

Nežádoucí účinky systémově podaných léků na kůži

doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN Hradec Králové

Nežádoucí účinky systémové terapie se mohou projevovat také na kůži. Rozeznáváme reakce farmakologické (předvídatelné) a idiosynkratické (nepředvídatelné). Sem řadíme také polékovou alergii, nejčastěji IV. typu (např. syndrom toxické epidermální nekrolýzy). Časová souvislost nežádoucí reakce s užíváním léku je důležitá pro stanovení diagnózy, k potvrzení slouží laboratorní testy a expoziční testy in vivo.

K léčebným opatřením patří především ukončení podezřelé medikace. Dále lze provádět lokální dermatologickou léčbu, v těžších případech i systémovou terapii (antihistaminika, kortikoidy, ev. imunosupresiva, IVIG, biologika). Důležitý je záznam do pacientovy dokumentace.

Klíčová slova: kožní nežádoucí polékové reakce, SJS/TEN, diagnostické testy – léčba.

Adverse effects of systemically administered drugs on the skin

Adverse effects of systemic therapy can also be observed on the skin. Pharmacological (predictable) and idiosyncratic (unpredictable) responses are distinguished. Drug allergy is also included here, most often type IV (e.g., toxic epidermal necrolysis). The temporal relationship between an adverse reaction and drug intake is important for establishing the diagnosis; laboratory tests and in-vivo exposure tests are used for confirmation.

Treatment measures primarily include discontinuing the suspected medication. In addition, topical dermatological treatment and, in more severe cases, systemic therapy can be provided (antihistamines, corticoids, and/or immunosuppressants, IVIG, biologicals). An entry in the patient's medical record is important.

Key words: cutaneous adverse drug reactions, SJS/TEN, diagnostic tests – management.

Úvod

S rozvojem farmakoterapie a používáním nových léků dochází také k nárůstu jejich nežádoucích účinků, které se mohou projevovat i na kůži. Jejich monitorování závisí na ochotě hlásit takové reakce. Informace jsou pak zaznamenávány do národních a nadnárodních registrů, které se zaměřují na typ léku, způsob podání, ale i na formu nežádoucí reakce a její závažnost. Aby byly registrovány jako nežádoucí vedlejší účinek léku, podmínkou je běžné, netoxické dávkování. Jejich výskyt závisí na věku (u starších osob většinou častěji – užívají více léků), pohlaví (projevují se hormonální rozdíly), genetické informací (existují rozdíly v enzymatické výbavě) i na vlivu životního prostředí (typ práce, sluneční expozice, apod.).

Výskyt a rozdělení

Lékové hypersenzitivní reakce (DHR) se v obecné populaci vyskytují kolem 7 %, ale postihnou až 10–20 % hospitalizovaných. Polékový exantém se objeví zhruba u 8 % dospělých kožně nemocných a asi u 3–4 % dětských pacientů vyšetřovaných v kožních ambulancích. Pro praktické rozpoznání je velmi důležitý průběh a charakter exantému, zejména pak časová souvislost s podáním léku (1, 2).

Základní rozdělení nežádoucích polékových reakcí rozeznává vedlejší účinky předvídatelné (farmakologické) a nepředvídatelné (v 10–15 % registrovaných kožních polékových reakcí), které lze dále rozřadit na intoleranci, idiosynkrazii a hypersenzitivitu.

Farmakologické reakce jsou předvídatelné, na dávce závislé – jedná se zejména o toxické reakce (asi v 80 %). **Idiosynkratické reakce** jsou nepředvídatelné, zpravidla nezávislé na dávce. Můžeme je dále rozčlenit na **neimunologické reakce**, kam patří nealergická hypersenzitivita, pseudoalergie a intolerance, a **lékovou alergii**, kdy hypersenzitivní reakce vznikají na podkladě imunologických mechanismů (3), tab. 1.

Pro klasifikaci typů alergických reakcí se vžilo dělení podle Coombse a Gella na 4 hlavní typy (tab. 2). Typ I znamená okamžitou přecitlivělost (za účasti IgE) s klinickými projevy kopřivky až angioedému s možností vystupňování do anafylaktické reakce (4). II. typ je cytotoxický se vznikem purpurózních výsevů



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Karel Ettler, CSc., ettler@fnhk.cz
Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2022;16(4):205-210

