nebo souvislost mezi HHV-6 a DRESS).

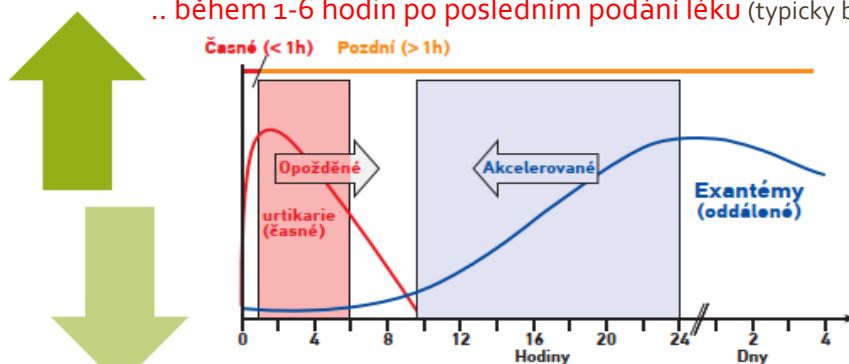
7 09.03.2024

KLASIFIKACE

Klinická klasifikace

LHR časně (immediate)

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



pozn.: je nutné brát v úvahu

- ✓ cestu podání
- ✓ metabolismus léků
- ✓ přítomnost kofaktorů
- ✓ souběžně podávanou medikaci ovlivňující nástup a progresi LHR.

LHR pozdní (non-immediate/delayed)

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

8 09.03.2024

KLASIFIKACE

Klinická klasifikace - projevy

LHR časné (immediate)

.. typicky časný IgE mediovaný 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.

9

09.03.2024

DIAGNÓZA

KDY VYŠETŘUJEME ?

KDY VYŠETŘOVAT ?

✓ anamnéza předchází LHR + lék je potřebný + nemá srovnatelně účinnou a strukturně nepříbuznou alternativu + poměr přínosu a rizika je příznivý.

✓ anamnéza předchází 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)

10

09.03.2024

DIAGNÓZA KLINICKÉ NÁSTROJE

- důkladná anamnéza**



- in vitro (laboratorní) testy**

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



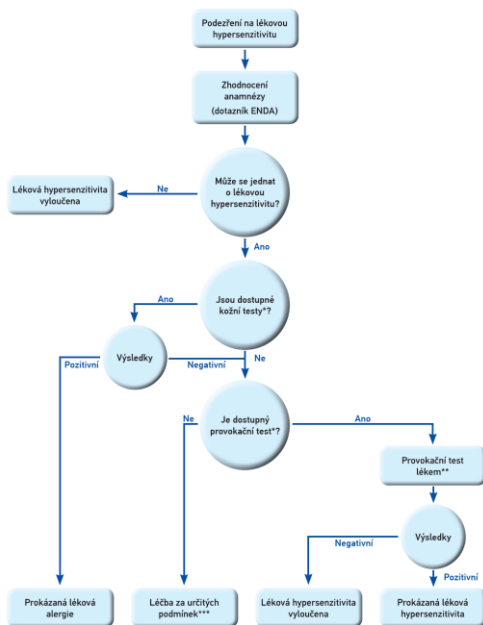
- in vivo testy**

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

✓ standardizované kožní testy



✓ provokační testy lékem



* V současnosti dostupné in vitro testy pro diagnostiku lékové alergie nemají dostatečnou senzitivitu.
** V nepřítomnosti kontraindikací.
*** Pokud není dostupná alternativa (např. periferní myorelaxancia, chemoterapie), opětovné použití léku je možné pod bezpodmínečným dohledem, se zvažováním premedikace a/nebo desenzitizace.

DIAGNÓZA ANAMNÉZA (dotazník ENDA .. drug hypersensitivity questionnaire)

- Příznaky**
→ kompatibility s LHR?

- Časový průběh příznaků**
→ předchází expozice
→ interval mezi poslední dávkou a nástupem příznaků
→ efekt přerušení léčby

- Ostatní užívaná medikace**

- Předchozí zdravotní potíže**
→ včetně jiných alergií a nemocí jako chronická kopřivka nebo chronická rinosinusitida.

