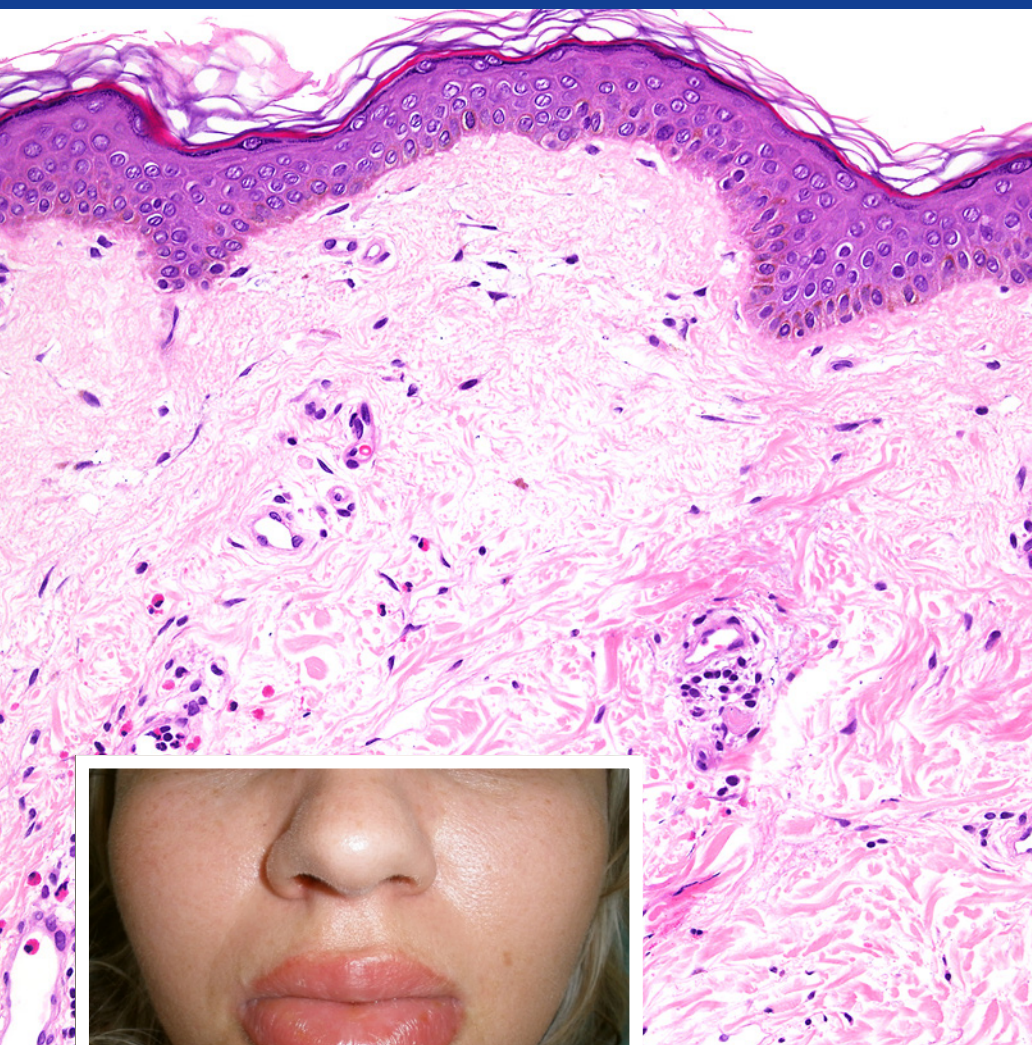


Česká dermato- venerologie

TÉMA ČÍSLA

Nežádoucí lékové reakce



CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Šepitková A, Baloghová J, Baranová Z.
Hypersenzitivní lékové reakce **str. 4**

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Třešňák Hercogová J. Bolest
v dermatovenerologii **str. 14**

KAZUISTIKA

Krupová A. Pytiriasis rubra pilaris **str. 21**

KMENOVÉ OTÁZKY

Macháčková B. Systémová
farmakoterapie v dermatologii
a principy zevní léčby (7A) **str. 27**

Žilčayová V. Anafylaktický šok
a angioedém (9B) **str. 34**

Partner časopisu

abbvie

Dva kredity ČLK.
Časopis je zařazen do Seznamu
recenzovaných neimpaktovaných
periodik vydávaných v České republice.



CIBINQO[®]
(abrocitinib) tablety | 50 mg
100 mg
200 mg

POŽÁR
rozpoutaný
atopickou dermatitidou...

...uhaste díky
CIBINQO[®]

Perorální inhibitor JAK1 s praktickým podáním jednou denně k léčbě atopické dermatitidy (AD), který umožní:¹⁻⁴



KONTROLU

Významné zhojení kůže
ve 12. týdnu a **setrvalou**
kontrolu onemocnění
ve 48. týdnu léčby.^{1,5}



RYCHLOST

Rychlá úleva od svědění,
superiorní účinnost přípravku
CIBINQO 200 mg + TCS
oproti dupilumabu + TCS
ve 2. týdnu, významné
výsledky již 4. den léčby.^{1,6}



FLEXIBILITU

Jedna tableta jednou denně
k dispozici v několika dávkách
s možností kombinace
s medikamentózní lokální léčbou,
což umožňuje **nastavit léčbu**
pacientovi na míru dle jeho
individuálních potřeb.^{1-3,7,8}

TCS zahrnují lokální kortikosteroidy s nízkou až střední účinností, lokální inhibitory kalcineurinu nebo lokální inhibitory fosfodiesterázy 4 podle pokynů protokolu JADE COMPARE. Byla vyžadována také nemedikamentózní topická léčba. • AD = atopická dermatitida; JAK = Janusova kináza; LTE = dlouhodobá prodloužená fáze