Článek přijat redakcí: 22. 10. 2022

Článek přijat k publikaci: 29. 11. 2022

Tab. 1. Typy nežádoucích polékových reakcí

Název	Popis
Intolerance	Již při malých dávkách, bez abnormality metabolismu, dostupnosti či vylučování
Idiosynkrazie	Bez vztahu k farmakologickému působení léku, je reprodukovatelná; spojeno s abnormalitou metabolismu, dostupnosti či vylučování
Alergie	Imunologicky zprostředkovaná: typ I–IV
Pseudoalergie	Podobná I. typu alergické reakce s různou patofyziologií (přímé uvolnění mediátorů – např. histaminu)

až hemolýzy. III. typ je imunokomplexový, nejčastěji spojený s vaskulitidou, popř. s hemoragickými až bulózními ložisky, resp. exantémem při sérové chorobě. IV. pozdní buněčný typ (někdy nazývaný jako turbekulínový nebo ekzémový) bývá nejčastější a způsobuje jej většina léků. Klinické kožní projevy zahrnují opravdu široké spektrum makulo-papulózních exantémů, nodózní erytém, lichenoidní a fixní lékový exantém, ale také nejtěžší formy polékových exantémů, jako je SJS/TEN, DRESS a AGEP (bude vysvětleno později).

Podle nejvíce zapojených složek imunitního systému se IV. typ někdy rozděluje do dalších subtypů: IVa se zapojením hlavně monocytů a IFN γ , s klinickým vzhledem makulo-papulózního exantému; IVb s účastí eosinofilů a stimulací IL-4, IL-5, převážně opět makulo-papulózní exantém, DRESS; IVc s aktivací T-lymfocytů, perforinu a granzymu B vedoucí k epidermální nekrolýze – SJS/TEN; a IVd s nárůstem neutrofilů, IL-8 a klinickým výjevem pustulí – AGEP.

Časové a klinické souvislosti

Zatímco reakce I. typu mohou nastupovat poměrně rychle po opakované expozici léku (kopřivka, angioedém vznikají v minutách až hodinách po aplikaci léků – často v závislosti na způsobu podání – parenterálně, per os), zejména IV. typ pozdní reakce mívá zpoždění dny až týdny. Navíc nástup symptomů může být postupný. Objevuje se svědění, erytém,

makulo-papulózní eflorescence, pak i purpurozní projevy, pustule, puchýře až nekrolýza epidermis (rozsáhlé cárovité odlučování pokožky), purpurózní projevy, popř. další kožní morfy, jako lichenoidní papulky, nodosity. Některé z nich mívají vážnější prognostický význam (např. puchýře, nekrolýza epidermis).

Pro vznik kožních symptomů je někdy nutná přítomnost dalších kofaktorů – např. virové infekce (pověstné v tomto směru jsou herpetické viry – EBV, HHV). Na druhou stranu řada virových exantémů (zejména u dětí) imituje polékové výsevy. Někdy přispívá farmakologická interakce, např. s acylpyrimem, nesteroidními antiflogistiky, popř. warfarinem (krvácivé projevy až hemoragická nekróza).

Přítomnost jiného disseminovaného kožního onemocnění, např. lupénky, může maskovat kožní exantém („zhoršení“ psoriázy). Kožní nemoci se zvýšenou reaktivitou a dráždivostí (např. atopický ekzém) mohou zhoršovat průběh kožní polékové reakce, která je často považována jen za zhoršení probíhající kožní choroby. Dalším kofaktorem (ev. rozhodujícím faktorem) může být oslunění, ev. expozice jen některé části (ultrafialové, viditelné) slunečního spektra. Fotosenzitivní polékové reakce mohou být fototoxické (častěji), někdy fotoalergické – po některých léčích obojí a obtížně se rozliší.

Zvláštní skupinou jsou některé moderní léky, např. onkologika, u kterých mechanismus nemusí být přesně stanoven, nicméně souvisí s ovlivněním imunitního systému pacienta.

Klinické projevy

Manifestace polékové kožní reakce na kůži může mít velmi různou podobu a často klade velké nároky na zkušenost lékaře. Klinické projevy mohou napodobovat celou řadu kožních onemocnění, především některé (zejména disseminované) polékové exantémy (5).

Přesto většina polékových exantémů má některé společné znaky: výsevy hlavně v embolizační lokalitě (postranní části trupu, vnitřní plochy horních a dolních končetin) se symetrickým rozložením, postup od horních částí těla kaudálně (a díky tomu s rozdílnou zánětlivou aktivitou v různých částech těla). Pro současné poškození sliznic (enantém) je potřeba vyšetřovat i dutinu ústní a další oblasti slizničně-kožního rozhraní. Velmi častým subjektivním příznakem je svědění s možností přechodu až do pálení a bolesti. Laboratorní nálezy nemusí být výrazné, může být eosinofilie v krevním obraze (6).

