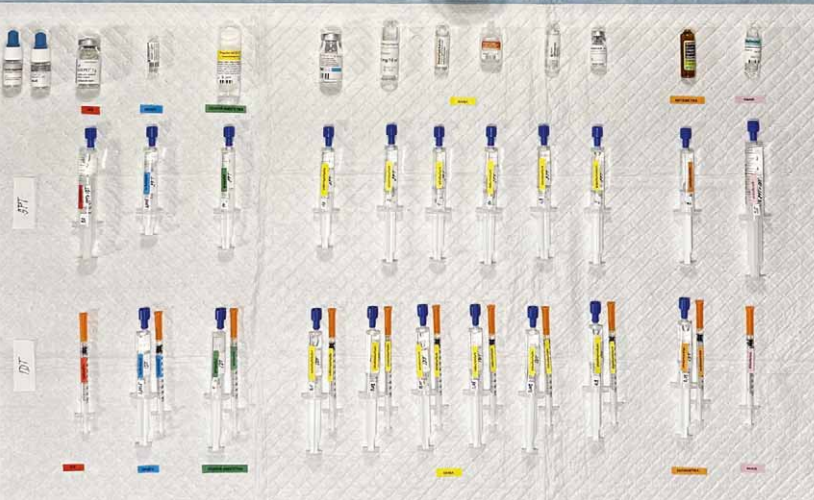


Lenka Sedláčková a kolektiv

Hypersenzitivní reakce na léky





**Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují
nebo její vydání jiným způsobem podpořily**

(v abecedním pořadí):

- **ALK Slovakia s.r.o. - odštěpný závod**
- **ASCO-MED, spol. s r. o.**
- **Ewopharma, spol. s r. o.**
- **GENNET, s.r.o.**
- **Glenmark Pharmaceuticals Distribution s.r.o.**
- **Phadia, s.r.o.**
- **S & D Pharma CZ, spol. s r. o.**

Lenka Sedláčková a kolektiv

Hypersenzitivní reakce na léky

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou bez souhlasu nositele práv zakázány.

Lenka Sedláčková a kolektiv

Hypersenzitivní reakce na léky

Editorka:

MUDr. Lenka Sedláčková

ambulance alergologie a klinické imunologie GENNET, s.r.o., Praha

Kolektiv autorů:

MUDr. Eva Daňková, CSc.

doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

MUDr. Sáva Pešák

MUDr. Lenka Sedláčková

MUDr. Marta Sobotková

MUDr. Veronika Šýkorová

MUDr. Adriana Šrotová

Recenzent:

doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.

ambulance alergologie a klinické imunologie SYNLAB, Praha

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Obrázek 11.3 byl upraven za pomoci Servier Medical Art (licence CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Ostatní obrázky jsou z archivu autorů, není-li uvedeno jinak.

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2024

Cover Photos © MUDr. Adriana Šrotová, 2024

© Grada Publishing, a.s., 2024

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 9784. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka Eva Frašková

Jazyková korektura Hana Reslová

Sazba a zlom Vladimír Vyskočil

Počet stran 404

1. vydání, Praha 2024

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod a.s.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-7611-3 (pdf)

ISBN 978-80-271-1245-6 (print)

Seznam autorů

Editorka

MUDr. Lenka Sedláčková

ambulance alergologie a klinické imunologie GENNET, s.r.o., Praha

Autoři

MUDr. Eva Daňková, CSc.

IMMUNIA spol. s.r.o., Praha

doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

Klinika nemocí kožních a pohlavních Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

MUDr. Sáva Pešák

Ústav klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

MUDr. Lenka Sedláčková

ambulance alergologie a klinické imunologie GENNET, s.r.o., Praha

MUDr. Marta Sobotková

Ústav imunologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

MUDr. Veronika Sýkorová

IMMUNO-FLOW, s.r.o., Praha

MUDr. Adriana Šrotová

Ústav klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové



FARMAKOGENETICKÁ VYŠETŘENÍ V GNTLABS BY GENNET

V našich laboratořích zjišťujeme, jak genotyp pacienta ovlivňuje:

- farmakokinetiku (vstřebávání, transport a přeměnu léčiv),
- farmakodynamiku (odpověď na léčbu).

