

Hypersenzitivní lékové reakce a desenzitizace v onkologii

Tomáš Balner, Jaromír Bystroň

Oddělení alergologie a klinické imunologie FN Ostrava

Ústav laboratorní medicíny, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Hypersenzitivní lékové reakce jsou nečekanou komplikací onkologické léčby. Zhoršují kvalitu života pacienta a mohou jej ohrozit na životě. Dalším jejich negativním důsledkem je nutnost přerušení podávání první linie onkologické léčby a v lepším případě nahrazení léku stejně účinnou alternativou. V případě, že neexistuje stejně účinný lék, tak je jedinou možností, jak udržet pacienta na jeho primární léčbě, provedení desenzitizace. K úspěšnému a bezpečnému provedení desenzitizace je důležitá stratifikace rizika na základě znalosti fenotypu, endotypu a biomarkerů prodělané hypersenzitivní reakce a úzká spolupráce mezi onkologem a alergologem.

Klíčová slova: hypersenzitivní reakce, desenzitizace, anafylaxe, chemoterapie, monoklonální protilátky.

Hypersensitivity drug reactions and desensitization in oncology

Hypersensitivity drug reactions represent an unexpected complication of oncological treatment. They impair the patient's quality of life and may pose a life-threatening risk. Another negative consequence is the necessity to interrupt the administration of first-line oncological therapy, which, in the best-case scenario, can be replaced with an equally effective alternative. However, when no equally effective alternative exists, the only option to maintain the patient on their primary treatment is desensitization. For successful and safe desensitization, risk stratification based on knowledge of the phenotype, endotype, and biomarkers of the prior hypersensitivity reaction, along with close collaboration between the oncologist and allergist, is essential.

Key words: hypersensitivity reactions, desensitization, anaphylaxis, anticancer chemotherapy, monoclonal antibodies.

Úvod

Onkologická onemocnění zaujímají 2. místo na žebříčku nejčastějších příčin úmrtí v Evropské unii. Úmrtnost na onkologická onemocnění má v České republice výrazně klesající trend díky zavedeným screeningovým a preventivním programům a z velké části také účinné onkologické terapie. Chemoterapie a monoklonální protilátky mají své nezastupitelné místo v onkologickém léčebném režimu. Problémem jsou jejich možné nežádoucí účinky, které se u některých pacientů vyskytnou. Vedle očekávaných nežádoucích účinků

spojených s toxicitou a/nebo mechanismem účinku léků (typ A), mohou vyvolat i nežádoucí reakce neočekávané (typ B), označované jako hypersenzitivní reakce (1).

Klasifikace hypersenzitivních reakcí

Podle délky nástupu symptomů rozlišujeme 2 typy hypersenzitivních lékových reakcí – časné a pozdní. U časných hypersenzitivních reakcí se symptomy objeví během podání léku nebo v následujících hodinách od podání medikace (běžně se udává do 1–6 hodin). U pozdních

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(3):156-159

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.029>

Článek přijat redakcí: 24. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 22. 4. 2025

MUDr. Tomáš Balner

tomas.balner@fno.cz

Tab. 1. Klasifikace, fenotypy, endotypy, biomarkery a možnosti desenzitizace lékových hypersenzitivních reakcí