Mezi indikátory závažné kožní lékové reakce (SCAR = Serious Cutaneous Adverse Reaction) se počítají splývající erytém, bolestivá kůže, centropaciální otok, slizniční eroze, puchýře a Nikolského fenomén, purpura až hemoragické nekrózy, lymfadenopatie, horečka, hypotenze, dyspnoe. Zvýšené riziko SCAR mají osoby HIV pozitivní, popř. trpící jinými virovými infekcemi (např. EBV v kombinaci s ampicilinem). Další rizika představují chemoterapie, polypragmatie a polyvalentní alergie. Genetická dispozice k reakcím spojená s určitým typem v HLA systému se vyskytuje především v asijské populaci (např. pro karbamazepin, allopurinol či dapson).

I. typ reakce, charakteristický hlavně výjevem kopřivky, může nastat poměrně rychle v prvních 36 hodinách po zahájení medikace (Obr. 1). Kopřivkové pupeny mohou být zvýrazněné angioedémem. Často s vyšší frekvencí bývají v místech otlaku (např. v pase). Zpravidla

Tab. 2. Přehled kožních alergických reakcí po léčích

Typ alergie	Imunologické mechanismy	Klinické projevy
I. typ (časný, anafylaktický)	IgE vazba na mastocyty, basofily; degranulace, uvolnění mediátorů (histamin)	Kopřivka, angioedém, anafylaxe
II. typ (cytotoxický)	Vazba IgG, IgM na antigeny povrchu buněk za účasti komplementu	Pemphigus; anémie, leukopenie, trombopenie
III. typ (imunokomplexový)	Cirkulující imunokomplexy se usazují v cévách a tkáních	Vaskulitidy, Henoch-Schönleinova purpura
IV. typ (pozdní, buněčný)	Aktivované T-lymfocyty, produkují cytokiny a cytotoxické faktory	Různé exantémy, až pustulózní a bulózní
Subtypy IV. typu		
IV a	T-lymfocyty, makrofágy: Th $_1$, INF γ , TNF α	Kontaktní ekzém, tuberkulinová reakce, makulopapulózní exantém
IV b	Eosinofily: Th $_2$, IL-4/13, IL-5	Makulopapulózní exantém, s eosinofilii (DRESS)
IV c	T-lymfocyty, apoptóza keratinocytů: cytotoxické T-ly, perforin, granzym B	Nekrolýza, bulózní erupce (SJS/TEN)
IV d	Neutrofily: GM-CSF, IL-8	AGEP, ALEP

do 24 hodin mizí beze stopy, ale mohou se vyskytovat v dalších atakách, zejména pokud vyvolávací moment trvá. Rozsáhlé pomfy, ev. edémy, mohou perzistovat i o něco déle. Pokud však vzniká pozánětlivé poškození kůže (pigmentace, purpura, ev. nekróza), je nutné pomýšlet na urtikariální vaskulitidu. Při angioedému bez kopřivky je nutné vylučovat vzácný hereditární (ev. získaný) angioedém s poruchou inhibitoru aktivace C1 složky komplementu, ev. účast bradykininu, či reakci po ACE inhibitech – zpravidla nereagují na klasickou léčbu.

Poléková kopřivka většinou vzniká za účasti IgE (po penicilinových antibiotikách, sulfonamidech). Podobný obraz však mohou mít i pseudoalergické reakce po acylpyrinu, NSAID, opioidech či kontrastních látkách, ev. i imunokomplexové reakce.

II. typ reakce mívá podobu trombocytopenické purpury s klinicky významnými petechiemi, hemoragiemi až sufuzemi. Spektrum vyvolávajících léků může být poměrně široké a zahrnuje antiflogistika (acylpyrin, paracetamol, indomethacin), chemoterapeutika (sulfonamidy, rifampicin), antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, deriváty fenothiazinu), diuretika (hydrochlorothiazid, furosemid), H₂-antihistaminika (cimetidin, ranitidin).

III. typ alergické reakce má v pozadí vaskulitidu, zejména imunokomplexovou. Rozsev hemoragických ložisek je častější na distálních partiích (horní a dolní končetiny), protože se přidává ortostatické působení. U téhož pacienta často nalézáme ložiska v různých stádiích – čerstvé vředovatejší nekrotizující se staršími krustami a příškvarý. Rumpel-Leedeho test fragility kapilár bývá silně pozitivní, zatímco vyšetření trombocytů a koagulace normální. K vyvolatelům patří antibiotika (penicilin, sulfonamidy), sedativa a antiepileptika (hydantoiny, barbituráty), antirevmatika (soli zlata, indomethacin, pyrazolony).