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: CIBINQO 50, 100 a 200 mg potahované tablety. **Složení:** - léčivá látka: abrocitinibum 50, 100 nebo 200 mg v jedné potahované tabletě a pomocné látky se známými účinkem: 1,37 mg; 2,73 mg resp. 5,46 mg laktózy. **Indikace:** Přípravek Cibinqo je indikován k léčbě středně závažné až závažné atopické dermatitidy u dospělých, u kterých se zvažuje systémová léčba. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená zahajovací dávka je 200 mg jednou denně, u pacientů ve věku ≥ 65 let 100 mg jednou denně. Během léčby může být dávka podle snášenlivosti a účinnosti snížena nebo zvýšena. Pro udržovací léčbu je nutné zvážit nejnižší účinnou dávku. Maximální denní dávka je 200 mg. Přípravek Cibinqo lze použít s lokálními léčivými přípravky k léčbě atopické dermatitidy nebo bez nich. U pacientů, kteří po 24 týdnech léčby nevykazují známky léčebného přínosu, se má zvážit ukončení léčby. Léčba nemá být zahájena u pacientů s počtem trombocytů $< 150 \times 10^3 / \text{mm}^3$, s absolutním počtem lymfocytů (ALC) $< 0,5 \times 10^3 / \text{mm}^3$, s absolutním počtem neutrofilů (ANC) $< 1,2 \times 10^3 / \text{mm}^3$ či u pacientů, kteří mají hodnotu hemoglobinu $< 10 \text{ g/dl}$. U pacientů se středně těžkou (eGFR 30 až $< 60 \text{ ml/min}$) poruchou funkce ledvin má být doporučená dávka abrocitinibu snížena o polovinu na 100 mg nebo 50 mg jednou denně, u pacientů s těžkou (eGFR $< 30 \text{ ml/min}$) poruchou funkce ledvin má být doporučená dávka abrocitinibu snížena o polovinu na 100 mg. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. Aktivní závažné systémové infekce včetně TBC. Těžká porucha funkce jater. Těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění:** Souběžné použití s biologickými imunomodulátory a silnými imunosupresivy se nedoporučuje. Léčba se nesmí zahájit u pacientů s aktivní závažnou systémovou infekcí. Pacient, u kterého se během léčby vyvine nová infekce, má být podroben okamžitému a kompletnímu diagnostickému testování a má u něj být zahájena vhodná antimikrobiální léčba. Pokud pacient neodpovídá na běžnou léčbu, má být pečlivě monitorován a léčba přípravkem má být dočasně přerušena. Pacienti mají být před zahájením léčby podrobeni screeningu na TBC. Abrocitinib se nesmí podávat pacientům s aktivní TBC. U pacientů s nově diagnostikovanou latentní TBC nebo s dříve neléčenou latentní TBC má být před zahájením léčby zahájena preventivní léčba latentní TBC. Screening na virovou hepatitidu má být proveden podle klinických metodických pokynů před zahájením léčby a během léčby. Během léčby a bezprostředně před léčbou se nemají používat živé atenuované vakcíny. Doporučuje se, aby před zahájením léčby tímto léčivým přípravkem byla provedena kompletní vakcinace podle aktuálně platných doporučených pokynů k imunizaci včetně profylaktické vakcinace proti herpes zoster. Abrocitinib se má používat s opatrností u pacientů s vysokým rizikem DVT/PE. U pacientů se známou malignitou jinou, než je úspěšně léčený NMSC nebo karcinom děložního čípku in situ, nebo pokud se uvažuje o pokračování v léčbě abrocitinibem u pacientů, u kterých se vyvinula malignita, je před zahájením léčby nutné zvážit rizika a přínosy této léčby. U pacientů se zvýšeným rizikem kožních nádorů se doporučuje pravidelné vyšetření kůže. **Interakce:** U pacientů léčených silnými duálními inhibitory CYP2C19 a středně silnými inhibitory CYP2C9 nebo samotnými silnými inhibitory CYP2C19 (např. fluvoxaminem, flukonazolem, fluoxetinem a tiklopidinem) má být doporučená dávka snížena o polovinu na 100 mg nebo 50 mg jednou denně. Souběžná léčba středně silnými nebo silnými induktory enzymů CYP2C19/CYP2C9 (např. rifampicinem, apalutamidem, etavirenzem, enzalutamidem, fenytoinem) se nedoporučuje. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Cibinqo je v těhotenství i během kojení kontraindikován. Ženám ve fertilním věku je třeba doporučit, aby během léčby přípravkem Cibinqo a nejméně jeden měsíc po poslední dávce používaly účinnou antikoncepci. **Nežádoucí účinky:** nauzea, bolest hlavy, akné, herpes simplex, zvýšená kreatinfosfokináza v krvi, zvracení, závrat a bolest v horní polovině břicha. Nejčastější závažné nežádoucí účinky jsou infekce. **Uchovávání:** nevyžadují se žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým uzávěrem obsahující 14 nebo 30 potahovaných tablet. Blistr z polyvinylidenchloridu (PVDC) s hliníkovou krycí fólií obsahující 7 potahovaných tablet. Jedno balení obsahuje 14, 28 nebo 91 potahovaných tablet. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/21/1593/001-015. **Datum poslední revize textu:** 28.6.2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku.

References: 1. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. N Engl J Med. 2021;384(12):1101-1112. 2. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Lancet. 2020;396(10246):255-266. 3. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. JAMA Dermatol. 2020;156(8):863-873. 4. Boeri M, Sutphin J, Hauber B, et al. J Dermatolog Treat. 2020 Nov 2:1-10. doi:10.1080/09546634.1832185. 5. Reich K, Silverberg JI, Papp K, et al. Presented at the Revolutionizing Atopic Dermatitis Virtual Conference; 13 June, 2021. 6. Ständer S, Yosipovitch G, Simpson EL, et al. Presented at the American Academy of Dermatology Virtual Meeting Experience 2021; 23-25 April, 2021. 7. Cibinqo SPC. 8. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. J Am Acad Dermatol. Published online 17 August, 2021. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.075.



Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00, Praha 5
PP-QB-CZE-0063 tel.: +420 283 004 111, fax +420 251 610 270, www.pfizer.cz



Editorial

jsem žalobu na jejich průběh v roce 2015. Soud se po šesti letech rozhodl žalobě nevyhovět s tím poukazem, že: a) žalováno bylo mimo jiné i to, co nebylo předmětem námitek, ale hlavně, že b) rozpor se stanovami může sice být předmětem žaloby, ale volební řád není jejich součástí, a tak nemůže být jeho porušení předmětem žaloby, ale jen interního přezkumu prostřednictvím námitek. Prohrála jsem, zaplatila poplatky a řekla jsem si, že je to pro mne uzavřená kapitola.