Metodika vyšetření zahrnuje genotypizaci pomocí SNP array GSA DTC. Test hodnotí léčiva významně ovlivněná genotypem (kategorie PharmGKB 1 a 2), u kterých jsou na základě genotypu vypracována i doporučení pro úpravu léčby. Testují se varianty genů kódující enzymy, které metabolizují více léčiv. Na základě genotypu odhadujeme aktivitu těchto enzymů a rozdělujeme je na pomalé, intermediární, normální, rychlé a ultrarychlé metabolizátory. Dále se testují varianty genů, které jsou významné pro určitá léčiva nebo ve vazbě s alelami

HLA, jako například zvýšené riziko při léčbě Asparaginasou anebo Lapatinibem, riziko Stevens-Johnsonova syndromu při léčbě antiepileptiky, riziko poškození jater při léčbě Flucloxacilinem, Abacavirem anebo Allopurinolem.

Cílem je optimální personalizace léčby – vyšší účinnost a méně nežádoucích účinků bez hypersenzitivity.

Více informací o našich laboratořích naleznete na www.gntlabs.cz.

V GENNET PODPORUJEME VĚDU.

 **GENNET**

 **GNTLABS**
BY GENNET



Obsah

Seznam autorů	XIII
Věnování	XI
Úvodní slovo	XIII
1 Epidemiologie lékových hypersenzitivních reakcí (Sáva Pešák)	1
Úvod	1
1.1 Studie typu self-reported	1
1.2 Studie ze zdravotnických zařízení	2
1.3 Studie zaměřené na různé věkové kategorie	3
1.4 Výskyt dle diagnóz	4
Závěr	6
2 Klasifikace a patogenetické mechanismy lékových hypersenzitivních reakcí (Sáva Pešák)	9
Úvod	9
2.1 Klasifikace nežádoucích účinků léčiv	10
2.2 Klasifikace lékových hypersenzitivních reakcí	13
2.3 Patogenetické mechanismy	18
Závěr	24
3 Klinické projevy lékových hypersenzitivních reakcí (Sáva Pešák)	27
Úvod	27
3.1 Časné formy hypersenzitivních reakcí	27
3.2 Pozdní formy hypersenzitivních reakcí	40
3.3 Léky indukovaná hematologická, systémová a orgánová postižení	51
Závěr	67
4 Diagnostické metody (Lenka Sedláčková)	73
Úvod	73
4.1 Anamnéza	73
4.2 Kožní testy s léky	81
4.3 Lékové provokační testy	85
4.4 Laboratorní diagnostika	88
4.5 Dokumentace	91
Závěr	94
5 Léčebné postupy (Lenka Sedláčková)	97
Úvod	97
5.1 Léčba akutní fáze polékových hypersenzitivních reakcí	97
5.2 Následná opatření, dlouhodobý management	99
Závěr	104

6	Antibiotika (<i>Lenka Sedláčková</i>)	107
	Úvod	107
6.1	Beta-laktamová antibiotika	107
6.2	Fluorochinolony.	122
6.3	Sulfonamidy	125
6.4	Glykopeptidy	127
6.5	Linkosamidy (klindamycin)	128
6.6	Makrolidy	128
6.7	Aminoglykosidy.	129
6.8	Ostatní antibiotika	129
7	Nesteroidní protizánětlivé léky (<i>Adriana Šrotová</i>)	139
	Úvod	139
7.1	Epidemiologie	139
7.2	Metabolismus kyseliny arachidonové	139
7.3	Patogenetický mechanismus hypersenzitivity na NSAID.	141
7.4	Rozdělení NSAID	143
7.5	Klasifikace a klinické projevy	147
7.6	Zkříženě reaktivní reakce (CR)	150
7.7	Selektivní reakce (SR).	154
7.8	Diagnostický algoritmus	156
7.9	Indukce lékové tolerance ASA (desenzitizace).	160
7.10	Další léčebná opatření a doporučení	161
7.11	Hypersenzitivní reakce na NSAID u dětí.	162
	Závěr	168
	Přílohy	171
8	Perioperační hypersenzitivní reakce (<i>Adriana Šrotová</i>)	187
	Úvod	187
8.1	Epidemiologie	187
8.2	Patogenetický mechanismus.	187
8.3	Klasifikace	188
8.4	Příčiny POH.	189
8.5	Diferenciální diagnostika	203
8.6	Klinický obraz, diagnostika a léčba v akutní fázi	203
8.7	Alergologické vyšetření.	206
8.8	Rizikové faktory a preventivní opatření	214
8.9	Historie a budoucí vývoj – nutnost spolupráce	215
9	Lokální anestetika (<i>Sáva Pešák</i>).	219
	Úvod	219
9.1	Epidemiologie	220
9.2	Struktura, rozdělení, mechanismus účinku, metabolizace, výskyt.	220
9.3	Přehled významných lokálních anestetik.	224
9.4	Antigenní komponenta	225
9.5	Rozdělení nežádoucích reakcí	225
9.6	Rizikové faktory	229

