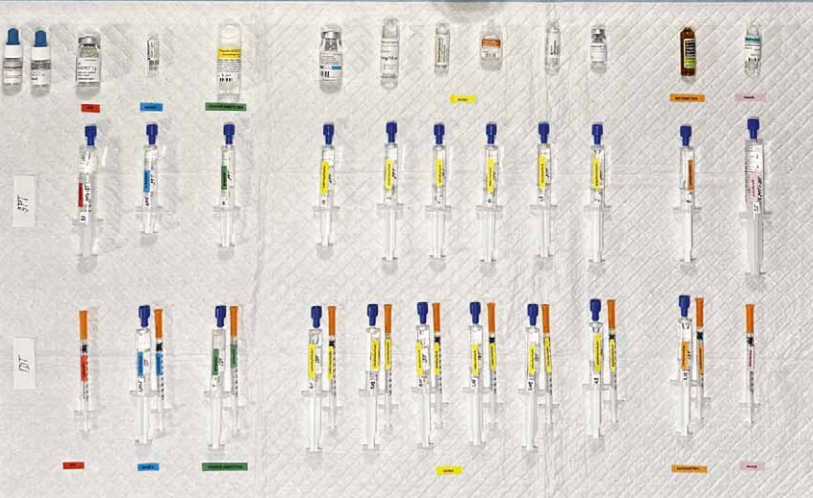


Lenka Sedláčková a kolektiv

# 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 Sýkorová

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](http://www.gntlabs.cz).

V GENNET PODPORUJEME VĚDU.

 **GENNET**

 **GNT LABS**  
BY GENNET

# Obsah

Seznam autorů . . . . .	XIII
Věnování . . . . .	XI
Úvodní slovo . . . . .	XIII
<b>1 Epidemiologie lékových hypersenzitivních reakcí (Sáva Pešák) . . . . .</b>	<b>1</b>
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
<b>2 Klasifikace a patogenetické mechanismy lékových hypersenzitivních reakcí (Sáva Pešák) . . . . .</b>	<b>9</b>
Úvod . . . . .	9
2.1 Klasifikace nežádoucích účinků léčiv . . . . .	10
2.2 Klasifikace lékových hypersenzitivních reakcí . . . . .	13
2.3 Patogenetické mechanismy . . . . .	18
Závěr . . . . .	24
<b>3 Klinické projevy lékových hypersenzitivních reakcí (Sáva Pešák) . . . . .</b>	<b>27</b>
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
<b>4 Diagnostické metody (Lenka Sedláčková) . . . . .</b>	<b>73</b>
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
<b>5 Léčebné postupy (Lenka Sedláčková) . . . . .</b>	<b>97</b>
Úvod . . . . .	97
5.1 Léčba akutní fáze polékových hypersenzitivních reakcí . . . . .	97
5.2 Následná opatření, dlouhodobý management . . . . .	99
Závěr . . . . .	104



<b>6</b>	<b>Antibiotika</b> ( <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
<b>7</b>	<b>Nesteroidní protizánětlivé léky</b> ( <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
<b>8</b>	<b>Perioperační hypersenzitivní reakce</b> ( <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
<b>9</b>	<b>Lokální anestetika</b> ( <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
<b>10</b>	<b>Antikoagulancia</b> ( <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
<b>11</b>	<b>Biologická léčba</b> ( <i>Lenka Sedláčková</i> )	
	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
<b>12</b>	<b>Inhibitory kontrolních bodů imunity</b> ( <i>Sáva Pešák</i> )	
	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
<b>13</b>	<b>Cytostatika</b> ( <i>Lenka Sedláčková</i> )	
	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
<b>14</b>	<b>Kontrastní látky používané v radiologii</b> ( <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
<b>15</b>	<b>Očkovací látky</b> ( <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
<b>16</b>	<b>Lékové hypersenzitivní reakce autoimunitní povahy pohledem imunologa</b> ( <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
<b>17</b>	<b>Nežádoucí účinky systémově podaných léků na kůži pohledem dermatologa</b> ( <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
	<b>Seznam zkratk</b> . . . . .	365
	<b>Souhrn</b> . . . . .	377
	<b>Summary</b> . . . . .	379
	<b>Medailonky autorů</b> . . . . .	381
	<b>Rejstřík</b> . . . . .	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 odborně 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, antikoagulancia, 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 vlašťovkou 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 pečeť osobitého přístupu svých autorů. Naloklik tato publikace splní očekávání, nechť 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 patřičných 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 Erkokoglu zaměřené na časně 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.