! Časné vyhotovení !

LÉKOVÁ HYPERSENZITIVITA

Číslo protokolu: _____ Datum poskytl: _____

VYŠETŘUJÍCÍ: Jméno: _____ Právostř: _____
Adresa: _____ Tel / Fax / E-mail: _____
PACIENT: Jméno: _____ Datum narození: _____ Věk: _____ let
Váha: _____ kg Výška: _____ cm Pohlaví: _____
Rozhodl o diagnóze z zdravotníka: farmaceutický průmysl/ farmaceut/ specifikace _____
SVÝCHLE ONEMOCNĚNÍ: _____

LÉKOVÁ REAKCE: DATUM REAKCE:
(Lze označit více možností, viz: záznamové postřehy, pokud výjimečně číslu)
KLASIFIKACE:
 anafylaktický šok
 anafylaktická reakce
 závažná kožní reakce
 závažná gastrointestinální reakce
 závažná respirační reakce
 závažná hematologická reakce
 závažná jiné reakce
KLASIFIKACE:
 závažná kožní reakce
 závažná gastrointestinální reakce
 závažná respirační reakce
 závažná hematologická reakce
 závažná jiné reakce

KLINICKÝ PRŮBĚH: _____

SUSPEKTNÍ LÉKY:

Číslo suspektního léku a další údaje	Dávková forma / forma podání / délka terapie	Interval mezi dávkou a reakcí	Přibližná délka trvání reakce
1.	mg/dl / d	d	se / se asi / přibližně
2.	mg/dl / d	d	se / se asi / přibližně
3.	mg/dl / d	d	se / se asi / přibližně
4.	mg/dl / d	d	se / se asi / přibližně
5.	mg/dl / d	d	se / se asi / přibližně
6.	mg/dl / d	d	se / se asi / přibližně

SOUČASNÁ MEDIKACE: _____
OPAKOVANÉ POUŽITÍ KE ZVLÁDÁNÍ AKUTNÍ LÉKOVÉ REAKCE: _____
OPAKOVANÉ POUŽITÍ KE ZVLÁDÁNÍ AKUTNÍ LÉKOVÉ REAKCE: _____
OSOBNÍ ANAMNÉZA:
1) BYLY PODOBNÉ PŘÍZNAKY PODOBROUVÁNY BEZ POŽITVÁNÍ SUSPEKTNÍHO LÉKU? ano ne není známo

LABORATORNÍ TESTY

NAČASOVÁNÍ

Testy lékově nespecifické:

- slouží ke confirmaci 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 konsumpcí během reakce x snížení odpovědi v T-lymfocytárních testech jejich aktivací in vivo).

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



LABORATORNÍ TESTY

Testy lékově NESPECIFICKÉ

- ✓ **Tryptáza a histamin:** v případě časně 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 přetrvává 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 přetrvává 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 podezření na ukládání IK do tkání
 - .. alergen vs. infekce, autoimunity, vaskulitidy, glomerulonefritida
 - .. odlišení lze částečně specifickým CIK-C1q
- ✓ **Histologické vyšetření kožního vzorku**

LABORATORNÍ TESTY

Testy lékově SPECIFICKÉ

Předpokladem cílené in vitro diagnostiky je správně určit patofyziologický 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, časně):

- **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, časně):

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

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

.. komerční validované alergeny x nekomerčně **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 (aktivační 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
- ✓ kazistiky: 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 mediované, 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 ³H-thymidinu nebo jiných neizotopových markerů např. bromodeoxyridinu. 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 Čanů: 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.
- 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 specifita) pro jednotlivé typy léků a jednotlivé typy testů.

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

.. rozpouštědlem 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 determinanta (peniciloát sodný), amoxicilin, klavulanát).
- pro epikutánní testy jsou lépe dostupné (např. Chemotechnique Diagnostics SW – 29 systémových léčiv ze skupiny ATB, NSA a další).

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 použitých k léčbě reakce.

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

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

- je třeba eliminovat interferující léky s výsledky kožních testů (viz dále) + při anafylaxi je vhodné vysadit 48 hodin předem léky akcentující tíži 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).

