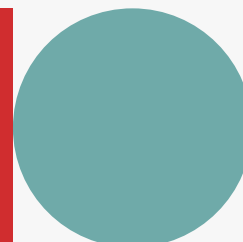


Hypersenzitivní reakce na deriváty platiny

– výskyt, klasifikace, diagnostika a možnosti řešení

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

T www.upira.cz
@ jiri.nevrlka@seznam.cz



Obsah prezentace (Hypersenzitivní reakce na deriváty platiny)

- Klasifikace (LHR/DHR obecně)
- Výskyt (Platina, kazuistiky)
- Diagnostika
- Možnosti řešení

Po skončení
BOD 2022 ke
shlednutí na:
www.upira.cz

Autor stran prezentace deklaruje, že nemá konflikt zájmů .



Hypersenzitivní reakce na deriváty platiny

3

- **Klasifikace (LHR obecně)**

- Výskyt

- Diagnostika

- Možnosti řešení

Doporučené zdroje:

- ✓ Demoly P, et al. **International Consensus (ICON) on Drug Allergy**. Allergy 2014; 69:420-437.
.. česká verze: https://eaaci.org/.../ICON_Drug_Allergy_Czech-web.pdf
- ✓ Brockow K, Arden-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify **cutaneous manifestations of drug hypersensitivity**. Allergy. 2019;74:14-27.

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.

5

13.10.2022

KLASIFIKACE

Patofyziologie LHR / DHR

LHR alergické

.. účastní se imunologický mechanismus.

→ tzv. **hapténová hypotéza**: aby lék (malá molekula) vyvolal reakci, musí se chovat jako haptén 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)

• **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 α) a tvorbu nových mediátorů (např. leukotrienů, prostaglandinů, kininů, dalších cytokinů).

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

LHR nealergické

.. neúčastní se imunologický mechanismus

6

13.10.2022

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.

7

13.10.2022

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).

8

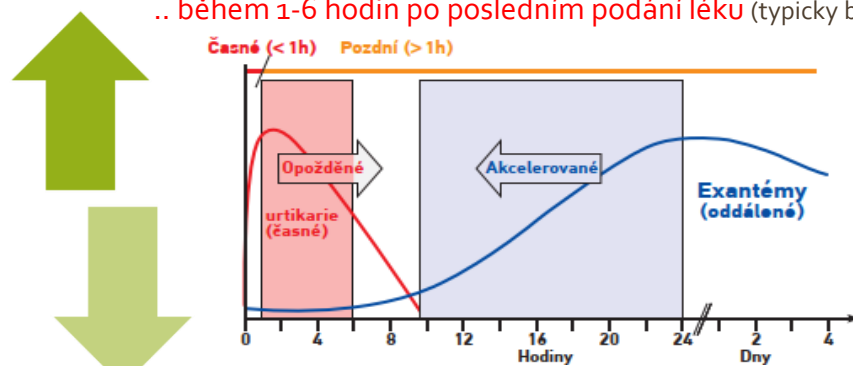
13.10.2022

KLASIFIKACE

Klinická klasifikace

LHR časné (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).

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

11

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

Doporučené zdroje:

- ✓ Makrilia N, et al. Hypersensitivity Reactions Associates with **Platinum Antineoplastic Agents: A Systematic Review**. Metal-Based Drugs 2010, doi:10.1155/2010/207084.
- ✓ Giavina-Bianchi Pedro, et al. **Immediate Hypersensitivity Reaction to Chemotherapeutic Agents**. In Practice ; Amsterdam Sv. 5, ís. 3, (May 1, 2017): 593-599.

PLATINA

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

Cisplatina

- Neurotoxická, ototoxická
- Emetogenní

Carboplatina

- Lepší tolerance

Oxaliplatina

- Myelotoxicita
- GIT (nevolnost, zvracení, průjem)
- Parestezie a Dysestezie (1.6% LHR)

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.

13 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% > ..
- časně 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 časně, 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.