## 1 1.2 Studie ze zdravotnických zařízení

### 1.2.1 Studie z ambulantní péče

Tyto studie jsou zpravidla prováděny alergology, verifikace reakcí je tedy alergologická. Většinou zahrnují primoreakce, jejichž tíže není hospitalizační, a zároveň není natolik mírná, „že se to k alergologovi ani nedostane“, anebo se jedná o posthospitalizační došetřování.

Studie Gamboa z roku 2005 zahrnovala 732 dospělých pacientů vyšetřených pro možnou lékovou alergii. Tato byla prokázána v 26,6 % případů, většinou kožními testy a orálním provocačním testem. Dominantní příznaky byly kožní v 75 % a anafylaxe v 10 %. Nejvýznamnějšími spouštěči byly: 47 % ATB (z nichž 73 % amoxicilin), 29 % NSAID (nesteroidní protizánětlivé léky), 10 % pyrazolony (5). Z této studie analyzoval Ibanez 69 pacientů (7,5 %) ve věku do 14 let a výskyt lékové alergie zjistil u 3 %. Nejčastějšími spouštěči byly ATB a NSAID (6).

### 1.2.2 Studie z pohotovostí

Pro nežádoucí účinky léčiv (ADR – adverse drug reactions) bývá na pohotovosti ošetřeno 2,5 % pacientů (7).

Budnitz v roce 2008 analyzoval data NEISS-CADES (United States National Electronic Injury Surveillance System – Cooperative Adverse Drug Events Surveillance projekt), podle které odhadovaná incidence ADR v letech 2004–2005 byla 2,4/1 000 obyvatel (95 % CI 1,7, 3/1 000 osob) (CI – interval spolehlivosti). Lékové alergie zahrnovaly 33,5 % ze všech ADR, s nutností hospitalizace u 11,3 % (8).

Cohenova prospektivní studie zaměřená na dětskou populaci mladší 18 let s využitím stejné databáze prokázala ADR u 2 osob z 1 000, 60,8 % bylo vyvoláno antibiotiky (9).

### 1.2.3 Studie z hospitalizační péče

Nežádoucí účinky léčiv jsou odpovědné za 3–6 % hospitalizací a vyskytují se u 10–15 % hospitalizovaných pacientů. Moore odhadoval, že v roce 1998 u francouzských pacientů hospitalizovaných pro lékové ADR činila částka za léčbu 5–9 % všech nákladů za hospitalizace (10).

Dominantním projevem lékových reakcí jsou projevy kožní, proto většina prospektivních nemocničních studií je zaměřena právě na ně. Hunzikerova studie z roku 1997 zahrnovala 48 005 pacientů hospitalizovaných na interním oddělení tří německých nemocnic za dobu 20 let. Verifikace reakcí byla prováděna dermatologem a farmakologem. Alergie na lék byla prokázána u 1 308 pacientů s projevy: 91,2 % makulopapulózní exantém (MPE), 5,9 % urtika, 1,4 % vaskulitis, 0,61 % akneiformní projevy, 0,45 % fixní léková erupce (FDE – fixed drug eruptions), 0,38 % erytema multiforme minor, 0,08 % fotosenzitivní reakce. Dominantními spouštěči byly: peniciliny, sulfonamidy, NSAID (11).

Na alergické reakce verifikované alergologem byly zaměřeny dvě studie: Thongova studie ze Singapururu zahrnovala 90 910 hospitalizací za dobu 2 let. Zaznamenala

210 alergických reakcí. Incidence lékové alergie byla 4,2/1 000 hospitalizací, incidence lékové alergie vzniklé během hospitalizace 2,07/1 000 a mortalita v důsledku lékové alergie 0,090/1 000. Dominantní projevy byly kožní (95,7 %): 62,7 % makulopapózní exantém (MPE), 17,9 % urtika, 3,3 % Stevensův–Johnsonův syndrom (SJS), 1,4 % toxická epidermální nekrolýza (TEN), 0,5 % generalizovaná exfoliativní dermatitida (GED). Nejčastějšími spouštěči byly: peniciliny, cefalosporiny, kotrimoxazol, fenytoin, karbamazepin, alopurinol (12).