Do III. skupiny řadíme i exantémy při sérové chorobě, které jsou symetricky rozesté, ale mohou také vytvořit prknoitý infiltrát v místě aplikace cizorodé bílkoviny s celkovými příznaky (horečka, zduření uzlin). Reakci vyvolávají depotní léky (např. penicilin), inzuliny, ev. biologická léčba.

IV. pozdní typ alergické reakce se většinou projevuje jako **skarlatiniformní, morbiliformní** nebo **rubeoliformní exantém**. Ten je zpočátku

makulózní, postupně částečně papulózně infiltrovaný s tendencí v rozsáhlých plochách splývat až generalizovat (Obr. 2). U senzibilizovaných osob (měly styk s lékem, ev. reakci po léku v minulosti) do 2–3 dnů po zahájení, u osob dosud neléčených do 14 dnů (i déle) po nasazení. Opět k vyvolatelům patří antiflogistika (fenacetin, fenylbutazon, acylpyrin, indometacin, soli zlata), antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, tetracykliny, izoniazid), antiepileptika (hydantoiny), chemoterapeutika (sulfonamidy, nitrofurantoin, azoly), psychofarmaka (chlorpromazin, meprobamat, benzodiazepiny, fenotiaziny).

K vážnějšímu průběhu mohou směřovat **erytemato-vezikulózní exantémy**, které většinou vznikají sekundárně na disseminovaných makulózních exantémech. Mívají také tendenci ke splývání až ke vzniku erythrodermie a mohou být považovány i za předstupeň TEN – toxické epidermální nekrolýzy. Vyvolateli jsou opět antibiotika (penicilin), antimalarika, antiflogistika, chemoterapeutika a soli kovů (Au, As, Li, Bi).

Ke IV. typu nežádoucí reakce na léky bývá také řazen **polékový nodózní erytém**, který je charakteristický tvorbou podkožních uzlů na distálních extenzorových částech končetin, klinicky stejných jako klasické erythema nodosum. Vyvolateli mohou být zejména kontraceptiva; také sulfonamidy, salicyláty, halogenizované léky, i soli zlata.

Lichenoidní exantém se manifestuje na extenzorových částech končetin, ev. na trupu, ale ne v typických predilekcích lichen ruber. Postupně přechází v hyperpigmentace až atrofie. Protrahovaný průběh trvá týdny až měsíce, často se podobá reakci štetu proti hostiteli (GvHD). Lichenoidní projevy mohou způsobit antiflogistika, antibiotika (penicilin, tetracyklin), antimalarika, betablokátory.

Velké diagnostické obtíže může způsobit **fixní polékový exantém**. Projevuje se jako jediné ložisko (zarudlé, s infiltrací, šupením), popř. několik ložisek na různých místech těla, také na genitálu a sliznicích. Příčinou mohou být opět antiflogistika, antibiotika a chemoterapeutika, ev. antiepileptika.

Multiformní exantémy představují další formu IV. typu reakce. Jedná se zřejmě o erythema exsudativum multiforme Hebrae vzniklé po expozici léku s typickými kokardovitými ložisky, zprvu urtikariálně zduřelý-

Obr. 1. Hypertrofická gingivitis po cyklosporinu



Obr. 2. Kopřivka po penicilinu



mi, posléze s iris-puchýři, někdy i na dlaních i chodidlech. Vyvolateli jsou zejména antiflogistika, antibiotika a chemoterapeutika, ev. antiepileptika a diuretika.

Polékový Lyellův syndrom toxické epidermální nekrolýzy (TEN), řazený jako IVc typ reakce, je někdy považován za maximální variantu (typus major) erythema exsudativum multiforme Hebrae. Bývá prohlašován za nejzávažnější polékovou kožní reakci. TEN (převážně postižení kůže, > 30%) bývá spojen se SJS (Stevens-Johnson syndrom), který představuje hlavně postižení sliznic, kůže jen v určitém omezeném rozsahu – do 10% povrchu. Nástup reakce je zpravidla postupný s celkovými příznaky – horečka, konjunktivitida, rhinitida. Rozvíjí se erytemo-makulózní exantém, ve kterém se formují puchýře, postupně splývají v plošné