14 13.10.2022

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
- Typicky časně, v minutách až hodinách po zahájení infuze x ale méně i pozdní
- těžké život ohrožující reakce (anafylaxe) jsou vzácné (1.6% LHR)

Při H1A premedikaci: 8% (Barret Cet al. 2022)

15 13.10.2022

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 ↑↑ teplota + lab. ↑↑ CRP (92), prokalcitonin (>100), Kt/s (217), LDH (16), bili (115) + ↓↓ Thr (23 .. D3 2)** x vědomí neztratil, TK stabilní, bez kožní reakce, bez dalších známek sepse

→ Imponuje jako **sepse** 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 časně, v minutách až hodinách po zahájení infuze x ale méně i pozdní
- těžké život ohrožující reakce (anafylaxe) jsou vzácné (1.6% LHR)

16 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 rozšiřování“ hlavy (bez otoku) + **kýchání** a ucívání 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 opakováních tbl. Prednisonu, méně po větších dávkách Pyridoxinu)

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

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

17

13.10.2022



Hypersenzitivní reakce na deriváty platiny

18

- Klasifikace
- Výskyt
- **Diagnostika**
- Možnosti řešení

Doporučené zdroje:

- ✓ Demoly P, et al. **International Consensus (ICON) on Drug Allergy**. Allergy 2014; 69:420-437.
- ✓ Sedláčková L. **In vitro diagnostika** hypersenzitivních reakcí vyvolaných léky. Alergie 2013; 1:62-67.
- ✓ Sedláčková L, et al. **Kožní testy v diagnostice** lékové alergie (Doporučení Pracovní skupiny pro lékové alergie ČSAKI). Alergie 2015; 4:268-276.
- ✓ Leguy-Seguin V, et al. Diagnostic and predictive value of **skin testing in platinum salt hypersensitivity**. J Allergy Clin Immunol 2007;119:726-30.
- ✓ Wolfson AR, Banerji A. **Skin testing and drug challenge** in the evaluation of drug hypersensitivity reactions. Allergy and Asthma Proceedings, Volume 42, Number 1, 1 January 2021, pp. 16-21(6).

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)



19 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



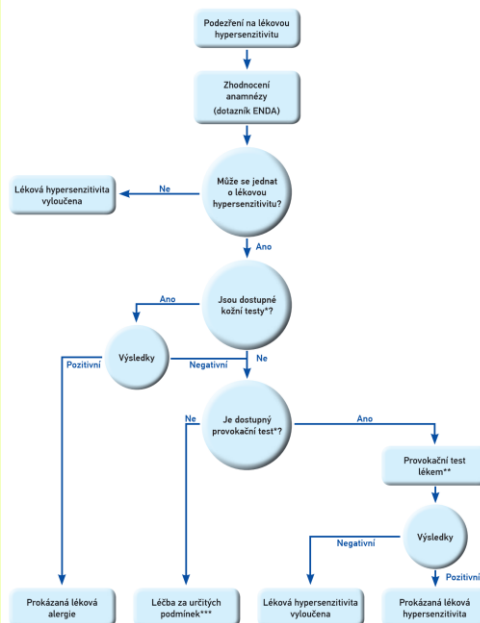
• in vivo testy

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

✓ standardizované kožní testy



✓ provokační testy lékem



* 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.

20 13.10.2022

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 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 dextrany

LABORATORNÍ TESTY

Testy lékově SPECIFICKÉ

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

➤ 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

PLATINA: není k dispozici

25 13.10.2022

LABORATORNÍ TESTY

Testy lékově SPECIFICKÉ

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

➤ 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 (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

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

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

26 13.10.2022

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. 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 Čanů: HLA B*1502.

27 13.10.2022

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
- ✓ a také pro soli PLATINY

28 13.10.2022

KOŽNÍ TESTY

PLATINA

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

PLATINA:

- SPT + IDT: Senzitivita nad 80% x Negativní prediktivní hodnota až 99%
- zvažuje se testovat pacienty před podáním 8.cyklu
- zvažuje se testovat alternativní deriváty (nejeví se zkřížená reaktivita, ale obecně se udává prevalence LHR současně u substitutu až 25%)

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

PLATINA: nejsou komerční diagnostika tj. nutno nativ

KOŽNÍ TESTY

PLATINA

- 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.

	max.koncentrace		
	pro SPT	pro IDT	pro Patch testy
Karboplatina	10mg/ml	1,0 mg/ml	?
Oxaliplatina	1mg/ml	0,1mg/ml	?
Cisplatina	1mg/ml	0,1mg/ml	?

31 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):

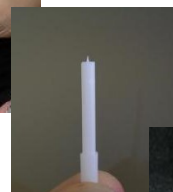
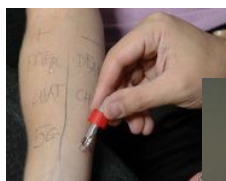
.. jednoduché, rychlé, levné, i neparenterální formy

.. vysoká specifita x nízká senzitivita.