Hypersenzitivní reakce	Časně				Pozdní		
Fenotyp	Typ I – IgE mediované	Typ I – non IgE mediované	Syndrom uvolnění cytokinů	Směšené reakce	Nezávažné vyrážky	Těžké kožní reakce typu IV	Reakce typu II (cytotoxická reakce) Reakce typu III (imunokomplexový typ)
Symptomy	Pruritus, kopřivka, angioedém, nosní kongesce, kýchání, sípání, kašel, svírání v krku, otok jazyka, nauzea, zvracení, průjem, hypotenze, desaturace, křeče a synkopa, šok		Tlak na hrudi, bolest zad, bolest břicha, bolest hlavy, ztuhlost, zimnice, necitlivost/slabost, třesavka, horečka, hypertenze, desaturace (bez bronchospazmu)	Kombinace předchozích symptomů	Makulopapulózní exantém	AGEP, DRESS, SJS, TEN	Vaskulitida, cytopenie, plicní fibróza...
Buněčný mechanismus	Mastocyty, bazofily	Mastocyty, bazofily, neutrofily, makrofágy	T-lymfocyty, monocyty, makrofágy	T-lymfocyty, monocyty, makrofágy, mastocyty, bazofily	T-lymfocyty, monocyty, makrofágy	T-lymfocyty, monocyty, makrofágy	
Mediátory	Tryptáza, histamin, leukotrieny, prostaglandiny, PAF		TNF-alfa, IL-1B, IL-6				
Biomarkery	Tryptáza $\geq 2 \mu\text{g/l}$ + $1,2 \times$ bazální tryptáza) Pozitivní kožní test Pozitivní test aktivace bazofilů		IL-6 $\geq 10 \text{ pg/ml}$	Kombinace předchozích biomarkerů			
Typické léky (příklady)	Platinové deriváty, paklitaxel, doxorubicin, rituximab, cetuximab	Platinové deriváty, monoklonální protilátky	Taxany, oxaliplatina, monoklonální protilátky, doxorubicin	Oxaliplatina, méně karboplatina, monoklonální protilátky	Platinové deriváty, monoklonální protilátky	Oxaliplatina, rituximab	Oxaliplatina, rituximab
Další postup	Stratifikace rizika k desenzitizaci					Vyhnout se léku Kontraindikace k desenzitizaci	

hypersenzitivních lékových reakcí se symptomy objeví v rozmezí dnů až týdnu po podání léku. Soubor symptomů pacienta, které jsou klinickou prezentací hypersenzitivní reakce (dušnost, otoky, ztráta vědomí, GIT symptomy, svědění, kopřivka a další...) a jejich načasování od podání léku, se označuje jako fenotyp hypersenzitivní reakce. Fenotyp reakce je výsledkem buněčných a molekulárních mechanismů hypersenzitivní reakce, které se označují jako endotyp hypersenzitivní reakce. Endotyp lze určit na základě klinického obrazu reakce, výsledků kožních testů a sérových biomarkerů například tryptázy, specifického IgE, interleukinu 6 (IL-6) či testu aktivace bazofilů (2, 3).

Fenotypy časných hypersenzitivních reakcí zahrnují reakce typu I, syndrom uvolnění cytokinů a smíšené reakce. Reakce typu I vznikají v důsledku aktivace a degranulace žírných buněk (mastocytů) a bazofilů. K jejich aktivaci dochází buď aktivací receptorů FcεRI a FcγRIIA na jejich povrchu IgE protilátkami, respektive IgG protilátkami, přímou aktivací C3a a C5a frak-

cemi komplementu anebo prostřednictvím receptoru MRGPRX2 (3). U syndromu uvolnění cytokinů může zvýšení cytokinů, jako je tumor nekrotizující faktor alfa (TNF-α), interleukin (IL) 1β a IL-6, pocházet z více buněčných zdrojů, včetně T-lymfocytů, monocytů a makrofágů.

Pozdní hypersenzitivní reakce se fenotypově pohybují od nezávažného makulopapulózního exantému (MPE) až po závažné kožní lékové reakce (SCAR), mezi které patří akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS), Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza

(TEN) (2, 3). Popis jednotlivých typů hypersenzitivních reakcí (Tabulka 1).

Závažnost hypersenzitivních reakcí se tradičně klasifikuje podle Brownova klasifikačního systému od 1 do 3, přičemž stupeň 1 zahrnuje jeden orgánový systém, stupeň 2 zahrnuje 2 nebo více orgánových systémů a stupeň 3 zahrnuje jeden nebo více orgánových systémů a změny životních funkcí (Tabulka 2) (4).