Tab. 3. Index SCORTEN k posouzení závažnosti TEN

Klinicko-laboratorní parametr (ano = 1, ne = 0)	
Věk > 40 let	
Malignita	
Odloučení pokožky > 10%	
S-urea > 10 mmol/l	
Glykemie > 14 mmol/l	
Bikarbonáty < 20 mmol/l	
SCORTEN	Mortalita (%)
0–1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
≥ 5	90

plihé buly, které praskají a vytékají. Epidermální krytba se řasí, odlučuje (pozitivní Nikolského fenomén) a vznikají rozsáhlé erodované plochy, které jsou srovnatelné s popáleninami. Také na sliznicích vznikají eroze: zejména pak oční poškození (jizvení rohovky, eroze a adheze spojivky) může vést ke slepotě. Dalšími komplikacemi bývá poškození vnitřních orgánů – nefritida, uretritida, enteritida, bronchopneumonie. Dle závažnosti končí letálně 10–40% případů. Bylo vypracováno skóre bodující TEN podle následujících parametrů (SCORTEN – tab. 3): a) věk > 40 let, b) malignita, c) epidermolýza > 10% povrchu těla, d) urea > 10 mmol/l, e) glykemie > 14 mmol/l, f) bikarbonáty < 20 mmol/l. SCORTEN ≥ 5 představuje riziko mortality vyšší než 90%. Vyvolavateli mohou být analgetika, antirevmatika, antibiotika, diuretika, β-blokátory, chemoterapeutika a další. Nemocní zpravidla vyžadují péči na jednotkách intenzivní péče se zajištěním vitálních funkcí, popáleninovou péčí s lokálním ošetřováním i celkovým zajištěním proti infekci, léčbou IVIG, popř. kortikoidy a prevencí pozdních následků (např. péče o oči).

Představitelem typu IVb s účastí eosinofilů je hypersenzitivní syndrom (synonyma jsou DRESS = Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, nebo DIHS = Drug-Induced Hypersensitivity

Syndrom) (7). Začíná s určitou latencí (více jak 3 týdny) po nasazení provokujícího léku (antiepileptika, sulfonamidy, allopurinol) jako difúzní makulopapulózní exantém postupující od obličeje kaudálně (až do erytrodermie), který může obsahovat i pustule. Bývá horečka, otok obličeje a zduření lymfatických uzlin, v krevním obraze (vysoká) eozinofilie. Poškození orgánů (v pořadí zastoupení: hepatitis, nefritis, pneumonitis, artritida) se podílí na letálním vyústění u 5–10% postižených. V řadě případů se prokáže spoluúčast herpetických virů (HHV 6, 7, CMV, EBV). I přes celkovou léčbu kortikoidy bývá pomalý ústup trvající týdny až měsíce.

Aktivací neutrofilů je typický IVd typ reakce, kam řadíme AGEP (akutní generalizovaná exantematická pustulóza). Rozvíjí se poměrně rychle (do 48 hod.) po zahájení léčby (antibiotika – β-laktamy, makrolidy, cefalosporiny, diltiazem, hydroxychlorochin, aj.) akutním výsevem sterilních neholikulárních pustul v axilách a třísech s rozsevem na těle a končetinách provázeným horečkou a neutrofilii. Přestože má tendenci spontánně ustupovat (do 2 týdnů), mortalita činí 1–5%. V praxi bývá často zaměňován za akutní ataku generalizované pustulózní psoriázy. Variantou může být také ALEP (akutní lokalizovaná exantematická pustulóza).

Přehled je uveden v tabulce 4.

Další typy kožních polékových reakcí

Zvláštní skupinu kožních polékových reakcí představují léky vyvolané autoimunitní dermatózou (puchýřnaté, pojivové, vaskulární, aj.).

Polékový pemfigus (vulgaris, foliaceus) představuje až 10% případů tohoto onemocnění. Jako provokující moment jsou popsány léky s thiolovou skupinou (ACE inhibitory, penicilamin), ev. další (penicilin, cefalosporiny, piroxicam, aj.). Léky spouštějí také některé případy pemfigoidu (hlavně u starých osob

s polypragmazií), epidermolysis bullosa aquisita, lineární IgA dermatózy.

Ze systémových chorob pojiva mimo sklerodermie a dermatomyositidy to může být polékový systémový lupus erythematosus (LE), kde jsou kožní projevy vzácné, nebo subkutní LE, kde je poškození kůže časté. Oba LE nastupují až po týdnech či letech léčby.

Zajímavou situací představuje tzv. paradoxní psoriáza, která vzniká při biologické léčbě blokátory TNFα. Popisuje se zejména u takto léčených pacientů s revmatoidní artritidou než u psoriatiků, kde se často přičte na vrub zhoršení základního onemocnění.