21 09.03.2024

KOŽNÍ TESTY

NABÍDKA

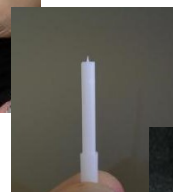
• Kožní testy pro ČASNÝ typ reakce (I.typ):

- časný odečet: 15-20 minut

➤ kožní prick test (SPT skin prick test):

.. jednoduché, rychlé, levné, i neparenterální formy

.. vysoká specifita x nízká senzitivita.



➤ kožní intradermální test (IDT):

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

(nižší specifita), 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)

22 09.03.2024

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

INTERFERUJÍCÍ LÉKY (wash-out perioda)

• Kožní testy pro ČASNÝ typ reakce (I.typ, IgE mediovaný):

- 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 mediovaný):

- 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 nezaručuje 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 (0 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 znovu potřeba a existuje několik strukturně nepříbuzných náhradních léků.

- **prevence nežádoucích reakcí**

→ provádět v podmínkách zajišťujících co nejvyšší bezpečnost - vyškolený personál (informovaný o probíhajícímu 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

V průběhu

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

Prevence

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

Desenzibilizace

- Četné publikované protokoly →

27 09.03.2024

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		2.0	15	0.50
2	100-fold dilution of final target concentration	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 administered in steps 1–8 from the total target dose	10.0	15	2.50
10		20.0	15	5.00
11		40.0	15	10.00
12		75.0	prolonged to complete target dose	232.50

výrazně naředit

postupně zvyšovat dávku

vhodné přestávky

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.

28 09.03.2024

DIAGNÓZA LHR – praxe (klasický model)

Praxe¹

- Testování v současné době provádějí alergologové pracující na specializovaných klinikách, a proto je omezeno na vybrané skupiny pacientů.
- Tento model nemůže uspokojit současnou ani budoucí poptávku a znemožňuje přístup k testování naprosté většiny pacientů.

ALERGOLOGIE – praxe

Důvody²

- Příliš málo alergologů se zkušenostmi v této oblasti.
- ✓ Podmínky DPT (lékového provokačního testování) nejsou standardizovány.
- ✓ Laboratorní testy pro detekci alergie nejsou dostatečně validovány (sIgE ATB PNC typu: senzitivita 40-60% x specifita 10-95%).
- ✓ Kožní testování je časově a finančně náročné a nejsou dostupná potřebná diagnostika (SPT: PNC hlavní alergenní determinanta (benzylpeniciloyl -octa-L-lysin), PNC vedlejší alergenní determinanta (peniciloát sodný), amoxicilin, ..).

¹ Dworzynski K, Ardem-Jones M, Nasser S. Diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014;3(349):4852., ² Brockow K, Wurts G, Trautmann A. Patients with questionable penicillin (beta-lactam) allergy: Causes and solutions. *Allergol Select*. 2022; 6: 33-41. DOI 10.5414/ALX02310E