➤ kožní intradermální test (IDT):

.. při negativě 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)

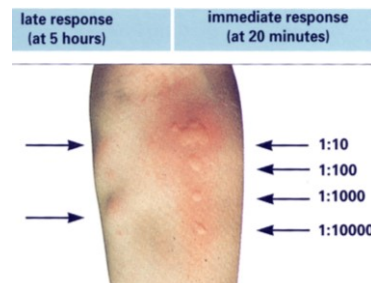
32 13.10.2022

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

33 13.10.2022

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 konsumpcí 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 reakcí (kožní se systémovými projevy).

34 13.10.2022

KOŽNÍ TESTY

INTERFERUJÍCÍ LÉKY (wash-out perioda)

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

- 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 mediovány):

- 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 (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 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

37

13.10.2022



Hypersenzitivní reakce na deriváty platiny

38

- Klasifikace
- Výskyt
- Diagnostika
- Možnosti řešení

Doporučené zdroje:

- ✓ Makrilia N, et al. Hypersensitivity Reactions Associates with **Platinum Antineoplastic Agents: A Systematic Review**. Metal-Based Drugs 2010, doi:10.1155/2010/207084.
- ✓ Abreu DB, Cernadas JR. **Management of adverse reactions induced by chemotherapy drugs**. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, Volume 22, Number 4, August 2022, pp. 221-225(5).
- ✓ Cortijo-Cascajares S, et al. Effectiveness of **oxaliplatin desensitization protocols**. Clin Transl Oncol 2013; 15:219-25.

PLATINA

Možnosti řešení LHR/DHR

V průběhu

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

Prevence

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

Desenzibilizace

- Četné publikované protokoly →

39

13.10.2022

PLATINA

Desenzibilizace chemoterapie – obecně

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.

40

13.10.2022

PLATINA

Desenzibilizace – Carboplatina a Cisplatina

TABLE 4: Main desensitization protocols for carboplatin-cisplatin hypersensitivity. We observe that all protocols deliver the platinum agent at escalating concentrations and administer premedication.

Patients	Premedication dose route	Steps	Duration	Success rate	
Abe et al. (2010) [50]	3 (carboplatin replaced by cisplatin after desensitization)	Dexamethasone 20 mg, promethazine 50 mg, ranitidine 50 mg	From 1:1000 to 1:10 on 1st day (in 3 steps), from 1:10 to 1:1 on 2nd day (in 2 steps)	2 days (3 hours on 1st day, 9 hours on 2nd day)	100%
Gomer et al. (2009) [51]	7	Dexamethasone at least 20 mg iv 30, clemastine 2 mg iv	From 1:1000 to 1:1 in 4 steps	2 hours	71%
Hesterberg et al. (2009) [52]	30	Fexofenadine 180 mg po and/or desloratadine 5 mg po BID, Dexamethasone 10 mg po	From 1:100 to 1:1 (in 8-10 steps)	11 hours	99%
Castells et al. (2008) [53]	63 (60 hypersensitive to carboplatin, 3 to cisplatin)	Diphenhydramine or hydroxyzine 25 mg po or iv, famotidine 20 mg iv or ranitidine 50 mg iv, lorazepam (0.5-1 mg po or iv as needed for anxiety)	From 1:100 to 1:1 in 12 steps	5.8 hours	Severe reaction in 6% of courses (full target dose with treatment)
Confino-Cohen et al. (2005) [54]	23	Dexamethasone 8-12 mg iv, ondansetron iv	From 1:1000 to 1:1 in 4 steps	6 hours	86.9%

TABLE 4: Main desensitization protocols for carboplatin-cisplatin hypersensitivity. We observe that all protocols deliver the platinum agent at escalating concentrations and administer premedication.

Patients	Premedication dose route	Steps	Duration	Success rate	
Markman et al. (2004) [56]	5 (desensitization and retreatment with carboplatin or cisplatin)	Zileuton 600 mg po QID (5 days), montelukast sodium 10 mg po QD (5 days), indomethacin 50 mg po TID (1 day), albuterol sulfate 8 mg po BID (1 day), famotidine 20 mg iv, dexamethasone 20 mg iv, diphenhydramine 50 mg iv	From 1:1000 to 1:1 in 4 steps	90 minutes	80%
Jones et al. (2003) [57]	5 (carboplatin replaced by cisplatin after desensitization)	Dexamethasone 20 mg po (4 days), diphenhydramine 50 mg po (4 days), ranitidine 50 mg iv, dexamethasone 20 mg iv, ondansetron 8 mg iv	From 1:1000 to 1:1 in 4 steps	2 hours	60%
Rose et al. (2003) [33]	33	Dexamethasone 20 mg po or iv 6 hours before, Dexamethasone 20 mg iv and diphenhydramine 50 mg iv 30 minutes before	From 1:1000 to 1:1 in 4 steps	16.5 hours	79%

**více práce
=
lepší výsledky**

BID: twice a day, iv: intravenously, po: by mouth, QD: once a day, QID: four times a day, TID: three times a day.

více práce
=
lepší výsledky

43 13.10.2022

PLATINA

Desenzibilizace – Oxaliplatina

TABLE 6: Published desensitization protocols for oxaliplatin hypersensitivity. We observe that almost all protocols deliver the platinum agent at escalating concentrations and administer premedication.