Moderní (onkologická) systémová léčba mívá nežádoucí účinky na kůži, které lze vysvětlit převážně imunologickým působením (8). Asi nejčastější kožní vedlejší účinky způsobuje blokáce epidermálních růstových faktorů (EGF), ev. receptorů pro EGF (EGFR). EGFR se vyskytuje na epiteliálních a stromálních buňkách a jeho aktivační mutace způsobuje spuštění řady signálních drah (Ras, Raf, MEK, ERK). Následná nekontrolovatelná proliferace nádorových buněk je příčinou karcinomu plic, prsu, tlustého střeva, a dalších. Proto blokátory EGF a EGFR (ať již jako monoklonální protilátky – cetuximab, panitumumab, nebo malé molekuly – erlotinib, trametinib) jsou často podávány v onkologii. Až

Obr. 3. Pemfigoid indukovaný vakcínou proti covidu-19 (Comirnaty)



Tab. 4. Přehled klinických projevů a prognózy u nejzávažnějších polékových exantémů

NEMOC	KŮŽE	SLIZNICE	ROZSAH	ÚMRTÍ
SJS	Obličej, trup Makuly, puchýře	+++	< 10%	1–6%
TEN	Trup Makuly, puchýře	++	> 30%	10–40%
DRESS	Obličej – otok Trup – makulo-papule	+	> 50%	5–10%
AGEP	Trup, končetiny Pustule	-	> 50%	1–5%

Obr. 4. Paronychia při léčbě karcinomu plic Afatinibem (blokátor ErbB)



90 % léčených pak trpí akneiformním exantémem (bez komed), dále rosaceiformní dermatitidou (velmi často s účastí Demodexa) (Obr. 3), ekzematózními ložisky a xerózou kůže, také paronychiemi (Obr. 4) a fissurami, poruchami ochlupení a alopeciemi, popř. jinými kožními výsevy (Obr. 5).

Fotosenzitivní reakce systémové léčby mohou probíhat mechanismem fototoxickým nebo fotoalergickým, v řadě případů se těžko odliší. Přistupují i projevy pelagroidní, dále podobné erytematodu nebo pseudoporfyrii. Někdy může být efekt fotosenzibilizace subklinický. Akční spektrum obvykle leží v UVA části spektra (případně v UVB nebo viditelné oblasti). Fotoaktivace látek v buněčných strukturách vede k uvolnění cytokinů a metabolitů kyseliny arachidonové, což vyvolá zánětlivou reakci v kůži. Vystupňovaná solární expozice se může projevit až jako výsev puchýřků, popř. velké, splývající buly. Velmi důležitá je lokalizace těchto změn – je omezena převážně na slunci exponovaná místa! Incidence polékové fotosenzitivity není přesně známa. Nejčastějšími lékovými fotosenzibilizátory jsou fluoroquinolony, thiazidy, tetracykliny, nesteroidní antirevmatika. Některé léky (např.

Obr. 5. Makulo-papulosní exantém po Sorafenibu



voriconazol, vemurafenib) způsobují těžkou fotosenzitivitu dokonce s významným rizikem vzniku kožní rakoviny. Pro klinickou praxi je nezbytná znalost fotosenzibilizujících účinků léků a také podrobná informace pacientům spolu s bezpečnostními pokyny k jejich ochraně.

Opatření a léčba polékových exantémů

Hlavním cílem je zlepšení (až vyléčení) kožního postižení. V první řadě znamená vysazení (ev. záměnu) podezřelých léků. Dalším krokem je odhad následujícího vývoje: a) pouze exantém s kontrolovaným vývojem, který se zvládne v rámci dermatologické péče; b) exantém s progresivním průběhem (SJS/TEN) vyžaduje neprodlenou hospitalizaci na JIP nebo popáleninové jednotce; c) těžký exantém s přidružením systémových příznaků (anafylaxe, orgánové postižení) vyžaduje navíc intenzivní mezioborovou spolupráci (1).

Léčebná opatření se obecně odvíjejí od typu a tíže postižení. Lokálně lze působit chladivě a protisvědivě tekutým pudrem, chladivými mléky, speciálně symptomaticky podle kožních morf – puchýře, pustule, hemorrhagie – antiseptika, vysoušecí léčba nebo naopak vlhké krytí ran, šetné bandáže, apod. Celkově uleví svědění antihistaminika (i ve zvýšené dávce), kortikoidy, speciálně lze použít i.v. podání imunoglobulinů (IVIG), imunosupresiv (cyklosporin A), popř. biologie (zejména TNFα blokátory).

Po zvládnutí akutního stavu je potřeba zabránit budoucí expozici léku. K tomu slouží diagnostika, která se zpravidla provádí s časovým odstupem od reakce. Přesná lékařská

dokumentace je základem. Nemocný by měl být vybaven „průkazem alergie“, kde by měly být uvedeny nejen názvy problematických léků, ale také generické názvy obsažených látek i pro možnost zkřížené alergie. K tomu směřuje i projekt elektronického sdílení (v rámci eRp) pacientovy medicíny. K větší bezpečnosti přispívají i hlášení nežádoucích polékových reakcí na SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv), u moderních léků (biologik) jsou zavedeny národní i nadnárodní registry, které umožňují i konzultace.