Parkova studie z Koreje zahrnovala 55 432 hospitalizací, zjištěno 532 HSR. Dominantní projevy byly kožní 70 % (MPE 33 %, urtika/angioedém 26 %), systémové tvořily 30 % (18 % respirační, 3 % febrilie, 1 % hepatopatie, 1 % hematologické). Nejčastějšími spouštěči byly antibiotika, radiokontrastní látky, cytostatika (13).

## 1.2.4 Studie z databází organizací zajišťujících farmakovigilanci

Retrospektivní studie Salvo z roku 2008 analyzovala 27 175 ADR vzniklých po požití léků *per os* hlášených mezi roky 1988–2006 ze šesti oblastí Itálie. Jednotlivé případy byly analyzovány klinickým farmakologem a toxikologem a reakce způsobené alergií byly nalezeny u 11,6 %. Nejčastějšími spouštěči byly antibiotika (cinoxacin, moxifloxacin) a NSAID (deriváty kyseliny propionové, zejména ibuprofen) (14).

## 1.3 Studie zaměřené na různé věkové kategorie

### 1.3.1 Pediatriká populace

ADR u hospitalizovaných dětí se vyskytují u 0,6–16,8 % (15). Prevalence anamnesticky referovaných lékových alergií kolísá mezi 1–10,2 % a pouze u 4 % se ji podaří konfirmovat (16).

Z lékových skupin dominují antibiotika, především beta-laktamy, následují sulfonamidy a makrolidy (2, 5, 17, 18). Capanoglu ve studii dětí od 4 měsíců do 17,9 let zjistil podezření na lékovou alergii na základě anamnestických dat udávaných rodiči u 7 % (389/5 553) pacientů. Mezi podezřelými léky dominovaly beta-laktamy v 75,6 %, 9,8 % tvořily NSA, 6,1 % non-beta-laktamová antibiotika, 3,6 % antiepileptika a 4,9 % ostatní. Toto množství se snížilo na 1,47 % (82/5 553) po zhodnocení anamnézy dětským alergologem a pouze u 0,05 % (3/5 553) byla stanovena léková alergie na základě konfirmace alergologickými testy. Konfirmace byla tedy pozitivní pouze u 0,77 % (3/389) z rodičovsky referovaných lékových alergií. Dvě reakce byly způsobeny ceftriaxonem, jedna amoxicilin-klavulanátem (19).

V srbské retrospektivní studii 504 dětí vyšetřených pro podezření na lékovou hypersenzitivní reakci (23,9 % časných reakcí, 76,1 % pozdních), 375 typů hypersenzitivity na jeden lék a 129 typu vícečetné lékové hypersenzitivní reakce, bylo alergologickým testováním konfirmováno pouze 4,4 % ze suspektních reakcí. V prokázaných reakcích byly nejčastějším spouštěčem antibiotika v 72,4 % a NSAID v 8,3 %, nejčastější projevy byly kožní (96,2 %), z toho urtika 78,2 %, exantém 10,5 % a angioedém 5,3 % (20).

### 1.3.2 Senioři

Množství ADR stoupá se zvyšujícím se věkem a polyfarmacií. V souboru 600 slovenských seniorů byly ADR jako důvod přijetí k hospitalizaci zjištěny u 7,8 % (21).

V souboru 1 272 pacientů ve věku 65–97 let se lékové hypersenzitivní reakce vyskytly u 13,7 %, z nichž 93,1 % bylo časného a 6,9 % pozdního typu. Z časného typu se dvě třetiny manifestovaly urtikou a více než čtvrtina anafylaxií. Nejčastějšími spouštěči časného typu byly NSAID a antibiotika (22).