29 09.03.2024

DIAGNOSTIKA LHR a DESENZIBILIZACE

LÉKOVÁ CENTRA (dle www.csaki.cz): název, adresa	konzultující lékař vs. omezení	kontakt
Ústav klinické imunologie a alergologie, FNUSA Brno Pekařská 53, 656 91 Brno	MUDr. Sáva Pešák	tel: 543 183 121 mail: sava.pesak@fnusa.cz
AKIMED s.r.o., alergologická amb., Brno Božetěchova 79, 612 00 Brno	Prof. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.	tel: 724 501 151 mail: vojtech.thon@recetox.muni.cz
Klinika nemocí kožních a pohlavních, FN Hradec Králové Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové	Doc. MUDr. Karel Ettler, CSc. - pouze kožní projevy	tel: 495 836 389
Ústav klinické imunologie a alergologie, FN Hradec Králové Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové	MUDr. Irena Krčmová, CSc. MUDr. Adriana Šrotová	tel: 495 833 771, 602 828 310, 495 833 781 mail: irena.krcmova@fnhk.cz, adriana.srotova@fnhk.cz
Alergologická amb., Dětské odd., Oblastní nemocnice Kolín Žižkova 146, 280 00 Kolín	MUDr. Jaromír Paukert	tel: 321 756 418 mail: jaromir.paukert@nemocnicekolin.cz
Oddělení alergologie a klinické imunologie FN Olomouc I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc	MUDr. Mojmír Račanský - LA, NSA, β-lakt. ATB, antikoagulanci	tel: 588 443 245 mail: mojmir.racansky@fnol.cz
Ústav imunologie a alergologie FN Plzeň Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň	MUDr. Martin Liška, Ph.D. - děti MUDr. Radka Galanská, Ph.D. - dospělí	tel: 377 103 399 mail: liska@fnplzen.cz, galansakr@fnplzen.cz
Laboratoř klinické imunologie FN Královské Vinohrady Praha Šrobárova 50, 100 34 Praha 10	Doc. MUDr. Petr Kůčera, Ph.D. - Anestetika lokální i celková	tel: 267 162 917 mail: petr.kucera@fnkv.cz
Ústav imunologie 2. LF a FN Motol Praha V Úvalu 84, Praha 5	MUDr. Marta Sobotková - LA, NSA, ATB, jedové KL	mail: marta.sobotkova@fnmotol.cz
IKEM (Institut klinické a experimentální medicíny), Praha Videřská 1958/9, 140 00 Praha 4	MUDr. Margareta Beyerová, MUDr. - pacienti IKEM nebo domluva	tel: 261 362 399, 261 362 322 mail: margareta.beyerova@ikem.cz
Immunia spol s.r.o. Praha Křížkova 147/77, 186 00 Praha 8	MUDr. Eva Daňková, CSc., MUDr. Iveta - konzultace a lab. testy	tel: 224 829 466 mail: dankova@immunia.org, setinova@immunia.org
Gennet s.r.o., alergologická amb., Praha Kostelní 9, 170 00 Praha 7	MUDr. Lenka Sedláčková	tel: 603 440 238 mail: lenka.sedlackova@gennet.cz
Oddělení KIA, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem Moskevská 15, 400 01 Ústí nad Labem	MUDr. Dalibor Jílek, CSc., MUDr. Jiří tel: 477 114 416 mail: okiamn@kzcr.eu	
Alergologická amb. plicního odd. KN Tomáše Bati Zlín Havlíčkovo nábřeží 600, Zlín	MUDr. Pavel Štách	577 552 137, 577 552 621 stach.pavel@gmail.com

”L é k o v á c e n t r a “

Stav
2022

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

<https://www.upira.cz>

30 09.03.2024

DIAGNÓZA LHR – výhledy (zjednodušený model)

• důkladná anamnéza

• in vitro (laboratorní) testy

.. bezpečné, jednoduše proveditelné (i ambulantně)

x omezený počet alergických testů

NEALERGOLOGové

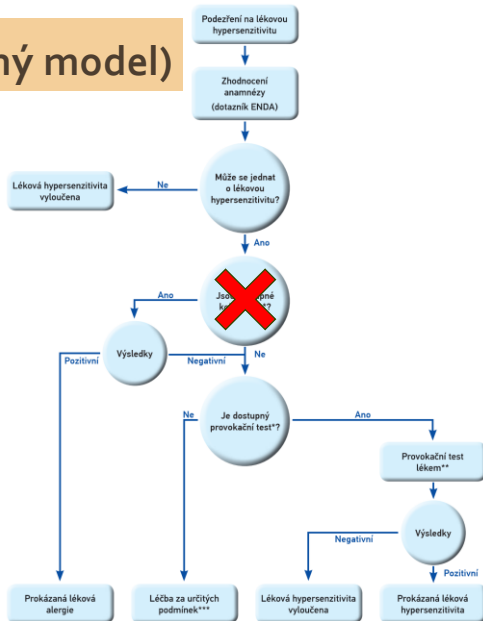
• in vivo testy

.. dobrá výpověď, kompletní spektrum léků

x riziko pro pacienta a čas, vhodné lůžkové zázemí

standardní alergologické testy

Přímé provokační testy lékem (directDPT)



* V současnosti dostupné in vitro testy pro diagnostiku lékové alergie nemají dostatečnou senzitivitu.
 ** V nepřítomnosti kontraindikací.
 *** Pokud není dostupná alternativa (např. periferní myorelaxancia, chemoterapie), opětovné použití léku je možné pod bezprostředním dohledem, se zvažováním premedikace a/nebo desenzitizace.