9.7	Diagnostika	229
9.8	Diferenciální diagnostika	238
9.9	Zkřížené reakce	239
9.10	Výběr vhodného LA	241
9.11	Terapie	241
9.12	Prevence	242
	Závěr	242
10	Antikoagulancia (<i>Marta Sobotková</i>)	247
	Úvod	247
10.1	Heparinová antikoagulancia	247
10.2	Warfarin a hypersenzitivní reakce na warfarin	253
10.3	Přímá orální antikoagulancia	254
11	Biologická léčba (<i>Lenka Sedláčková</i>)	259
	Úvod	259
11.1	Specifika biologických léčiv	259
11.2	Časné reakce na biologickou léčbu – klinické projevy	261
11.3	Fenotypy a endotypy časných hypersenzitivních reakcí na monoklonální protilátky	263
11.4	Výskyt časných reakcí na monoklonální protilátky	264
11.5	Alergologická diagnostika	267
11.6	Léčebný management časných hypersenzitivních reakcí na biologickou léčbu, role desenzitizace	269
11.7	Provedení desenzitizace	271
12	Inhibitory kontrolních bodů imunity (<i>Sáva Pešák</i>)	277
	Úvod	277
12.1	ICI indukované kožní projevy	278
12.2	ICI indukované endokrinopatie	279
12.3	ICI indukované gastrointestinální projevy	279
12.4	ICI indukované hepatální projevy.	279
12.5	ICI indukované renální projevy	280
12.6	ICI indukované plicní projevy	280
12.7	ICI indukované hematologické projevy.	280
12.8	ICI podmíněné kardiovaskulární postižení	280
12.9	ICI indukované neurologické projevy	280
12.10	ICI indukované oční projevy	281
12.11	ICI podmíněné muskuloskeletární projevy	281
12.12	ICI a preexistující autoimunitní choroby.	281
12.13	ICI a časné hypersenzitivní reakce	281
13	Cytostatika (<i>Lenka Sedláčková</i>)	285
	Úvod	285
13.1	Alergologická diagnostika	286
13.2	Indukce lékové tolerance – desenzitizace.	287
13.3	Deriváty platiny	288

13.4	Taxany	291
13.5	Hypersenzitivní reakce na další chemoterapeutika	294
14	Kontrastní látky používané v radiologii (<i>Lenka Sedláčková</i>)	297
	Úvod	297
14.1	Jodové kontrastní látky	297
14.2	Kontrastní látky na bázi gadolinia při vyšetřování magnetickou rezonancí.	309
14.3	Hypersenzitivní reakce v sonografii.	310
15	Očkovací látky (<i>Veronika Sýkorová</i>).	313
	Úvod	313
15.1	Typy postvakcinačních reakcí	313
15.2	Alergeny v očkovacích látkách.	314
15.3	Doporučený postup vyšetření u pacientů s možnou alergií na složky očkovacích látek	319
15.4	Postup při vyšetření pacientů s možnou hypersenzitivní reakcí na očkovací látku	320
16	Lékové hypersenzitivní reakce autoimunitní povahy pohledem imunologa (<i>Eva Daňková</i>)	
	Úvod	333
16.1	Riziko polékové autoimunity	333
16.2	Patogenetické mechanismy polékové autoimunity	336
16.3	Projevy polékové autoimunity	336
16.4	Některá léčiva indukující autoimunitní reakce.	337
16.5	Některá autoimunitní onemocnění indukovaná léky	341
	Závěr	349
17	Nežádoucí účinky systémově podaných léků na kůži pohledem dermatologa (<i>Karel Ettler</i>)	353
	Úvod	353
17.1	Výskyt a rozdělení.	353
17.2	Časové a klinické souvislosti.	355
17.3	Klinické projevy.	355
17.4	Opatření a léčba polékových exantémů.	362
	Závěr	364
	Seznam zkratk	365
	Souhrn	377
	Summary	379
	Medailonky autorů	381
	Rejstřík	385