Platinové deriváty

Platinové deriváty (oxaliplatina, karboplatina a cisplatina) jsou cytostatika používané

Tab. 2. Klasifikace závažnosti lékové hypersenzitivní reakce dle Browna

Stupeň	Závažnost	Symptomy
1	Mírná (pouze kůže a podkoží)	Generalizovaný erytém, kopřivka, periorbitální edém nebo angioedém
2	Středně těžká (příznaky postižení dýchacího, kardiovaskulárního nebo gastrointestinálního ústrojí)	Dušnost, chrapot, sípání, nevolnost, zvracení, závratě (presynkopa), diaforéza, tíseň na hrudi nebo v krku nebo bolest břicha
3	Těžká (hypoxie, hypotenze nebo neurologická porucha)	Cyanóza nebo $\text{SpO}_2 \leq 92\%$, hypotenze ($\text{STK} < 90 \text{ mmHg}$ u dospělých), zmatenost, kolaps, ztráta vědomí nebo inkontinence

při léčbě gynekologických, gastroenterologických, pneumologických a urologických nádorů. Hypersenzitivní reakce na platinové deriváty jsou většinou IgE mediované reakce, ale byly popsány i non-IgE reakce typu I, syndrom uvolnění cytokinů (oxaliplatina), smíšené reakce (oxaliplatina, karboplatina) a pozdní hypersenzitivní reakce (5, 6, 7, 8).

Oxaliplatina je více imunogenní než ostatní platinové soli. Proto pacienti senzibilizovaní na oxaliplatinu mohou mít zkříženou alergii na karboplatinu a cisplatinu, zatímco pacienti senzibilizovaní na karboplatinu mohou oxaliplatinu tolerovat. Jsou známy rizikové faktory, jako je přítomnost mutace BRCA1/2 (9), vysoká hladina IgE, spojené s vyšší incidencí hypersenzitivních reakcí na karboplatinu. Dalším rizikovým faktorem pro hypersenzitivní reakci je každé další podání derivátu platiny. U karboplatiny je riziko proděláné hypersenzitivní reakce 27 % po 6 expozicích. U oxaliplatiny je riziko 41% po 8 a více expozicích. Pozitivní výsledek kožního testu s platinovým derivátem je rizikovým faktorem pro hypersenzitivní reakci v průběhu desenzitizace. Zajímavostí je, že pacienti podstupující desenzitizaci na oxaliplatinu pro prodělanou hypersenzitivní reakci typu I, mohou v průběhu desenzitizace reagovat hypersenzitivní reakcí jiného fenotypu – smíšené hypersenzitivní reakce anebo syndromem uvolnění cytokinů.

Taxany

Taxany jsou léky první linie v léčbě rakoviny vaječníků, prsu, plic a prostaty. Incidence časné hypersenzitivní reakce je 5–10 %, obvykle již během 1. nebo 2. podání, způsobená aktivací komplementu vyvolanou jejich konzervanty (Cremophore EL a Polisorbát 80) nebo mechanismem zprostředkovaným IgE vůči samotnému taxanu nebo jeho excipientům (10). Předchozí senzibilizace na lék je obvykle nutná, ale byla popsána zkřížená reaktivita s jinými alergeny (pyl tisu) (11).

Monoklonální protilátky

Monoklonální protilátky se v posledních letech staly klíčovými léky pro léčbu onkologických a autoimunitních onemocnění a jejich použití exponenciálně roste. Hypersenzitivní reakce obvykle nastávají při

prvních podáních. Imunogenní potenciál ovlivňuje glykosylace postranních řetězců monoklonálních protilátek a stupeň jejich humanizace. Hypersenzitivní reakce mohou způsobit i protilátky proti podávané monoklonální protilátce.

Rituximab je při prvním podání spojován se syndromem uvolnění cytokinů, ale může vyvolat i IgE hypersenzitivní reakce a závažné kožní polékové reakce (12, 13, 14, 15).

Cetuximab je monoklonálními protilátkami, která se používá v léčbě nádoru hlavy a krku a kolorektálního karcinomu. Jelikož má na Fab-fragmentu navázaný oligosacharid galaktóza- α -1,3-galaktóza, na který jsou senzibilizovaní pacienti s alfa-gal syndromem, může u nich vyvolat anafylaktickou reakci (16). Senzibilizace k galaktóza- α -1,3-galaktóza může vzniknout přísátím klíštěte. Prevencí alergické reakce je vyšetření specifických IgE protilátek proti galaktóza- α -1,3-galaktóza a potvrzení jejich negativy před podáním cetuximabu.