Léková (PNC) alergie – de-labeling

PRINCIP

Nízké riziko neboli pacienti vhodní pro přímý DPT

- ✓ Definice "nízkého rizika" se liší. Podíl pacientů vhodných pro přímý DPT může být až 65%.¹
- ✓ Doporučení pro děti všech věkových kategorií jsou stejná jako pro dospělé.

A. Přímý de-labeling

Podprahové stavy – žádné riziko

- Příznaky a situace, které jsou v souladu nejvýše s neimunologickými vedlejšími účinky PNC antibiotik a jsou téměř s jistotou nealergickými jevy.
- Tito pacienti nevyžadují alergologické testy, ale ani DPT. Někteří pacienti se však mohou PNC antibiotikům nadále vyhýbat, pokud nemají jistotu negativního alergologického testu. Za těchto okolností je třeba zvážit provedení DPT.

Nízkorizikové stavy – nízké riziko

- Příznaky a situace, které jsou v souladu s neimunologickými vedlejšími účinky PNC antibiotik a jsou pravděpodobně nealergickými jevy
- Tito pacienti nevyžadují alergologické testy ve formě kožních testů, ale jsou vhodní pro přímou DPT, a to i prováděnou nealergologem mimo alergologickou ambulanci.

B1: přímý DPT

Rizikové stavy – střední a vysoké riziko

- Příznaky a situace, které se shodují se buď s okamžitými reakcemi přecitlivělosti typu 1 (zprostředkovanými IgE), nebo s opožděnými reakcemi typu 4 (typicky zprostředkovanými T-buňkami).
- Tito pacienti nejsou považováni za vhodné pro přímou DPT a vyžadují posouzení alergologem.

C. Reference ad 207 lékové centrum (plné alerg. vyšetření)

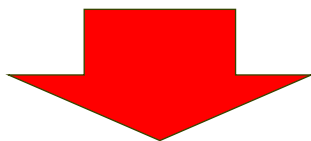
¹ Savic L, Thomas C, Fallaha D, et al. DALES, drug allergy labels in elective surgical patients: a prosp.multic. cross-sectional study of incidence, risks, and attitudes in penicillin de-labelling strategies. *Br J Anaes.* 2020;125(6):962-969

Léková (PNC) alergie – de-labeling

Studie → Guidelines

Studie (např.):

- du Plessis T, Walls G, Jordan A, Holland DJ. Implementation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labelling service in a public hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74: 1438-1446.
- Reichel A, Röding K, Stoevesandt J, et al. De-labelling antibiotic allergy through five key questions. *Clin Exp Allergy.* 2020; 50: 532-535
- Cooper L, Harbour J, Sneddon J, Seaton RA. Safety and efficacy of de-labelling penicillin allergy in adults using direct oral challenge: A systematic review. *JAC Antimicrob Resist.* 2021; 3: dlaa123.
- Iammatteo M, Lezmi G, Confino-Cohen R, Tucker M, Ben-Shoshan M, Caubet JC. Direct challenges for the evaluation of beta-lactam allergy: Evidence and conditions for not performing skin testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9:2947-2956.



Guidelines:

- ✓ **BSACI guideline for the set-up of penicillin allergy de-labelling services by non-allergists working in a hospital setting** (Savic L. et al. *Clin Exp Allergy.* 2022;52:1135-1141.)

33 09.03.2024

Léková (PNC) alergie – de-labeling FNB

Zásady
(projekt zatím neuzavřen)

Kolekce
vstupních dat

Non207 de-label
centrum +/- PL

Stratifikace

A. Přímý de-
labelling

B. Objektivizace
non207 de-label
centrum

C. Reference ad
207 lékové
centrum (plné
alerg. vyšetření)

Objektivizace

B1: přímý DPT

B2: slgE / SPT →
dDPT

B3: slgE + SPT →
dDPT

34 09.03.2024