Letos ale byla situace jiná. Od podzimu 2022, jak jsem se dozvěděla až v květnu 2023, začala kampaň kolegy, který shromáždil 18 kolegů se zájmem pracovat ve výboru. To bylo i podnětem postavit naši kandidátku, tj. kandidátku České akademie dermatovenerologie. Děkuji všem kolegům, členům Akademie, kteří za nás kandidovali – jmenovitě Monice Hnojnové, Anně Jirákové, Petru Kickovi, Blance Pinkové, Miloslavu Salavcovi, Ivaně Stejskalové, Vladimíru Vašků a Darině Zelenkové. Nikdo z nás nezáskal dostatečný počet hlasů a důvěru zastupovat zájmy českých dermatologů ve výboru ČSD. Nevíme, kolik kdo získal hlasů, je to zřejmě tajemství. Nicméně jsem se neoficiálně dozvěděla, že hlasovalo téměř 500 členů ČSD (z toho více než 100–200 nedermatologů?). Nevěřím, že se pravdu někdy dozvíme, ale vím, že je třeba zásadně změnit aktivity, které Česká akademie dermatovenerologie dělá, a přehodnotit, jaké výhody členství svým členům poskytuje. Dále se tomuto tématu věnuje článek o změnách v aktivitách naší Akademie na dalších stranách tohoto čísla časopisu.

V tomto čísle si přečtete o nežádoucích lékových reakcích, velmi pečlivě zpracovaných kolegyní Šepitkovou a košickým týmem. Je to téma, které nabývá v naší denní praxi na významu, ale je mu věnována poměrně malá pozornost, pokud se nejedná o dermatózy léčené biologií. A i u těchto nemocí informace o bezpeč-

nosti léků se zaváděním nových preparátů do praxe narůstají. Jen za poslední rok jsme byli svědky uvedení tří léčiv na český trh, další přicházejí. A dermatolog řeší nové situace, nové lékové exantémy. Přibývá pacientů léčených cílenými léčivy specialisty jiných oborů nebo pacientů léčených několika biologiky současně. To jsou všechno výzvy pro nás, dermatology, neboť kožní nežádoucí reakce jsou nejčastější. Téměř zcela opomíjeným příznakem při léčbě kožních chorob je bolest. Přitom je významným faktorem, který snižuje kvalitu života našich nemocných. Ani ve výuce studentů medicíny, ani přípravě k atestaci z dermatovenerologie nanajdete otázku na tento symptom. Pityriasis rubra pilaris je vzácným kožním onemocněním, na které je třeba myslet v diferenciálnědiagnostické rozvaze řady nemocí. Zajímavou kazuistiku představila v tomto čísle kolegyně Krupová.

Na konec tohoto editoriale mi dovoluji připomenout, že příští rok bude výjimečný, neboť je rokem jubilejního národního dermatologického kongresu. Tento kongres budeme pořádat již potřicáté. Je to kongres s nejdelší tradicí v dějinách české i československé dermatovenerologie. To nám nikdo nemůže vzít. Tento rok bude výjimečný i osobnostmi dermatovenerologie, které přijaly pozvání přednášet, jak se dočtete na dalších stranách tohoto čísla. Náš časopis i nadále uvítá jakékoli vaše příspěvky z praxe, práce k atestaci, původní práce, zprávy ze vzdělávacích akcí a jakékoli informace zajímavé pro kolegy.

Srdečně vás všechny zdravím!

V úctě,

Jana Třešňák Hercogová

Milé kolegyně a milí kolegové,

máme po volbách a zase jsme nebyli překvapeni! Tentokrát ale poprvé nevěří i jiní než já, že výsledky nejsou skutečnou reflexí situace v české dermatologii. Mně bylo již od roku 2011 divné, že přesto, že dělám pro českou dermatologii vše, co mohu (vzpomeňte na 1. evropský kongres EADV v Praze 2002, kde byly registrační poplatky 20 eur, nebo podobně světový kongres ISD v roce 2009, šíření informací ze světa dermatologie, poskytování stipendií, psaní doporučení, vysílání kolegů na stáže atd.), do výboru jsou zvoleni jiní. Jenže právě v roce 2009 jsme založili Českou akademii dermatovenerologie. I když se profilovala jako společnost odborná, která bude vzdělávat, začala vadit. Byl to druhý „subjekt mimo ČLS JEP“. A jako by zázrakem se do výboru ČSD dostali kolegové, jistě odborníci na svém místě, ale pro českou dermatologii dělající mnohem méně. Nejlepší to bylo v roce 2019, kdy působila ve výboru ČSD kolegyně, která, podle mých informací, nikdy a nikde nic nepřednášela a nepublikovala. Jak tedy mohla mít více hlasů než já? Protože mi bylo jasné, že volby neprobíhají tak, jak mají, podala

Histologické foto na obálce: prof. MUDr. Denisa Kacerovská, Ph.D., Biopstická laboratoř, Plzeň

Klinický snímek na obálce: z publikace Hercogová J, et al. Klinická dermatovenerologie. 1. díl. Praha: Mladá fronta, 2019

Pro Vaše pacienty se středně závažnou až závažnou atopickou dermatitidou

olumiant.
(baricitinib) tablety

Do světa nových MOŽNOSTÍ



Olumiant je **nyní schválen také pro léčbu pediatrických pacientů ve věku od 2 let** se středně závažnou až závažnou **atopickou dermatitidou**, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu¹

Zkrácený souhrn údajů o přípravku:

