

Možnosti diagnostiky lékové hypersenzitivity v ambulanci praktického lékaře a alergologa

MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D.

Alergologická ambulance, Interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta MU a FN Brno

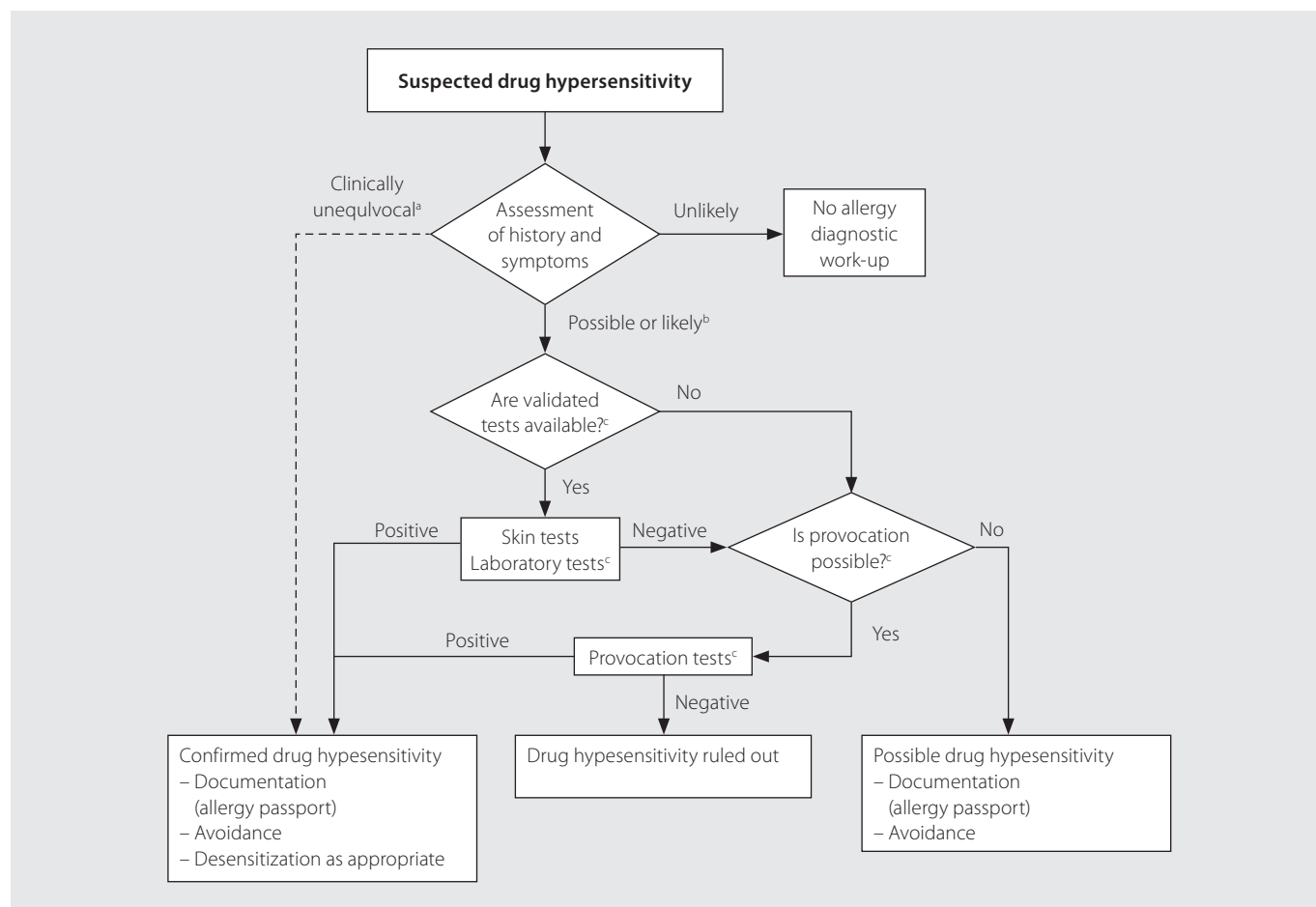
V denní praxi se praktický lékař setkává s tím, že pacient informuje o nežádoucí reakci na lék nebo více léků. Pokud není tato informace, kterou oznamuje pacient, vyšetřena, vede to k preskripci buď méně efektivních, nebo dražších alternativních léků. U pacientů s mnohočetnými lékovými nežádoucími reakcemi (alergickými nebo intolerancemi) to v konečném důsledku vyústí v obtížnou situaci ve výběru vhodného léku. Opakovaná preskripce stejného léku může způsobit senzibilizaci a následně hypersenzitivní reakci. Stejně tak náhodná expozice k léku u senzibilizovaných pacientů může vést k těžkým až fatálním reakcím. Příčinou může být také situace, kdy není známá adekvátní léková anamnéza anebo je chybný odhad rizika následné polékové reakce. Z výše uvedených důvodů byla vydána evropská a americká doporučení k diagnostice a k řešení nežádoucích reakcí na léky. Evropskou akademii alergologie a klinické imunologie (EAACI) byl vypracován Position paper Allergy passport, jako zásadní doporučení pro dokumentaci lékové alergie. Správná dokumentace přináší důležité informace pro lékaře k provedení správného diagnosticko-terapeutického rozhodnutí (1). Vyšetřovací postup začíná velmi podrobnou anamnézou, a protože nežádoucí reakce na léky mají multifaktoriální příčinu, je často nutná spolupráce řady odborníků (2). V diagnostice lékové hypersenzitivity je na prvním místě nutná úzká spolupráce praktického lékaře a alergologa a klinického imunologa. Méně časté, ale závažné kožní projevy např. léky indukovaná vaskulitis nebo systémový lupus erythematoses, vyžadují spolupráci s dermatologem a histologem. Těžká puchýřnatá onemocnění s postižením dalších orgánů vyžadují péči lékařů intenzivní medicíny a léky indukované postižení plic i spolupráci s pneumologem.