## 1.4 Výskyt dle diagnóz

### 1.4.1 Kožní reakce

Kožní manifestace se vyskytují u 18–38 % ADR (23). Francouzská prospektivní studie zjistila kožní manifestace u 3,6/1 000 hospitalizovaných pacientů (24). V kohortě 13 679 holandských pacientů léčených antimikrobiálními léky se kožní reakce vyvinula u 0,99 %. Nejčastějšími projevy byly: exantém 56,3 %, urtika 14,1 % a pruritus 13,3 %. Nejčastějšími spouštěči byly: trimetoprim-sulfonamid, fluorochinolony, peniciliny (25). V kohortě 5 923 dětských pacientů z USA léčených antimikrobiálními léky se kožní reakce vyvinula u 7,3 %. Nejčastějšími spouštěči byly cefaclor, sulfonamidy, peniciliny, ostatní cefalosporiny (26).

### 1.4.2 Stevensův–Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza (SJS/TEN)

Prospektivní studie z populačních registrů udávají celkovou incidenci 1–2 validované případy / 1 000 000 osob/ rok (27). Data derivovaná z medicínských, primárně neepidemiologických databází ukazují incidenci vyšší, 5–6 případů / 1 000 000 osob / rok (28).

SJS se vyskytuje asi 3× častěji než TEN. Riziko TEN se zvyšuje s věkem a nejvyšší incidence dosahuje u osob nad 65 roků. Častěji jsou postiženy ženy než muži a nejhojnějšími přidruženými komorbiditami jsou malignity, zejména hematologické, a HIV.

V retrospektivní farmakovigilanční studii provedené na základě údajů z Vigibase WHO, která hodnotila 53 361 jednotlivých hlášení (ICSR – individual case safety report) z období 1980–2019, bylo nalezeno 57 léků, které se uplatňovaly jako spouštěče SJS/TEN ve více jak 0,5 % případů. Níže je uvedeno 15 nejdůležitějších, které se vyskytly častěji jak ve 2 % případů: 8–9 % sulfametoxazol, trimetoprim, 7–8 % fenytoin, alopurinol, karbamazepin, 6–7 % lamotrigin, 4–5 % amoxicilin, amoxicilin-klavulanát, 3–4 % paracetamol, lamivudin, nevirapin, stavudin, valdecoxib, 2–3 % ibuprofen, ciprofloxacín (29). Nejčastějšími lékovými skupinami vyvolávajícími SJS/TEN jsou antibiotika, antiepileptika, NSAID a alopurinol. Úmrtnost na TEN je 50 % a na SJS 10 %, přičemž kombinovaná úmrtnost je 30 %.

### 1.4.3 Léková reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS)

Roční incidence lékové reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) se pohybuje v neselektované populaci mezi 0,09–10/1 000 000 (30). Prevalence se pohybuje od 2,18 do 9,63 případů na 100 000 hospitalizovaných pacientů.

DRESS se může vyskytnout u dětí, většina případů se však vyskytuje u dospělých, bez výraznějšího rozdílu mezi muži a ženami.

Nejčastějšími přidruženými komorbiditami jsou HIV, atopie a epilepsie.

Nejčastějšími spouštěči jsou: antikonvulziva, alopurinol, sulfonamidy, minocyclin, vankomycin, piperacilin/tazobaktam. Mortalita je uváděna mezi 1,7 a 10 % (31, 32).

### 1.4.4 Akutní generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP)

Incidence akutní generalizované exantémové pustulózy (AGEP) bývá udávána 1–5/1 000 000/rok (33). Poměr mužů k ženám je 1 : 1,9. Ve většině případů byl jako podezřelý spouštěč hlášen pouze jeden lék. Mezi nejčastější spouštěče patřily léky ze skupin: antiinfektiva (dominantně beta-laktamy, zejména peniciliny), antiparazitika (dominantně hydrochlorochin), cytostatika, léky pro léčbu onemocnění nervového systému, léky pro léčbu muskuloskeletárních onemocnění (dominantně NSAID), radiokontrastní látky (34). Mortalita AGEP je do 5 %.