Diagnostika polékových exantémů

V akutní fázi je rozhodující anamnéza a posouzení klinického obrazu. Zejména je nutná relevantní časová souvislost mezi podáním léku a vznikem exantému. Vhodné je vzít v úvahu také předchozí expozici léku, popř. reakce po jiných (nejen příbuzných) lécích, v širším měřítku posoudit i další alergické příhody i předchozí kožní onemocnění, zhodnotit ev. působení kofaktorů. Hodnocení kožních nálezů vyžaduje určitou (bohatší) klinickou zkušenost v oboru se znalostí projevů i průběhu jiných exantematických, popř. infekčních onemocnění kůže.

Pro úvodní diagnostiku, zda se vůbec jedná o polékovou kožní reakci, může být užitečné ještě vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem (často bývá eozinofilie). Také stanovení hladiny tryptázy, která je známkou aktivace mastocytů a bazofilů, je markerem anafylaktické reakce, zatímco určení hladiny uvolněného histaminu se v praxi většinou nedaří, protože má velmi krátký biologický poločas. Některá další vyšetření

(např. stanovení destičky aktivujícího faktoru nebo karboxypeptidázy A3) mají zatím spíše experimentální charakter.

Histologické vyšetření kožního vzorku může být přínosné při některých kožních reakcích s typickými infiltráty (např. AGEF s neutrofily, DRESS s produkcí IL-5 a chemotaxí eozinofilů).

V dalším kroku pak je možné provádět laboratorní (in vitro), resp. expoziční (in vivo) diagnostiku již s konkrétními podezřelými léky.

Laboratorní testy (in vitro) jsou bezpečné, ale mají řadu nevýhod (9). Nebývají dostatečně senzitivní, jsou většinou specifické (tzn., že pro každý lék musí být zvláštní testovací souprava). Zpravidla detekují pouze jeden z možných mechanismů polékové reakce, což nevylučuje jiný typ reakce (10). Jsou citlivé na čas provedení, tzn. dobu od proběhlé alergické reakce. Významnou roli hraje také koncentrace léku při testech. Někdy není problémem lék samotný, ale jeho metabolit (který by se musel v in vitro prostředí zavést jako další test). Laboratorní testy mohou být náročné na provedení a také bez úhrady ze zdravotního pojištění.

Jako příklady některých dostupných laboratorních testů lze uvést (11):

Test aktivace lymfocytů (LTT) – provedení trvá 5 dní. Je užitečný při diagnostice generalizovaných exantémů, přičemž je důležitý termín odběru krve: do 1 týdne u makulopapulózních exantémů a SJS/TEN, do 5–8 týdnů u DRESS. Test je vhodný pro β -laktamy a antiepileptika.

Test aktivace basofilů (BAT) je vysoce specifický, odběr je možný často až do 1 roku po reakci. BAT je vhodný k vyšetření β -laktamů, nehodí se pro chinolony.

Specifické IgE (norma do 0,35 kU_A/l) je vhodné vyšetřit u reakcí po neuromuskulárních blokátorech (není citlivé u β -laktamů, u chinolonů málo).

ELISA testy k detekci cytokinů pomohou zejména u cefalosporinů, odběr se provádí do 48–72 hod.

Od **gelové precipitace** (precipitace na agaru) se většinou upustilo, přestože to byl velmi levný orientační test na přítomnost precipitujících protilátek.

Expoziční (in vivo) testy jsou nejspolehlivější, mají však některá omezení. Chybí standardizace, nedoporučují se po těžkých reakcích, resp. po anafylaxi.