Princip desenzitizace

Reexpozice léku, který vyvolal hypersenzitivní reakci, není doporučována, protože existuje velké riziko, že při dalším podání vyvolá ještě těžší hypersenzitivní reakci. Proto je logickým krokem, že ošetřující lékař přeruší podávání léku, který vyvolal u pacienta hypersenzitivní reakci a nahradí jej účinnou alternativou. Problém nastává, když pacient reaguje na svou první linii léčby, která nemá stejně účinnou alternativu. Pokud by změna léčby vedla ke snížení přežití nebo kvality života, pacient je odeslán na alergologii, kde se posoudí povaha reakce a provede alergologické vyšetření (anamnéza, kožní testy, test aktivace bazofilů, stanovení bazální hladiny tryptázy atd.) s cílem určit, zda lze reakci předejít desenzitizací. Jde o postup, který umožňuje bezpečné a účinné znovuzavedení léku a nastolení jeho tolerance. Umožní udržet pacienta na jeho primární léčbě, což zlepšuje kvalitu života i přežití. Desenzitizace spočívá v podávání suboptimálních a postupně se zvyšujících dávek léku, dokud není dosaženo požadované terapeutické dávky (10, 17, 18). Bylo zjištěno, že senzibilizované žírné buňky, kterým je antigen podáván v postupně rostoucích

dávkách v pevně stanovených intervalech, nejsou aktivovány, protože je blokována internalizace komplexů FcεRI-IgE-antigen na jejich povrchu (19). Dále dochází k přeskupení cytoskeletu a změně toku intracelulárního vápníku, který je nutný k aktivaci žírných buněk a následnému uvolnění zánětlivých mediátorů (histaminu, tryptázy atd.) (20). Desenzitizace také ovlivňuje buněčnou imunitní odpověď modulací lék-specifických regulačních T-lymfocytů (21). Efektivita léku není snížena při jeho podávání v rámci desenzitizačního režimu ve srovnání s běžným dávkovacím schématem (22, 23). Je nutné zdůraznit, že se jedná o proces specifický pro daný antigen a jeho efekt je dočasný. Po ukončení desenzitizace přetrvává tolerance pouze tehdy, pokud je lék podáván kontinuálně (19). Proto se v případě léčby s týdenním, čtrnáctidenním nebo měsíčním intervalem podání léku musí každá dávka podat prostřednictvím desenzitizačního protokolu.

Prakticky jakýkoliv lék lze podávat v rámci desenzitizačního protokolu. Limity postupu závisí na povaze původní reakce pacienta (endotyp/fenotyp) a jeho komorbiditách (poměr přínosu a rizika). Proto je nezbytné před plánováním desenzitizace identifikovat fenotyp (klinickou prezentaci) a endotyp (imunitní mechanismus) reakce. Bylo prokázáno, že tato technika je účinná při znovuzavedení léku po proděláné časné reakce typu I (zprostředkované IgE nebo nezprostředkované IgE) způsobené aktivací žírných buněk/bazofilů, syndromu uvolnění cytokinů, smíšené reakci nebo při nezávažném pozdním makulopapulárním exantému bez systémového poškození (reakce typu IV). Naopak desenzitizace je kontraindikována po závažných kožních lékových reakcích (SCAR, reakce typu IV) a reakcí typu II (cytotoxická reakce) a III (imunokomplexový typ) (Tabulka 1).

Alergologické vyšetření

Vzhledem k tomu, že je desenzitizace vysoce riziková technika, vyžaduje důkladné alergologické vyšetření, posouzení rizika a přínosu pro každého pacienta. Důležitá je komunikace onkologa a alergologa ve správném naplánování desenzitizace. Detailní anamnéza časové osy a příznaků hy-

persenzitivní reakce a výsledků biomarkerů jsou nepostradatelnou součástí k posouzení možnosti desenzitizace. Při výskytu hypersenzitivní reakce by měla být odebrána hladina tryptázy a IL-6 v rozmezí 30–120 minut po počátečních příznacích reakce.