### 1.4.5 Lékové anafylaxe

Incidence anafylaxe z jakýchkoliv příčin je udávána mezi 1,5–7,9/100 000/rok a odhaduje se, že anafylaxi za život prodělají 0,3 % populace (35).

Data z evropského registru anafylaxií ukázala, že anafylaxe způsobené léky jsou s prevalencí u dospělých 22,4 % a 4,8 % u dětí na třetím místě za reakcemi na potraviny (dospělí 64,9 %, děti 20,2 %) a reakcemi na bodavý hmyz (dospělí 48,2 %, děti 20,2 %) (36). Data ze stejného registru z roku 2022 potvrzují třetí místo lékových anafylaxií. Nejčastějšími spouštěči byla: analgetika 41,27 %, antibiotika 33,17 %, lokální anestetika 7,38 %, radiokontrastní látky 5,18 %, cytostatika 2,70 %, ostatní léky 6,67 % (37).

Léky jsou však na prvním místě spouštěčů vyvolávajících refrakterní anafylaxe, jsou zodpovědné za 50 % všech reakcí. Nejčastějšími spouštěči refrakterní anafylaxe jsou ATB, radiokontrastní látky a periferní myorelaxancia (NMBA – neuromuscular blocking agents) (38).

Fatální anafylaxe ze všech příčin se vyskytují frekvencí 0,33–3 úmrtí / 1 000 000 / rok. Ve Spojeném království (United Kingdom, UK) se i přes vzestup anafylaxií ze všech příčin v letech 1992–2012 frekvence úmrtí na lékové anafylaxe nezvýšila – 0,024 případů / 100 000 / rok (38, 39).

Perioperační anafylaxe se v letech 1981–2002 vyskytovaly frekvencí 1 případ / 3 500 anestezií v UK, 1/4 600 ve Francii, 1/5 000 na Novém Zélandu a Thajsku, 1/5 000–13 000 v Austrálii. Data z let 2011 a 2018 z Francie a UK udávají frekvenci 1/10 000. Harper v UK v roce 2018 zaznamenal 10 úmrtí / 3 000 000 anestezií / rok (40, 41).

### 1.4.6 Dětské lékové anafylaxe

Data z evropského registru anafylaxí ukazují 1 970 pacientů ve věku < 18 roků, léky byly odpovědné za anafylaxi u 5,12 % dětí, z toho v 50 % byla spouštěčem alergická imunitní terapie (42).

Lékové anafylaxe se u kojenců vyskytují 4–5× méně často než u dětí starších 1 roku. V adolescenci se pak výskyt lékových anafylaxí zdvojnásobuje.

Fatální dětské lékové anafylaxe jsou raritní. Ve francouzském v souboru 1 603 zemřelých na anafylaxi v letech 1979–2011 byly nalezeny pouze u 2,4 % dětí (43).

## Závěr

Pro lékové HSR neexistují globální celopopulační epidemiologické studie verifikované alergologickými testy.

Pro potřeby epidemiologických studií je třeba anamnesticky udávané „alergie na léky“ blíže analyzovat.

Nejčastější kožní manifestací lékové HSR je exantém a urtika.

## LITERATURA

1. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(4):362–373.
2. Rebelo-Gomes E, Fonseca J, Araujo L, et al. Drug allergy claims in children: From self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(1):191–198.
3. Erkocoglu M, Kaya A, Civelek E, et al. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:160–167.
4. Karakas T, Orhan F, Kilic I, et al. Confirmed prevalence of immunoglobulin E mediated drug allergy in 6–17-year-old urban school children in Trabzon, Turkey: a population based study. *Allergy.* 2011;66 Suppl. 94:256.
5. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish allergology services: *Alergológica 2005.* *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(Suppl.2):45–50.
6. Ibanez MD, Garde JM. Allergy in patients under fourteen years of age in *Alergológica 2005.* *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(Suppl 2):61–68.
7. Moore N, Briffaut C, Noblet C, et al. Indirect drug related costs. *Lancet.* 1995; 345:588–589.
8. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA.* 2006;296:1858–1866.
9. Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *J Pediatr.* 2008;152:416–421.
10. Moore N, Lecointre D, Noblet C, et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Dermatol.* 2001;145: 667–668.
11. Hunziker T, Künzi UP, Braunschweig S, et al. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy.* 1997;52(4):388–393.