Asi nejbezpečnější z nich jsou **epikutánní testy** (12). Místem nalepení epikutánních testů jsou obvykle záda. U fixní polékové erupce (lokalizovaný atypický polékový exantém po celkovém podání léku) je navíc vhodné (13) testovat i na místě předchozího projevu (pokud je to proveditelné). Doba nalepení epikutánního testu je obvykle 48 hod., při předchozí fixní erupci se doporučuje zkrátit na 24 hodin. Když se provádí otevřený test, je doba nalepení epikutánního testu velmi krátká (20 min., i méně). Běžné odečtení je po sejmutí náplasti až po zklidnění okrsku i za 1–2 hod. (2. den), pak 3. a 4. den, (event. 5. a 7. den). Hodnotí se stupeň kožní reakce (erytém, indurace, puchýř, nekróza). K testování lze použít standardizované čisté látky, je však velmi omezený výběr komerčně dostupných substancí k epikutánním testům (např. některá antibiotika, antiepileptika, NSAIDs). Jsou vhodné i pro testování zkřížené alergie. U standardizovaných substancí lze dobře nastavit testovací koncentraci (zpravidla mezi 1 až 20 %). Při testování se doporučuje začínat s nízkou koncentrací. Rozpouštědlem je vaselina, spíše vyjimečně voda, etanol, aceton či dimethylsulfoxid (DMSO). Standardizované alergenů jsou dodávány některými výrobci, jako je Chemotechnique Diagnostics (Švédsko), allergEAZE (SRN) – v současné době však nejsou (doufejme, že dočasně) v ČR k dispozici

pro administrativní nejasnosti v jejich klasifikaci (léčivo x zdravotnický prostředek).

Druhým způsobem (nestandardizovaným) je použití léku v konkrétní lékové formě: tablety, kapsle, roztok k p.o., i.v., i.m. aplikaci. Pro praktické použití se nejlépe hodí prášková substance, která se zamíchá do vaseliny v koncentraci 10 % (lze až 30 %), při pozitivě se doporučují roztestovat nižší koncentrace (13). Hotové léky však obsahují plnidla a přídavné látky, které se doporučují dotestovat (většinou s negativním výsledkem). Někdy je velmi těžké dohledat obsah těchto látek v jednotlivých lékových formách. Existují i další modifikace epitestů: skarifikační, striping, popř. ozářené (UVA) epikutánní testy k průkazu fotoalergické reaktivity.

V alergologii jsou však více používány **prick-testy** (SPT) nebo **intradermální** (i.d.) testy. Zde se hodnotí za 20 minut po aplikaci velikost pupene (12).

Pokud jsou ostatní testy negativní a pokud potřebujeme opravdu zjistit/vyloučit lékovou alergii (např. při nenahraditelnosti a vitální indikaci léku), je možný expoziční provokační test. Doporučuje se použít vysoké ředění léku (např. 1:10 000). Test by se měl provádět ve zdravotnickém zařízení s možností okamžité resuscitace při anafylaktické reakci. Při negativní odpovědi lze opakovat expozici s nižším ředěním léku.

Při prokázané alergii na nenahraditelný lék je možné také pomýšlet na indukci lékové tolerance (dříve nazývané desenzibilizace). Není příliš rozšířená, je nutné postupovat obezřetně s opravdovým zvážením přínosu a všech rizik (14).

Závěr

Moderní medicína má k dispozici obrovské množství léků. S tím narostla i pravděpodobnost nežádoucích polékových reakcí, včetně kožních. Jejich rozpoznání i léčba často vyžaduje intenzivní mezioborovou spolupráci.

LITERATURA

1. Abrams EM, Khan DA. Diagnosing and managing drug allergy. CMAJ. 2018;190(17):E532-E538.
2. Brockow K, Arden-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. Allergy. 2019;74:14–27. <https://doi.org/10.1111/all.13562>.
3. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. Int Arch Allergy Immunol. 2016;171:166–179.
4. Montanez MI, Mayorga G, Bogas G, et al. Epidemiology, mechanisms, and diagnosis of drug-induced anaphylaxis. Front Immunol. 2017;9:614.

5. Nemšová J. Liekové hypersenzitivní reakce: klasifikace a patogenéza (1. část). Čes-slov. Derm. 2019;94(3):99–106.
6. Arden-Jones M, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. Br J Clin Pharmacol. 2010;71(5):672–683.
7. Kováčová S. DIHS – liekmi indukovaný hypersenzitivní syndróm. Dermatol. Prax. 2014;8(2):40–64.
8. Důra M. Kožní nežádoucí účinky protinádorové léčby. Onkologie 2020;14(Suppl.C):30–34.
9. Nemšová J. Liekové hypersenzitivní reakce: diagnostika a léčba (2. část). Čes-slov. Derm. 2019;94(5):192–202.
10. Mayorga C, Celik G, Rouzairi P, et al. In vitro tests for drug

- hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy. 2016;71:1103–1134.
11. Ettler K, Ettler J. Nežádoucí účinky léků na kůži – alergické projevy. Klin. Farmakol. Farm., 2020;34(1):23–29.
12. Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. Curr Allergy Asthma Rep. 2014;14(14):1–8.
13. Friedmann PS, Arden-Jones M. Patch testing in drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010;10:291–296.
14. Scherer K, Brockow K, Aberer W. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2013;68(7):844–852.