Praktický lékař bývá většinou první, který se setká s pacientem s podezřením na nežádoucí polékovou reakci. Nejvíce propracovaná doporučení spolupráce praktického lékaře a alergologa a klinického imunologa jsou ve Velké Británii (3, 4, 5).

Velmi důležité je zjištění, zda pacient někdy pozoroval podobné příznaky i bez požití suspektního léku, např. u urtikarie. Pokud pacient sám trpí alergickým onemocněním (pollinosa, atopická dermatitis, astma bronchiale, alergie na potraviny, jed blanokřídlého hmyzu, na latex), pak patří do rizikové skupiny s častějším předpokladem alergické reakce na léky. Do rizikové skupiny spadají také pacienti s anamnézou nežádoucích reakcí na léky v minulosti (u zákroků v lokální nebo celkové anestezii, reakce na antibiotika, antipyretika, analgetika a na jiné léky). Praktický lékař zná dobře pacientovu rodinnou a osobní anamnézu a anamnézu nynějšího onemocnění (zda se léčí pro astma, chronický zánět dutin s nosní polypózou, chronickou kopřivkou),

jaké má za sebou operace, nebo zda trpí závažnějším chronickým onemocněním (diabetes, hypertenze, nádorová onemocnění, chronickou infekcí močových cest, roztroušenou sklerózou, idiopatickým – nespecifickým střevním zánětem, má HIV pozitivitu nebo trombofilní stav). Tato onemocnění nesou s sebou potřebu užívat chronicky nebo opakovaně léky, na které se pacient může časem senzibilizovat. Jde nejčastěji o analgetika, nízkomolekulární hepariny, biologickou léčbu, antibiotika atd. Pacienti s autoimunitním onemocněním (autoimunní thyreoiditis, revmatoidní artritida, sclerosis multiplex atd.) nebo nádorovým onemocněním zvl. lymfoproliferativním (např. CLL) jsou pro patologicky reagující imunitní systém ve větším riziku nežádoucích polékových reakcí.

Diagnostický úspěch je vyšší, pokud pacienta vyšetříme během akutní fáze reakce. **Určení časových souvislostí** mezi užitím léků a klinickou nežádoucí reakcí (reakce časná < 1 hodinu po podání léku a reakce pozdní tj. ≥ 1 hodinu po požití léku) nám napoví patofyziologický mechanismus reakce a tím i možnost vyšetřování. Pro **zjištění lékových interakcí** je potřeba znát název léku, jeho chemické složení, způsob podání (p.o., parenterálně), důvod, proč byl lék předepsán a trvání léčby. Dále je třeba zjistit názvy dalších léků a doplňků stravy, které pacient užíval v době reakce, a vytvořit si **časový (i grafický) diagram**. Velmi důležitý je podrobný popis klinického nálezu. Pokud jde o postižení kůže, pak je potřeba určit typ kožní reakce (nejčastěji makulopapulózní a urtikariální exantém), lokalizaci kožního výsevu a jeho vývoj. Pomohou nám také klinická foto, která může zhotovit lékař, ale na základě instrukcí také pacient. Dále je třeba uvést přítomné spolupůsobící faktory, jako je virová infekce, teplota, fotosenzitivita, fyzická námaha, konzumace alkoholu a působení stresu (6). Závažnější jsou stavy s gastrointestinálními, respiračními příznaky a s postižením dalších orgánů (játra, ledviny, klouby). Systémové projevy vyžadují okamžité přivolání urgentní první pomoci, pokud je pacient po požití léků malátný, má hypotenzi, arytmiu a kolaps. Mezi závažné stavy řadíme také ty, kdy jsou postiženy plíce (polékové pneumonitidy např. u pacientů s antiepileptiky) nebo nalézáme cytopenie (např. heparinem indukovaná trombocytopenie). V rámci diferenciální diagnózy se u pacientů s anamnézou mnohočetných lékových reakcí někdy můžeme setkat i s reakcemi úzkostnými, panickými a s hyperventilací, neboť se obávají možné nežádoucí reakce na lék. Praktický lékař zaznamená opatření, která byla použita ke zvládnutí akutní lékové reakce (adrenalin, antihistaminika, kortikosteroidy, bronchodilatacia) a vydá pro alergologa a klinického imunologa podrobný zápis o všech výše uvedených skutečnostech. Pokud pacient prodělal systémovou – anafylaktickou reakci, musí praktický



lékař pacienta vybavit léky do pohotovostního setu (autoinfekce adrenalinu, antihistaminika a na zajištění pozdní fáze reakce také glukokortikosteroidy). Autoinfekce epinefrin hydrochloridu (adrenalinu) má preskripční omezení „P“ na diagnózu.