12. Thong BY, Leong KP, Tang CY, et al. Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:342–347.
13. Park CS, Kim TB, Kim SL, et al. The use of an electronics medical record system for mandatory reporting of drug hypersensitivity reaction has been shown to improve the management of patients in the university hospital in Korea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:919–925.
14. Salvo F, Polimeni G, Cutroneo PM, et al. Allergic reactions to oral drugs: A case/non-case study from Italian spontaneous reporting database (GIF). *Pharmacol Res.* 2008;58:2002–2007.
15. Smyth RM, Grgon E, Kirkham J, et al. Adverse drug reactions in children – a systematic review. *Plos One.* 2012;7(3):e24061.
16. Park JS, Suh DI. Drug Allergy in children: what should we know? *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(6):203–210.
17. Lange L, Konigsbruggen SV, Rietchel E. Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:634–638.
18. Macy E, Poon KY. Self-reported antibiotics allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med.* 2009;122:778.
19. Capanoglu M, Erkocoglu M, Kaya A, et al. Confirmation of drug allergy in general pediatrics outpatient clinic. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(6):784–789.
20. Milosevic K, Malinic M, Plavec D, et al. Diagnosing single and multiple drug hypersensitivity in children: A tertiary care center retrospective study. *Children (Basel).* 2022;9(12):1954.
21. Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, et al. Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;48(2):186–190.
22. Yildiz E, Cölkese F, Arslan S, et al. Allergic diseases in the elderly population: a single – center experience. *Turk J Med Sci.* 2021;51(5):2631–2640.
23. Naldi L, Crotti S. Epidemiology of cutaneous drug-induced reactions. *G Ital Dermatol Venerol.* 2014;149:207–218.
24. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Farinotti R, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol.* 2003;149:1018–1022.
25. Van der Linden PD, Van der Lei J, Stricker BH. Skin reactions to antimicrobial agents in general practice. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:703–708.
26. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol.* 2000;136:849–854.
27. Naegele D, Sekula P, Paulmann M, et al. Incidence of epidermal necrolysis: Results of the German Registry. *J Investig Dermatol.* 2020;140(12):2525–2527.
28. Frey N, Jossi J, Bodmer M, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK. *J Invest Dermatol.* 2017;137:1240–1247.
29. Lebrun-Vignes B. Trends in drug induced Stevens Johnson / Toxic epidermal necrolysis: a 40 years study using VigiBase, the WHO international database. EAACI Congress, Poster section, Krakow 2021.
30. Cabanas R, Ramirez E, Sendagorta E, et al. Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment and prevention of DRESS syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(4):229–253.
31. Chen YC, Chiu HS, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol.* 2010;146(12):1373.

32. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1071–1080.
33. Fernando SL. Acute generalised exanthematous pustulosis. *Australas J Dermatol.* 2012;53:87–92.
34. Velleo-Yagüe E, De la Torre AM, Mohamad OS, et al. Drug triggers and clinic of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A literature case series of 297 patients. *J Clin Med.* 2022;13(11(2):397–419.
35. Panesar SS, Javad S, De Silva D, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* 2013;68(11):1353–1361.
36. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, et al. First european data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy.* 2014;69(10):1397–1404.
37. Hanschmann T, Francuzik W, Dölle-Birke S, et al. Different phenotypes of drug-induced anaphylaxis – Data from European Anaphylaxis Registry *Allergy.* 2022;8:1–13.
38. Francuzik W, Dölle-Birke S, Knop M, et al. Refractory anaphylaxis: Data from the European Anaphylaxis Registry. *Front Immunol.* 2019;18:10:2482.
39. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis – related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):956–963.
40. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, et al. Groupe d' Etudes des Reactions Anaphylactoides. Anaphylaxis during anaesthesia in France: an 8 year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:366–373.
41. Harper NJ, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth.* 2018;121:159–171.
42. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1128–1137.
43. Pouessel G, Clavier C, Labreuche J, et al. Fatal anaphylaxis in France: Analysis of national anaphylaxis data, 1979–2011. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:610–612.