Olumiant 1 mg*, 2 mg a 4 mg potahované tablety. **Účinná látka:** Baricitinib. **Indikace:** Středně závažná až závažná aktivní revmatoidní artritida (RA) u dospělých, kteří neodpovídali dostatečně na jedno nebo více chorobu modifikujících antirevmatik, nebo je netolerovali. Středně závažná až závažná atopická dermatitida (AD) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 let*, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Závažná forma alopecia areata u dospělých. Aktivní juvenilní idiopatická artritida (JIA) u pacientů od 2 let, kteří neodpovídali dostatečně na jedno nebo více csDMARD nebo bDMARD*. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na pomocné látky. Těhotenství. **Zvláštní upozornění:** Baricitinib se má používat pouze tehdy, pokud nejsou dostupné žádné vhodné alternativy léčby u pacientů: ve věku 65 let a starších, u pacientů s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárního (KV) onemocnění nebo jiných KV rizikových faktorů (jako je současné nebo bývalé dlouhodobé kouření), u pacientů s rizikovými faktory malignity (např. současná malignita nebo malignita v anamnéze). Doporučuje se pravidelné kožní vyšetření, zejména pacientům s rizikovými faktory nádorového onemocnění kůže. Doporučuje se opatrnost u pacientů s diabetem (zvýšené riziko infekcí). Baricitinib se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu <30 ml/min a u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. U pacientů s aktivními, chronickými nebo recidivujícími infekcemi je nutno před zahájením zvážit rizika a přínosy léčby. Dojde-li k vývoji infekce, která neodpovídá na běžnou léčbu, je třeba léčbu dočasně přerušit. Baricitinib nesmí být podáván pacientům s aktivní tbc. U pacientů s latentní tbc je nutno před nasazením zvážit protituberkulózní léčbu. U pacientů s hodnotami ANC <1 x 10⁹/l, ALC <0,5 x 10⁹/l nebo hemoglobinu <8 g/dl nemá být léčba zahájena, nebo má být dočasně přerušena. U starších pacientů s RA je zvýšené riziko lymfocytózy. Byly hlášeny vzácné případy lymfoproliferativních poruch. Pokud se u pacienta vyvine herpes zoster, měla by být léčba baricitinibem dočasně přerušena. Před zahájením léčby baricitinibem je třeba provést screening virové hepatitidy. Je-li zjištěna DNA HBV, má být konzultován hepatolog, zda je důvod přerušit léčbu. Použití živých atenuovaných vakcín během léčby či bezprostředně před ní se nedoporučuje. Bylo hlášeno na dávce závislé zvýšení krevních lipidů a ALT a AST. Lipidové parametry mají být hodnoceny přibližně za 12 týdnů po zahájení léčby a dále případně postupovat v souladu s metodickými pokyny pro hyperlipidémii. Je doporučeno pravidelně sledovat krevní obraz a jaterní transaminázy. Při zvýšení ALT nebo AST a při podezření na lékově navozenou poruchu jater má být léčba okamžitě ukončena. Opatrnost je potřeba u pacientů s divertikulární nemocí a při současném léčbě přípravky spojenými se zvýšeným rizikem divertikulitidy. Nově vzniklé abdominální symptomy je proto třeba okamžitě vyšetřit. **Nežádoucí účinky*:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou zvýšený LDL cholesterol (26,0 %), infekce horních cest dýchacích (16,9 %), bolest hlavy (5,2 %), herpes simplex (3,2 %) a infekce močových cest (2,9 %). U pacientů s RA se méně často vyskytla závažná pneumonie a závažný herpes zoster. U pediatrických pacientů s JIA byl výskyt bolesti hlavy (11 %), neutropenie <1 000 buněk/mm³ (2,4 %) a plícní embolie (1,2 %, 1 pacient). U pediatrické AD byla neutropenie (<1 x 10⁹ buněk/l) ve srovnání s dospělými častější (1,7 %). **Interakce:** Kombinace s biologickými DMARD nebo jinými imunomodulátory, JAK inhibitory a imunosupresivy se nedoporučuje. **Dostupné lékové formy*:** Potahovaná tableta, 1 mg, 2 mg nebo 4 mg baricitinibu. **Dávkování a způsob podání*:** 4 mg perorálně jednou denně. Dávka 2 mg jednou denně je doporučena pro pacienty s vyšším rizikem VTE, závažných nežádoucích KV příhod (MACE) a malignit, pacienty ve věku ≥65 let, pacienty s chronickými nebo recidivujícími infekcemi v anamnéze, u pacientů s clearance kreatininu od 30 do 60 ml/min, u pacientů léčených inhibitory OAT3 a má být zvážena u pacientů, u kterých bylo dosaženo trvalé kontroly aktivity onemocnění při dávce 4 mg jednou denně. **Pediatrická populace (JIA a AD, 2-18 let):** u dětí s 10-30 kg dávka 2 mg a při váze od 30 kg dávka 4 mg jednou denně. U pacientů léčených silnými inhibitory OAT3 a u pacientů s clearance kreatininu od 30 do 60 ml/min snížit dávku baricitinibu na polovinu. U pediatrických pacientů lze zvážit rozpuštění tablet ve vodě. **Těhotenství a kojení:** Baricitinib je kontraindikován v těhotenství a nemá se užívat během kojení. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a alespoň 1 týden po skončení léčby používat spolehlivou antikoncepci. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/16/1170/004, EU/1/16/1170/010, EU/1/16/1170/012. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání. **Poslední revize SPC*:** 18.10.2023.

*Všimněte si prosím změny v souhrnu údajů o přípravku.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění s omezením. S úhradou přípravku v konkrétní indikaci se seznamte na www.sukl.cz. Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku - úplné znění obdržíte na www.sukl.cz anebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobřežní 12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111.

Tento materiál je určen výhradně odborníkům ve zdravotnictví.

Reference: 1. SPC Olumiant

OBSAH

CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Šepitková A, Baloghová J, Baranová Z.
Hypersenzitivní reakce na léky 4

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Třešňák Hercogová J. Bolest v dermatovenerologii 14

KAZUISTIKA

Krupová A. Pityriasis rubra pilaris 21

KMENOVÉ OTÁZKY

Macháčková B. Systémová farmakoterapie
v dermatologii a principy zevní léčby (7A) 27
Žilčayová V. Anafylaktický šok a angioedém (9B) 34

NOVINKY V DERMATOLOGICKÉ TERAPII

Nové léky, nové indikace 2023 37

KONGRES

Pozvánka na 30. národní dermatologický kongres 38
Dermaguide 5 39

ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE

Aktuality ze společnosti 40
Ceny a granty České akademie dermatovenerologie 41
Laureáti vzdělávacích grantů České akademie
dermatovenerologie 2023 42

KALENDÁŘ ODBORNÝCH AKČÍ 43

POKYNY PRO AUTORY 44

AKTUALITY, ZPRÁVY Z KONGRESŮ

Konference dětské dermatologie 46

TEST 47

CONTENTS

CONTINUOUS EDUCATION

Šepitkova A, Baloghova J, Baranova Z.
Hypersensitivity drug reactions 4

POSTGRADUAL EDUCATION

Tresnak Hercogova J. Pain in dermatovenerology 14

CASE REPORT

Krupova A. Pityriasis rubra pilaris 21

STEM QUESTIONS

Machackova B. Systemic pharmacotherapy in dermatology
and principles of external treatment (7A) 27
Zilcayova V. Anaphylactic shock and angioedema (9B) 34