Alergolog a klinický imunolog má za úkol potvrdit nebo vyloučit, že výše uvedené klinické stavy po podání suspektního léku jsou reakce hypersenzitivní (tj. typ reakce B – u osoby s predispozičními faktory a neočekávané). Alergolog dále musí reakci alergickou odlišit od hypersenzitivní neimunologické lékové reakce (léková intolerance a léková idiosynkrazie).

Alergologické vyšetření by mělo být provedeno za 4 týdny až 6 měsíců po ústupu příznaků polékové reakce (6).

Mimo využití znalostí výše uvedených alergolog zjišťuje, zda není kontraindikace provedení **kožního testu** (léčba betablokátory, nekompenzované astma, kardiální či jiné nestabilizované onemocnění, těžký anafylaktický šok, nemožnost vysadit antihistaminika či systémové glukokortikosteroidy). EAACI vydala doporučení, ve kterém jsou uvedeny koncentrace vybraných léků pro prick a intradermální testaci. Kožní testy odečítáme za 15–20 minut – pro reakci časnou, a za 24, 48 ev. 72 hodin pro reakci pozdní. Pro ty léky, pro které mají kožní testy nízkou senzitivitu a specificitu, je doporučeno provedení **provokačního testu** (drug challenge), nejčastěji stupňovitou provokací (graded challenge) a to metodou jednoduše slepým placebem kontrolovaným testem (SBPC). SBPC testy je třeba provést také pro léky zkřížené reagujících (např. LMHW, NSA) Dále je možné pokračovat v podávání denních terapeutických dávek po několik dnů (například

u polékových exantémů). **Podávání placeba** je nutno provést v mnohočetných dávkách. V případě pozitivního testu na placebo je doporučeno provést tzv. **reverzní placebem kontrolovaný test**. Negativní provokační test nevyloučí hypersenzitivitu a setkáváme se s ní častěji, pokud je dlouhý interval mezi polékovou reakcí a alergologickým vyšetřením. V tomto případě, ačkoli je provokační test negativní, může mít „booster effect“, a proto je doporučováno provedení re-provokačního testu za 4–6 týdnů. Prediktivní hodnota negativních provokačních testů s různými léky je ve většině případů > 95 % (6). Po určení léku, který vyvolal nežádoucí reakci, a seznamu léků zkříženě reagujících, je potřeba doporučit léky náhradní (alternativní). Doporučení vydáme až po provedení testů tolerance (tj. testů provokačních). Pokud je lék jedinou alternativou k léčbě daného stavu, většinou závažného onemocnění – jako jsou např. idiopatické střevní záněty (IBD), roztroušená skleróza (SM), trombofilie, hemofilie a nádorová onemocnění, provádíme **indukci dočasné tolerance (desenzitizaci)**. Jde o postup podávání léků ve stoupajících dávkách do požadované cílové dávky podle doporučeného postupu. Rychlé protokoly podané v průběhu jednoho dne jsou indikovány pro polékové reakce časně, protokoly podané v průběhu několika dnů pak pro reakce pozdní (7, 8).

Po ukončení vyšetřování je pacient vybaven letákem s informacemi, ve kterých je uveden název léku, který způsobil reakci, potenciální léky se zkříženou reaktivitou, klinická manifestace včetně tíže reakce, diagnostický postup k průkazu reakce a alternativní léky, které lze podat (6). Do budoucna se připravuje

elektronický preskripční systém (1). Pacienta je potřeba dále upozornit, že pokud užívá řadu léků a v minulosti prodělal alergickou polékovou reakci, aby sledoval, zda nedochází k senzitivizaci, tj. zda se neobjevují první známky nežádoucí polékové reakce.

LITERATURA

1. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, et al. Drug Allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity – An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper, *Allergy* 2016; 71(11): 1533–1639.
2. Wöhrl S. Clinical work-up of adverse drug reactions. *Expert review of Dermatology*, 2014; 2(2): 217–231.
3. Nasser S, Nasser T. What is a GP's role if a patient presents with a possible drug allergy?
4. www.guidelinesinpractice.co.uk/allergy/greater-accuracy-in-diagnosing-drug-allergy-will-improve-outcomes/352679.article (2015),
5. Corss S, Buck S, Hubbard J. ABC of allergies. *Allergy in general practice*. *BMJ* 1998; 216: 1584–1587.
6. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergo J Int* 2015; 24: 94–105.
7. Cernadas J, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 2010; 65: 1357–1366.
8. Scherer K, Brockow K, Aberer W, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interested Group. *Allergy* 2013; 68: 844–852.