Věnování

Kniha je věnována památce MUDr. Bronislavy Novotné, Ph.D., naší drahé kolegyně, která lékové hypersenzitivity začala propracovávat řadu let před založením Pracovní skupiny pro lékové alergie České společnosti alergologie a klinické imunologie. V rámci péče o pacienty s bronchiálním astmatem se zabývala hypersenzitivitou na nesteroidní protizánětlivé léky, jako součást péče o těhotné alergičky řešila alergie na nízkomolekulární hepariny a jako první v České republice zavedla do praxe indukci lékové tolerance, desenzitizaci. Od vzniku Pracovní skupiny pro lékové alergie v roce 2013 byla stěžejním členem se zásadním podílem na formování náplně i úrovně skupiny. Měla být též hlavní editorkou této knihy, ale závažné onemocnění jí to již bohužel neumožnilo. Zůstává s námi v našich vzpomínkách a srdcích se svým typicky laskavým přátelským chováním a neobyčejnou ochotou kdykoli pomoci kolegům i pacientům. Do nesnadných a málo propracovaných oblastí alergologie se pouštěla s obdivuhodným nasazením, profesionalitou a pečlivostí. Při zavádění nových postupů do české praxe neúnavně dbala na odborné kvalitní výsledek. Přitom byla vždy milá, lidská, zásadová a skromná. Přejeme si, aby i díky této publikaci zůstal její odkaz stále živý.

Za celý autorský kolektiv
Lenka Sedláčková

Úvodní slovo

Nežádoucí reakce na léky jsou časté. Většinu, přibližně 80 %, tvoří farmakologické reakce, předvídatelné, závislé na dávce a reverzibilní po vysazení. Menší část, 10–20 %, tvoří hypersenzitivní reakce, nepředvídatelné nebo omezeně předvídatelné, nezávislé nebo mnohem méně závislé na dávce, s potenciálem závažného až fatálního průběhu. Těm se věnuje tato kniha. S podezřením na hypersenzitivní reakce vyvolané léky se setkáváme u 7–15 % našich pacientů. Klinický průběh je pestrý, od mírných až po život ohrožující reakce. Volba náhradní medikace může být obtížná pro možnou zkříženou reaktivitu nebo pro mnohočetné polékové reakce. Pacienti označení nesprávnou diagnózou hypersenzitivní reakce na léky jsou zbytečně léčeni náhradní medikací, která nemusí být neúčinnější. Obecná část knihy nabízí přehled epidemiologie, imunopatologie, klinických projevů, diagnostických postupů a léčby včetně indukce dočasné lékové tolerance (tzv. desenzitizace) u indikovaných pacientů. Ve speciální části jsou probrány nejvýznamnější lékové skupiny a klinické situace, ve kterých se hypersenzitivní reakce objevují (antibiotika, nesteroidní protizánětlivé léky, perioperační hypersenzitivní reakce, lokální anestetika, antikoagulančia, biologická léčba, chemoterapie, radiokontrastní látky, očkovací látky). Také jsou probrána specifika hypersenzitivních reakcí autoimunitní povahy. Kapitoly napsané lékaři oboru alergologie a klinická imunologie jsou v závěru doplněny pohledem specialistů v oboru imunologie a dermatologie.

Potřeba knihy o lékových alergiích a hypersenzitivitách byla autorským kolektivem diskutována již krátce po vzniku Pracovní skupiny pro lékové alergie České společnosti alergologie a klinické imunologie v roce 2013. Publikace takto zaměřená v české literatuře chyběla, zkušeností bylo pomálu i v mezinárodním měřítku se doporučení teprve postupně tvořila, vyvíjela a dosud vyvíjí. První vlaštovkou v konsenzuálním přístupu byl dokument vzniklý spoluprací evropské, dvou amerických a světové alergologické odborné společnosti, nazvaný Mezinárodní konsenzus o lékové alergii, publikovaný v roce 2014. Formuloval základy a terminologii. Evropská pracovní skupina od té doby postupně vytváří poziční dokumenty na jednotlivé diagnostické postupy a lékové skupiny. Převažuje tvorba doporučení na základě menších studií, metaanalýz, formulovaná panelem expertů, nelze hovořit o skutečně pevných důkazech typu evidence based medicine, protože specifika problematiky (vzácný výskyt, vysoké riziko, časová a personální náročnost postupů, etické hledisko) prakticky vylučují možnost využít metodiku prospektivních, dvojité zaslepených randomizovaných studií k prověřování spolehlivosti a efektivity diagnostických a léčebných postupů pro lékové hypersenzitivity. A tak i tato kniha odráží aktuální stav poznání, který může být v dohledné době v řadě aspektů více či méně překonán. S tím je nutno při používání informací zde uvedených počítat.