NEWS IN DERMATOLOGICAL THERAPY

New drugs, new indications 2023 37

CONGRESS

Invitation to the 30th National Dermatology Congress . . . 38
Dermaguide 5 39

CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY

News from the Academy 40
Prizes and grants of the Czech academy
of dermatovenerology 41
Laureates of the educational grants of the Czech
academy of dermatovenerology 2023 42

CALENDAR OF PROFESSIONAL EVENTS 43

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 44

NEWS, REPORTS FROM CONGRESSES

Conference of pediatric dermatology 46

TEST 47

Česká dermato- venerologie

PŘEDSEDKYNĚ REDAKČNÍ RADY

prof. MUDr. Jana Třešňák Hercogová, CSc., MHA

ŠÉFREDAKTORKA

MUDr. Michaela Lizlerová

REDAKTORKA

BcA. Radka Jančová, DiS.

REDAKČNÍ RADA

MUDr. Jan Ernest, Ph.D.,
prof. MUDr. Jan Janda, CSc.,
MUDr. Aleš Herman, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA,
prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.,
prof. MUDr. Milan Macek jr., DrSc.,
doc. MUDr. Jan Měšťák, CSc.,
prof. MUDr. Michal Michal,

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.,
doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.,
prim. MUDr. Jaroslav Strejček, CSc.,
prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.,
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

MEZINÁRODNÍ REDAKČNÍ RADA

Prof. Gjorgij Gocev, MD (Skopje, Makedonie),
prof. Andreas Katsambas, MD (Atény, Řecko),
prof. Torello Lotti, MD (Řím, Itálie),
prof. Miloš Nikolić, MD (Bělehrad, Srbsko),
prof. Juraj Péč, MD (Martin, Slovensko),
prof. Jacek Szepietowski, MD (Krakov, Polsko),
prof. Mirna Šitum, MD (Záhřeb, Chorvatsko),
Pedrag Stilet, MD (Budva, Černá Hora),
prof. Kenneth Tomecki, MD (Cleveland, USA)

GRAFICKÁ ÚPRAVA

Antonín Plicka

 **VDÁVÁ**
Grada Publishing, a.s.,
www.grada.cz

ADRESA REDAKCE:

Grada Publishing, a.s.
Redakce zdravotnické literatury 420,
U Průhonu 22
170 00 Praha 7
tel.: +420 234 264 568, 401, 402
mobil: +420 703 143 157
e-mail: lizlerova@grada.cz

Vydavatel a redakční rada nenesou
odpovědnost za obsah inzerátů ani jiných
materiálů komerčního povahy.
Časopis je indexován v Bibliographia medica
Cechoslovaca.
Časopis je zařazen do Seznamu recenzovaných
neimpaktovaných periodik vydávaných
v České republice.

Vytiskla tiskárna Typodesign s.r.o., České Budějovice
Časopis vychází 30. 11. 2023
číslo 3/2023, ročník 13
MK CR E 20347
ISSN 1805-0611 (Print), ISSN 2787-9070 (On-line)

Upozornění pro čtenáře a uživatele tohoto časopisu

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



Hypersenzitivne liekové reakcie

Šepitková A, Baloghová J, Baranová Z.

Čes. Dermatovenrol., 2023, 13, č. 3, s. 4–13

SOUHRN

Reakcie liekovej precitlivenosti v súčasnosti predstavujú významný terapeutický problém, nakoľko pri pacientom udávanej alergii na istý liek siahame po terapeutickej možnosti 2. voľby, ktorá pre pacienta nemusí byť až tak prínosná, môže byť menej účinná, drahšia, v prípade antibiotík môže viesť k rozvoju rezistencie, čo následne predĺži hospitalizáciu a s tým spojené vyššie finančné náklady. Správne realizovaná diagnostika je veľmi dôležitá na diferenciaciu skutočnej alergickej reakcie od iných možných nežiadúcich účinkov liekov. Autorky popisujú základnú klasifikáciu reakcií liekovej precitlivenosti, diagnostiku a špecifiká diagnostiky pri liekoch, ktoré sú najčastejšie príčinami týchto reakcií.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

imunologické reakcie • neimunologické reakcie • anamnéza • laboratórna diagnostika • *in vivo*

SUMMARY

Šepitkova A, Baloghova J, Baranova Z. Hypersensitivity drug reactions

Drug hypersensitivity reactions currently represent an important therapeutic problem, as in the case of a patient's reported allergy to a certain drug, we reach for the second therapeutic option, which may not be so beneficial for the patient, may be less effective, more expensive, and in the case of antibiotics, may lead to the development of resistance, which subsequently causes longer hospitalisation and associated higher financial costs. Properly performed diagnosis is very important for differentiating a real allergic reaction from other possible adverse effects of drugs. The authors describe the basic classification of drug hypersensitivity reactions, diagnostic and specifics of diagnostics for drugs that are the most common causes of these reactions.

KEY WORDS

immunological reactions • non-immunological reactions • anamnesis • laboratory diagnosis • *in vivo*

ÚVOD

Frekvencia výskytu reakcií liekovej precitlivenosti – DHRs (Drug hypersensitivity reactions) sa za posledných 10 rokov zvýšila, v súčasnosti tieto reakcie predstavujú 15 % všetkých nežiadúcich účinkov liekov.^(1, 2) Vo všeobecnosti nežiadúce účinky liekov sú všetky neočakávané, škodlivé reakcie, ktoré vznikli po podaní lieku v dávke určenej na diagnostický, terapeutický, preventívny účel, event. ovplyvnenie fyziologických funkcií, pričom nejde o zlyhanie liečby, úmyselnú, náhodnú otravu alebo abúzus liekov.⁽³⁾ Nežiadúce účinky podľa klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie – WHO (World Health Organisation) sa rozdeľujú do 6 skupín označovaných A–F.⁽⁴⁾ **Nežiadúce účinky typu A** (augmented) sú farmakologické, závislé na dávke a predvídateľné. Tvoria 80 % nežiadúcich účinkov, patrí sem napríklad sedatívny účinok H₁ antihistaminík 1. generácie. **Nežiadúce účinky typu B** (bizarre) zahŕňajú liekové hypersenzitívne reakcie, intolerancie a idiosynkrázie, predstavujú 15 % všetkých nežiadúcich účinkov liekov, sú nezávislé na dávke a nepredvídateľné. Nakoľko môžu byť život ohrožujúce často si vyžadujú zmenu terapie. Termínom hypersenzitívna reakcia na lieky (DHR), v minulosti označovaná ako lieková alergia, označujeme reakciu, pri ktorej sa uplatňuje imunologický mechanizmus.⁽⁵⁾ **Typ C** (continuous) – chronické, závislé na dávke a dĺžke liečby, tu napríklad patrí vznik mesačkovitej tváre pri dlhodobom užívaní kortikosteroidov. **Typ D** (delayed) – prejavujú sa po časovom odstupe od liečby, sú závislé na dávke a dĺžke liečby, patria sem napríklad kancerogénne a teratogénne účinky, **typ E** (ending) – prejavia sa po ukončení liečby, napríklad abstinenčný syndróm pri opiá-