Patients	Premedication-Dose-Route	Steps	Duration	Success rate
Syrigou et al. (2009) [58]	3 None	From 1:10000 to 1:1 in 13 steps	8 hours	100%
Castells et al. (2008) [53]	1 Diphenhydramine or hydroxyzine 25 mg po or iv, famotidine 20 mg iv or ranitidine 50 mg iv, lorazepam (0.5-1 mg po or iv as needed for anxiety)	From 1:100 to 1:1 in 12 steps	5.8 hours	100%
Nozawa et al. (2008) [59]	1 Famotidine 20 mg iv QID, Dexamethasone 20 mg iv QID, diphenhydramine 50 mg po QID, domperidone 10 mg po QID, hydrocortisone 100 mg iv QID, granisetron 3 mg iv QD	From 1:10000 to 1:1 in 5 steps	8 hours	100%
Wrzesinski et al. (2007) [60]	1 Famotidine 20 mg iv BID, Dexamethasone 20 mg iv QD, diphenhydramine 50 mg iv QD, magnesium sulfate 1 g iv BID, calcium gluconate 1 g iv BID, ondansetron 8 mg iv BID	From 1:10000 to 1:1 in 5 steps	6 hours	100%

TABLE 6: Published desensitization protocols for oxaliplatin hypersensitivity. We observe that almost all protocols deliver the platinum agent at escalating concentrations and administer premedication.

Patients	Premedication-Dose-Route	Steps	Duration	Success rate
Edmondson et al. (2007) [61]	1	None	From 1:10000 to 1:2 in 12 steps	205 minutes 100%
Herrero et al. (2006) [62]	5	None	From 0.003 to 0.75 mg/min in several steps	5-6 hours 100%
Mis et al. (2005) [63]	1	Dexamethasone 20 mg iv, prednisolone 20 mg po QID, diphenhydramine 50 mg iv, cimetidine 300 mg iv, magnesium sulfate 1 g iv, calcium gluconate 1 g iv, ondansetron 8 mg iv	From 1:10000 to 1:1 in 5 steps	8 hours 100%
Lim et al. (2004) [64]	1	Diphenhydramine 50 mg po QID and 30 mg iv QD, metoclopramide 9 mg iv QD	Continuous fixed rate	24 hours 100%
Gammon et al. (2004) [65]	1	Dexamethasone iv, hydrocortisone 100 mg iv, diphenhydramine iv	From 1:10000 to 1:1 in 5 steps	8 hours 100%
Schull et al. (2001) [66]	1	Dexamethasone iv (high dose), antihistamine iv, ondansetron 8 mg iv	Continuous fixed rate	48 hours 100%

BID: twice a day, iv: intravenously, po: by mouth, QD: once a day, QID: four times a day.

42 13.10.2022

PLATINA

Desenzibilizace – nové prokoly ...

Ghosh S, et al. **A novel oxaliplatin desensitization protocol:** Short, safe, and effective. Indian J Med Paediatr Oncol 2020;41:287-8.

Table 1: Details of the compounding bags used in our oxaliplatin desensitization protocol

Bag number	Oxaliplatin (mg)	Volume of 5% dextrose after preparation (ml)	Concentration of drug (mg/ml)	Duration of infusion (h)
1	0.019	100	0.00019	1
2	0.19	98.9	0.0019	1
3	1.9	99	0.019	1
4	19	90	0.19	1
5	171	500	0.342	2

Oude Elberink et al. **Modified protocol of omalizumab treatment to prevent carboplatin-induced drug hypersensitivity reactions:** a case study. Clin Transl Allergy 2020; 10:5.

