

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 subakutní LE, kde je postižení kůže časté. Oba LE nastupují až po týdnech či letech léčby.

Zajímavou situaci představuje tzv. paradoxní psoriáza, která vzniká při biologické léčbě blokátory TNF α . 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. Asi nejčastější kožní vedlejší účinky způsobuje blokáce epidermálních růstových faktorů (EGF), ev. receptorů pro EGF (EGFR). EGFR se vyskytuje na epitelálních 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 jako monoklonální protilátky – cetuximab, panitumumab, nebo malé molekuly – erlotinib, trametinib) jsou často podávány v onkologii. Až 90 % léčených pak trpí akneiformním exantémem (bez komed), dále rosaceiformní dermatitidou (velmi často s účastí Demodex), ekzematózními ložisky a xerózou kůže, také paronychiemi a fissurami, poruchami ochlupení a alopeciemi atd.

Fotosenzitivní reakce systémové léčby mohou probíhat mechanismem fototoxickým nebo fotoalergickým, v řadě případů se těžko odliší. Přístupují 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 pouze na slunci exponovaná místa! Incidence polékové fotosenzitivity není přesně známa. Nejčastějšími lékovými fotosenzibilizátory jsou fluorochinolony, thiazidy, tetracykliny, nesteroidní antirevmatika. Některé léky (např. voriconazol, vemurafenib) způsobují těžkou fotosenzi-

titivu 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 pochopitelně 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) potřebuje navíc intenzivní mezioborovou spolupráci (1).

Léčebná opatření se obecně odvíjejí od typu a tíže postižení. Lokálně lze působit chladivě a protisvědčivě tekutým pudrem, chladivými mléky, speciálně symptomaticky podle kožních morf – puchýře, pustule, hemorrhagie – antiseptika, vysoušecí léčba nebo naopak vlhké krytí ran, šetrné 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 TNF α 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 ko-faktorů. Hodnocení kožních nálezu 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 karboxylpeptidázy A3) mají zatím spíše experimentální charakter.

Histologické vyšetření kožního vzorku může být přínosné při některých kožních reakcích s typickými infiltráty (např. AGEs s neutrofily, DRESS s produkcí IL-5 a chemotaxi 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 (7). Nebývají dostatečně senzitivní, jsou většinou specifické (tzn., že pro každý lék musí být zvláštní testovací souprava). Zpravidla testují pouze jeden z možných mechanismů polékové reakce, což nevylučuje jiný typ reakce (8). 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.

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

Test aktivace lymfocytů (LTT) – provedení trvá pět 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