toch. **Typ F** – liekové interakcie, ktoré spôsobujú zosilnenie alebo zoslabenie účinku terapie vzájomným vplyvom liekov, či vplyvom kombinácie liekov a potravín.⁽⁶⁾ Klinický obraz nie je väčšinou charakteristický, rovnaký typ liekového exantému môže byť vyvolaný rozličnými liekmi a takisto jeden liek môže vyvolávať rozličné typy exantémov. Presné údaje o incidencii nie sú známe, udáva sa, že DHRs postihujú 10–20 % hospitalizovaných pacientov, všeobecne v populácii sa vyskytujú cca v 7 %, tvoria zhruba 8 % zo všetkých návštev dermatovenerologických ambulancií u dospelých a asi 3–4 % u detských pacientov, avšak stále majú stúpajúcu tendenciu.^(7, 8, 9)

Tak ako v minulosti sa zvykol syfilis II. štádia označovať ako „simia morborum“ (opičia choroba), tak je možné charakterizovať dnes niektoré liekové exantémy.⁽¹⁰⁾ Najčastejším klinickým prejavom je generalizovaný makulopapulózny exantém, ktorý tvorí približne 90 % z celkového zastúpenia liekových výsevov.⁽⁹⁾ Väčšina liekových exantémov má niektoré spoločné znaky – výsev v embolizačnej lokalite, symetrická distribúcia, postupné šírenie od proximálnych častí tela smerom ku kaudálnym, možné je aj postihnutie slizníc, preto vyšetrovanie dutiny ústnej a genitálu by malo byť súčasťou klinického vyšetrovania pri uvedenej diagnóze. Subjektívne býva výsev sprevádzaný svrbením, niekedy pálením, v laboratórnom obraze niekedy môžu byť prítomné zmeny v krvnom obraze v zmysle eozinofílie.⁽¹¹⁾ Medzi indikátory závažného kožného postihnutia patria splyvajúci erytém, bolestivá koža, centrofaciálny opuch, pluzgiere, pozitívny Nikolského fenomén, purpura, hemoragické nekrózy, lymfadenopatia, horúčka, hypotenzia, dyspnoe. Zvýšené riziko závažných kožných reakcií – SCARs (Severe Cutaneous Adverse Reactions) je u HIV pozitívnych osôb, u pacientov podstupujúcich chemoterapiu, pri polyvalentnej liekovej alergii a v prípade polypragmázie.⁽⁸⁾ DHRs tvoria skupinu heterogénnych reakcií, môžeme ich rozdeľovať na základe



viacerých klasifikačných kritérií. Podľa času nástupu ich rozdeľujeme na včasné s nástupom do 1 hodiny po podaní lieku a oneskorené s objavením sa klinických symptómov po 1 hodine, zväčša však po niekoľkých dňoch, podľa účasti **imunitných mechanizmov** na alergické a nealergické, alergické je možné rozlíšiť na reakcie sprostredkované protilátkami a reakcie sprostredkované bunkami. Podľa **závažnosti** ich rozdeľujeme na mierne a závažné reakcie, život ohrozujúce, kam zaraďujeme anafylaktickú reakciu a SCARs s prípadným orgánovým postihnutím.⁽¹⁰⁾ Je známe, že na vyvolanie anafylaktickej reakcie stačí podstatne menšie množstvo alergénu, ako je potrebné na vyvolanie senzibilizácie.⁽¹⁰⁾

Pri rozvoji DHR sa uplatňujú imunologické a neimunologické mechanizmy. Z imunologických mechanizmov sa uplatňujú **4 základné typy imunologickej precitlivosti** – anafylaktický, cytotoxický, imunokomplexový a oneskorený bunkami sprostredkovaný (tab. 1).⁽⁷⁾ Alergické reakcie prebiehajú v dvoch fázach, senzibilizačnej a elicitáčnej. Senzibilizačná fáza je bezpríznaková a trvá v priemere 7–25 dní. Symptómy sa objavia až po opakovanom kontakte organizmu s príčinným liekom, pričom množstvo lieku potrebné k vyvolaniu symptómov v elicitáčnej fáze je podstatne nižšie ako množstvo potrebné k navodeniu senzibilizácie.⁽¹⁰⁾ Výnimkou sú napríklad penicilínové antibiotiká, ktoré môžu vyvolať prejavy už po prvom podaní

u detí, v prípade, že matka v tehotenstve užívala penicilínové antibiotikum. Takisto môže byť pozorovaný výsev pri celkovej anestézii pri prvej aplikácii myorelaxancií, ktorých obsahom sú kvartérne amóniové soli, ktoré sa vyskytujú aj v dezinfekčných či kozmetických prípravkoch, ktoré môžu byť zodpovedné za senzibilizáciu.⁽⁷⁾ V praxi sa najčastejšie stretávame s I. a IV. typom reakcie podľa Coombsa a Gela.⁽¹²⁾ V patogenéze liekových exantémov alergickej povahy hrá úlohu jednak reaktivita chorého a takisto aj senzibilizujúci potenciál liekov. V mnohých prípadoch sa alergický mechanizmus len predpokladá, niekedy sú za kožnú manifestáciu zodpovedné súčasne prebiehajúce vírusové infekcie, tzv. stav stresovej pohotovosti organizmu. Pre uvedenú skutočnosť svedčí aj fakt, že v prípade bezpríznakového obdobia uvedené dávky liekov ostávajú bez príslušnej reakcie.⁽⁷⁾ Medzi ďalšie známe kofaktory DHRs patrí aj stres, námaha, konzumácia alkoholu a expozícia UV žiareniu.⁽¹³⁾ Za najzávažnejšiu formu liekovej reakcie je považovaný **Lyellov syndróm toxikkej epidermálnej nekrolýzy (TEN)**, ktorý je niekedy považovaný za maximálny variant erythema exsudativum multiforme. Typické je postihnutie kože s rozsahom viac ako 30 % v kontraste so Stevens-Johnsonovým syndrómom (SJS), kde bývajú postihnuté predovšetkým sliznice, koža je postihnutá v rozsahu do 10 %. Začiatok prejavov je spočiatku pozvoľný, objavujú sa celkové symptómy ako febrilita, kon-