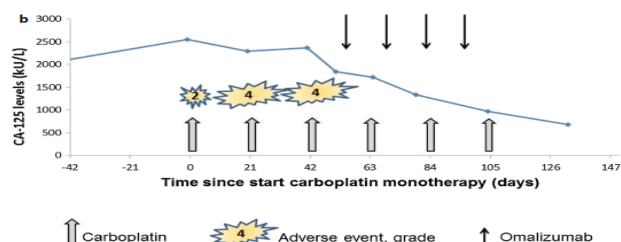


Fig. 1 Management of carboplatin allergy: **a** 10-step desensitization schedule for carboplatin. Cumulative dose as administered in the 6th and last cycle of the course; **b** Overview of carboplatin and omalizumab administration in relation to the adverse allergic reactions

Total dose (mg)	726	Concentration (mg/ml)	Total per solution (mg)
Solution A	100 ml	0.5	50
Solution B	100ml	0.726	72.6
Solution C	150ml	4.84	726

Step	Solution	Rate (ml/min)	Time (min)	Administered dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	A	2	15	0.250	0.250
2	A	5	15	0.625	0.875
3	A	10	15	1.250	2.125
4	A	20	15	2.500	4.625
5	B	20	15	3.630	8.255
6	B	40	15	7.260	15.515
7	C	20	15	24.2	39.7
8	C	40	15	48.4	88.1
9	C	80	15	96.8	184.9
10	C	100	67	541.1	726.0

43 13.10.2022

DIAGNOSTIKA a DESENZIBILIZACE

a specializace
207 (CZ)

”Lékovácentra“

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

<https://www.upira.cz>

název, adresa	konzultující lékař	kontakt
Alergologické centrum FN Brno Jiráskova 20, 602 00 Brno Ústav klinické imunologie a alergologie, FNUSA Brno Oddělení laboratorní imunologie	MUDr. Sáva Pešák	tel: 566 236 584 - ambulancní služby mail: srovnova@memor.cz tel: 543 183 121 mail: sava.pesak@fnusa.cz
Funkční diagnostika Ústav klinické imunologie a alergologie, FN Hradec Králové Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové	MUDr. Miloslav Zimolová MUDr. Irena Krčmová, CSc. MUDr. Jakub Novosád, Ph.D.	tel: 440 183 408 mail: vojtech.thon@fnusa.cz tel: 495 833 771; 602 828 310; 495 833 781 mail: irena.krcomova@fnhk.cz
Klinika nemocí kožních a pohlavních, FN Hradec Králové Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové	MUDr. Adriana Šrotová Doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.	jakub.novosad@fnhk.cz, adriana.srotova@fnhk.cz tel: 495 836 389 - pouze kožní projev
Alergologická ambulance, Dětské odd. Žitkova 146, 280 00 Kolín Oddělení alergologie a klinické imunologie		tel: 321 756 418 mail: jaronir.paukert@nemocnicekolin.cz tel: 588 443 245 - lokální anestetika, NSA
I.P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc Ústav imunologie a alergologie FN Plzeň Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň		mail: jarmila.peprnikova@fnol.cz, eva.henklova@fnol.cz mail: liska@fnplzen.cz tel: 377 103 399 - anestetika vč. myorelaxancií mail: hanzlikova@fnplzen.cz
Laboratorní klinické imunologie FN Králové Šrobárova 50, 100 34 Praha 10		tel: 267 162 917 - anestetika mail: petr.kucera@fnkv.cz
Ústav imunologie 2, LF a FN Motol Praha V Úvalu 84, Praha 5 Institut klinické a experimentální medicíny Videňská 1958/9, 140 00 Praha 4 Immunia spol. s r.o. Praha		mail: eva.vernerova@fmotol.cz - lokální anestetika tel: 261 362 322 mail: margareta.beyerova@ikem.cz tel: 224 829 466
Křížkova 147/77, 186 00 Praha 8		mail: dankova@immunia.org, setinova@immunia.org
Centrum alergologie a klin. imunologie Roentgenova 2, 150 30 Praha 5		tel: 603 440 238 mail: lenka.sedlickova@homolka.cz
synlab czech s.r.o. Praha Jankovcova 2, 170 00 Praha 7		mail: stanislava.honzova@synlab.cz - pouze lab testy
Oddělení klinické imunologie a alergologie ZÚ Ústí nad Labem Moskevská 15, 400 01 Ústí nad Labem	MUDr. Dalibor Jílek, CSc.	mail: dalibor.jilek@zusti.cz - lokální anestetika
Alergologická ambulance plicního odd. KN Tomáše Bati Zlín Havlíčkovo náměstí 600, Zlín	MUDr. Vladimír Řihák MUDr. Zimolová	mail: rihak@bznlin.cz zimolova@bznlin.cz

Specializace 207 v onkologii:



44 13.10.2022

Děkuji za pozornost



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

Kontakt: jiri.nevrlka@seznam.cz
WWW: www.upira.cz, složka „pro lékaře“