Hlavní poslání této knihy je ukázat možnosti současné alergologické diagnostiky lékových hypersenzitivních reakcí a zejména praktické přístupy k řešení. Nabízí konkrétní návody a protokoly k diagnostice (kožní a provokační testy) i léčbě (desenzitizace), které mají v klinické praxi pomoci lékařům v ordinaci i u lůžka. Kniha je určena širokému spektru lékařů (praktičtí lékaři, specialisté). Témata zpracovaná v jednotlivých kapitolách si přitom ponechávají pečť osobitého přístupu svých autorů. Nalok tato publikace splní očekávání, necht' posoudí laskavý čtenář.

Lenka Sedláčková

Sáva Pešák

Úvod

Přesná data o incidenci a prevalenci lékových hypersenzitivních reakcí (HSR) v populaci neexistují. Znalosti o výskytu HSR vycházejí ze studií, které bývají cíleny na selektované populace a místo jednoznačného, jasného obrazu se musíme spokojit s neúplnou, roztržitou mozaikou. Provedené studie tvoří určité klastry, které bývají zaměřeny:

- dle zdroje, který HSR referoval – pacient, lékař, rodiče,
- dle zdroje, kde byl sběr dat proveden – ambulantní péče, pohotovost, hospitalizace, databáze a registry,
- dle věku – dospělá, dětská populace, senioři,
- dle projevů / konkrétní choroby – kožní, SCAR (severe cutaneous adverse reactions, skupina nejzávažnějších lékových reakcí s projevy kožními i systémovými a podstatnou mortalitou, zahrnuje Stevensův–Johnsonův syndrom, toxickou epidermální nekrolýzu, akutní generalizovanou exantematózní pustulózu, syndrom DRESS, generalizované puchýřnaté fixní lékové erupce), anafylaxe,
- dle konkrétního léku / skupiny léků.

Tyto jednotlivé oblasti se mezi sebou často prolínají, a nelze je tedy striktně oddělit. Níže budou zmíněny pouze nejvýznamnější studie. Epidemiologická data týkající se jednotlivých skupin léků budou uvedena v příslušných kapitolách této knihy.

1.1 Studie typu self-reported

V roce 2017 zveřejnil Sousa-Pinto metaanalýzu 52 studií zahrnující 126 306 pacientů, u kterých byl sběr dat prováděn přímým rozhovorem, telefonicky, dotazníky školními, zaměstnaneckými, poštovními a on-line. Celková prevalence udávaných lékových alergií byla 8,3 % (0,7–38,5 %), u mužů 7,2 % (3,1–21,7 %), u žen 11,4 % (4,4–33,7 %), u dospělých 10,0 % (1,5–38,5 %), u dětí 5,1 % (1,0–10,2 %), u chlapců 7,0 %, u dívek 8,2 %. V běžné populaci byla prevalence 5,9 % (0,7–23,5 %), u ambulantních pacientů 11,4 % (1,1–38,5 %), u hospitalizovaných 15,9 % (7,5–23,5 %) (1). Pouze u 3 z těchto 52 studií proběhla alergologická verifikace: ve studii Rebelo-Gomes referovaný příčinný lék po vyšetření tolerovalo 94 % dětí, ve studii Erkocoglu zaměřené na časné alergické reakce u dětí byly tyto verifikovány pouze u 1,4 % z udávaných reakcí a ve studii Karakas zaměřené na IgE mediované reakce u 6–17letých dětí byla verifikace pozitivní pouze u 2,2 % z udávaných reakcí (2–4). Z výše uvedeného tedy jednoznačně vyplývá nemožnost spolehnout se při stanovování diagnózy lékové alergie pouze na anamnestická data, ale je nutné provádět konfirmaci.