juktivitída, rinitída, postupne sa rozvíja splývajúci erytém, v ktorom sa formujú pluzgiere s pozitívnym Nikolským fenoménom. Významnou komplikáciou býva postihnutie vnútorných orgánov – nefritída, uretritída, bronchopneumónia apod. Existuje skórovací systém tzv. SCORTEN na zhodnotenie závažnosti TEN, ktoré koreluje s mortalitou (tab. 2, 3). Najčastejšie býva uvedená nozologická jednotka popisovaná v súvislosti s nesteroidnými antiflogistikami, analgetikami, antibiotikami z radu sulfónamidov a betalaktámovej skupiny, betablokátormi, chemoterapeutikami a pod. Títo pacienti by mali byť umiestnení na jednotkách intenzívnej starostlivosti, kde je zabezpečený 24-hodinový monitoring a podpora vitálnych funkcií, sterilné ošetrovanie erodovaných plôch, celková komplexná terapia zahŕňajúca kortikoidnú, antibiotickú, antimykotickú, nutričnú, rehydratačnú liečbu s prevenciou neskorých následkov.⁽⁸⁾ Zo skupiny oneskorených reakcií je predstaviteľom aj menej častá a známa nozologická jednotka **DRESS syndróm** (Drug Rash With Eosinophilia and Systemic symptoms). Ochorenie je známe aj pod názvom DIHS (Drug-Induced-Hypersensitivity Syndrome), podľa väčšiny autorov ide o synonymá, avšak japonskí autori popisujú **DIHS** ako závažnejšiu formu ochorenia s typickou reaktiváciou HHV (Human Herpes virus 6).⁽¹⁴⁾ Vznik ochorenia sa pozoruje s istou latenciou – cca po 2–3 týždňoch od užívania podozrivých liekov, väčšinou ide

Tab. 1 Mechanizmy imunologicky podmienených DHR⁽⁵⁾

Typ reakcie	Hlavné zložky imunitnej odpovede	Patofyziológia	Klinický obraz	Typická chronológia nástupu
I. anafylaktický	IgE	degranulácia mastocytov a bazofilov	urtikária, angioedém, anafylaxia, bronchospazmus	v priebehu 1–6 hodín po podaní lieku
II. cytotoxický	IgG a komplement	cytotoxická reakcia	cytopénia	5–15 dní od začiatku liečby
III. imunokomplexový	IgM alebo IgG a komplement	depozícia imunokomplexov	sérová choroba, urtikária vasculitis	7–8 dní pri sérovej chorobe, 7–21 dní pri vaskulitídy
IVa. oneskorený, bunkami sprostredkovaný	Th1 (IFN γ)	monocytárny zápal	ekzém	1–21 dní od začiatku liečby
IVb.	Th2 (IL4 a IL5)	eozinofilný zápal	makulopapulózny exantém, DRESS	1 a viac dní u makulopapulózneho exantému, 2–6 týždňov pri DRESS
IVc.	cytotoxické T-Ly	apoptóza keratinocytov mediovaná CD4 alebo CD8 T-Ly	makulopapulózny exantém, SJS, TEN, fixný liekový exantém	1–2 dni pri fixnom liekovom exantéme, 4–28 dní pri SJS/TEN
IVd.	T-Ly (IL-8/CXCL8)	neutrofilný zápal	AGEP	1–2 dni po začatí terapie
P – 1 koncept	T-Ly (HLA, TCR)	priama interakcia lieku s imunoreceptorom a nositeľom príslušného HLA haplotypu	napr. hypersenzitivita k abakaviru	nemusí predchádzať senzibilizácia, reakcia aj pri 1. expozícii

Tab. 2 Index SCORTEN⁽⁶⁾

Klinicko-laboratórny parameter (áno = 1, nie = 0)
vek ≥ 40 rokov
malignita
odlúčenie pokožky > 10 %
S-urea > 10 mmol/l
glykémia > 14 mmol/l
bikarbonáty > 20 mmol/l

Tab. 3 SCORTEN vs. mortalita⁽⁸⁾

SCORTEN	mortalita (%)
0-1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
>5	90

o antiepileptiká, sulfónamidy a alopurinol, prejavuje sa od tváre distálnym smerom šíriaci sa makulopapulózny exantém, možný je takisto aj výskyt pustúl. V klinickom obraze sú prítomné febrility, opuch tváre, lymfadenopatia a v krvnom obraze je prítomná vysoká eozinofília. Nebezpečenstvom je možné postihnúť vnútorných orgánov – nefritída, hepatitída, artritída, pneumónia atď., s mierou letality 5–10 %.⁽¹⁵⁾

Ako IVd typ reakcie sa vyskytuje **akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP)** a jej lokalizovaný variant – **akútna lokalizovaná exantematická pustulóza (ALEP)**. V prípade tohto ochorenia je naopak rýchly rozvoj (do 48 hod.) po začatí liečby. Najčastejšie ide o betalaktámové antibiotiká, makrolidy, diltiazém, hydroxychlorochín. V klinickom náleze je prítomný výsev sterilných pustúl najprv v axilách a inguinách s postupnou generalizáciou, výsev býva sprevádzaný febrilitami a neutrofiliiou v krvnom obraze. Mortalita sa pohybuje na úrovni 1–5 %, avšak ochorenie má aj tendenciu spontánne ustúpiť do 2 týždňov.⁽⁸⁾

Takisto k oneskoreným reakciám patrí tzv. **SSLR** (Serum Sickness Like Response), ktorý býva spájaný s cefalosporínmi 1. generácie (cefaclor, cefadroxil). Zvyčajne sa rozvinie cca 6.–11. deň liečby, prejavuje sa urtikariálnym výsevom na bočných stranách trupu, extenzoroch končatín, lézie sú skôr bolestivé a často-

krát býva prítomné postihnutie svalov a kĺbov.⁽¹⁶⁾ Neimunologickými mechanizmami sprostredkované liekové reakcie – **neimunologické DHRs** (nealergické, pseudoalergické) sa môžu objaviť u osôb už po prvom podaní lieku, klinické symptómy sú v podstate identické s prejavmi pri imunologických DHRs. Sú nepredvídateľné, závislé od dávky, symptómy sa objavujú do 6 hodín od podania.^(10, 17) Najčastejšie sa vyskytujú po užití nesteroidných antiflogistík, salicylátov, opiátov, či po aplikácii kontrastných látok. Etiologicky sa uplatňujú 3 mechanizmy – **histaminoliberácia**, kde liek pôsobí ako histaminoliberátor, ktorý vyvolá priamu aktiváciu mastocytov a bazofilov s ich následnou degranuláciou a vyplavením histamínu, ďalším mechanizmom je **intolerancia histamínu** spôsobená nedostatkom enzýmov, ktoré ho odbúravajú, t. j. N-metyltransferázy a najmä diaminooxidázy a s následným dlhším pretrváváním histamínu v krvi, ktorý je zodpovedný za tvorbu kožných prejavov. Posledným mechanizmom je **genetická porucha metabolizmu kyseliny arachidónovej**, ktorá sa vyskytuje zhruba v prípade 10 % populácie, výsledkom je uvoľnenie veľkého množstva leukotrénov a vznik tzv. „intolerancnej žihľavky.“ Na jej vyvolanie po užití kyseliny acetylsalicylovej je potrebná vyššia dávka v kontraste s postačujúcim užitím 1/10 terapeutickú dávku na vyvolanie alergickej urtikárie.⁽⁷⁾ Niekedy u pacienta nejde o precitlivenosť na samotné liečivo, ale na prídavnú látku – adjuvanciá, stabilizátory, konzervanty, farbivá, želatínu apod. Mnoho liekov má malú molekulu, ktorá sa sama nemôže uplatniť v rozvoji alergickej reakcie, funguje ako tzv. haptén a až po jej naviazaní na bielkovinový nosič sa z nej stáva plnohodnotný alergén.⁽⁶⁾

DIAGNOSTIKA

Reakcie liekovej precitlivenosti predstavujú vážny terapeutický problém z dôvodu komplikovania farmakoterapie. U týchto pacientov sa často pristupuje k liečbe liekmi 2. voľby, ktoré nemusia byť až také účinné, môžu byť menej bezpečné a takisto aj nákladnejšie.⁽¹⁸⁾ V prípade alergie na antibiotiká môže byť voľba liečiv 2. alebo 3. voľby príčinou vzniku rezistencie event. dysmikrobié.⁽¹⁹⁾ Pospíšilová uvádza, že až 25 % hospitalizovaných pacientov opisuje alergiu na antibiotiká.⁽²⁰⁾ Kľúčová a nenahraditeľnú úlohu v diagnostike zohráva odobratie kvalitnej **anamnézy** a následná objektivizácia prípadnej alergie. Z literárnych údajov je známe, že veľké množstvo

pacientami uvádzaných alergií sú v skutočnosti falošne pozitívne.⁽²¹⁾ Uvádza sa, že až 80 % dokumentácie zapisovanej pri vyšetrení pacienta je kopírovaných z predchádzajúcich záznamov.⁽²²⁾ Anamnestické údaje sú častokrát kopírované bez ďalšieho overovania, častokrát sú uvádzane s poznámkou „podľa dokumentácie“. Ďalším problémom sa javí stručný údaj v alergologickej anamnéze, iba s uvedením názvu lieku bez popisu alergickej reakcie, čo výrazne komplikuje rozlíšenie DHRs od iných nežiadúcich účinkov, eventuálne intolerancie.⁽²⁰⁾ Nezastupiteľnú úlohu v odbere anamnézy má lekár, ktorý je s pacientom v kontakte v akútnej fáze reakcie, pretože má možnosť získať informácie neskrútené časovým údajom.⁽¹⁶⁾ Existuje tzv. **Naranjo skóre**, ktoré pomáha k objektivizácii rizika DHR po užití lieku.⁽²³⁾ Ako rizikové faktory zvyšujúce početnosť DHRs sa javí výskyt iných alergií (potravinny, pele a pod.), ženské pohlavie a anamnéza atopie.^(20, 24)

LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA

V laboratórnej diagnostike (tzv. *in vitro*) **včasných reakcií** sa uplatňuje realizácia **bazofiloaktivačného testu (BAT)** a **vyšetrenie IgE** protilátok. Oba testy sú bezpečné, vykazujú vysokú špecifickosť, čo znamená, že pozitívny výsledok potvrdzuje alergiu, avšak negatívny výsledok alergickú reakciu nevylučuje. U špecifických IgE sa odporúča vyšetrenie realizovať najskôr po 4–6 týždňoch po prebehnuti alergickej reakcii na lieky, najneskôr do 6 mesiacov, nakoľko tesne po DHR sa organizmus nachádza v tzv. refraktérnej fáze a výsledok by bol s vysokou pravdepodobnosťou falošne negatívny. S dlhším časovým odstupom naopak senzitivita uvedeného vyšetrenia klesá. Špecifické IgE (norma do 0,35 kUA/l) je vhodné vyšetriť v prípade myorelaxancií, uvedený test nie je citlivý pri betalaktámových antibiotikách a táto metóda je takisto málo citlivá v prípade chinolónov.⁽⁸⁾ Bazofiloaktivačný test sa odporúča realizovať najskôr 6–9 týždňov od prebehnuti DHR, najneskôr do 9–12 mesiacov, vyšetruje sa krv odobratá do heparínu. Podstatou testu je vyvolanie aktivácie bazofilov *in vitro* v prítomnosti senzibilizujúceho antigénu a následne analýza expresie špeciálneho znaku CD63, CD203c na povrchu bazofilov pomocou monoklonálnych protilátok metódou prietokovej cytometrie. Výsledok je hodnotený v množstve aktivovaných bazofilov v %, v prípade liekových alergií ako stimulačný index (SI), výsledok SI menej ako 1,3 je negatívny, medzi 1,3 a 2 neurčitý