Koží testy s chemoterapeutikem (platina, taxany) a monoklonálními protilátkami, koží prick test a v případě jeho negativy intradermální test, by měly být provedeny v rozestupu 4–6 týdnů, nejpozději do 6 měsíců po hypersenzitivní reakci. Pokud jsou koží testy negativní, doporučuje se jejich opakování po zahájení desenzitizace, zvláště pokud od původní reakce uplynulo více než 6 měsíců (24, 25). Klíčovou roli hraje lékárna – přípravná cytostatik, která zajišťuje ředění standardizovaných nedráždivých koncentrací pro koží testy. Pro jiná chemoterapeutika je zkušenost omezená, přičemž u léčiv s lipozomální povahou může jejich struktura bránit provedení kožních testů. Při negativním výsledku kožních testů může být dle dostupnosti proveden test aktivace bazofilů (26). Vyšetření hodnoty bazální tryptázy pomáhá vyloučit mastocytární onemocnění.

Desenzitizační protokoly a premedikace

Pokud je desenzitizace možná, provede se na základě závažnosti reakce, přítomnosti komorbidit pacienta a výsledku alergologického vyšetření stratifikace rizika k určení místa provedení zákroku, charakteristik protokolů a premedikace.

Místo provedení desenzitizace může být v onkologickém/alergologickém infuzním stacionáři nebo na jednotce intenzivní/intermediární (JIP) péče v závislosti na riziku. V posledních letech se ukázalo, že desenzitizace ve většině případů nevyžaduje provedení na JIP.

LITERATURA

1. Rawlins M, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D, editor. Textbook of adverse drug reactions. New York: Oxford University Press; 1991:p.18–45.
2. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, et al. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(1):159–170.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.018. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29518427.
3. Jakubovic BD, Vecillas LL, Jimenez-Rodriguez TW, et al. Drug hypersensitivity in the fast lane: What clinicians should know about phenotypes, endotypes, and biomarkers. Ann

Protokoly pro intravenózní léčiva jsou založeny na postupném zvyšování rychlosti infuze každých 15 minut, přičemž v každém kroku se podává 2–2,5násobek předchozí dávky, dokud není dosaženo celkové požadované dávky. Počáteční dávka se pohybuje mezi 1/10 000 a 1/100 000 dávky, která vyvolala reakci. Existují různé publikované protokoly, ale obvykle se skládají ze 4–3 infuzních vaků s počáteční koncentrací 1/1 000 vzhledem k běžné ředící koncentraci, následně 1/100, 1/10 až 1/1 (standardní koncentrace). V posledním vaku se odečte množství léčiva podaného v předchozích ředěních.

Jakmile je protokol navržen, je předán do lékárny k přípravě požadovaných ředění. Obvykle se více naředěné infuzní vaky připravují v objemu větším, než je skutečně podáno, aby byla usnadněna jejich příprava. Pouze poslední vak se podává celý.

V závislosti na příznacích hypersenzitivní reakce se vybere specifická premedikace, která se obvykle podává 30 minut před zahájením desenzitizace. Výjimku tvoří kyselina acetylsalicylová a montelukast, které se musí užívat už 2 dny a 1 den předem a v den podání léčiva, protože bylo prokázáno, že snižují počet a závažnost reakcí během desenzitizace.

Po hypersenzitivních reakcích, které se objevují během prvních podání léčiva a jsou obvykle mírné, lze u nízkorizikových pacientů budoucí reakce ve většině případů předejít úpravou premedikace a zpomalením rychlosti podání, aniž by bylo nutné provádět desenzitizaci (27).

Průběh desenzitizace

Při desenzitizaci se monitorují vitální funkce na jejím začátku a dále co 15 minut (krevní tlak, srdeční frekvence, saturace kyslíkem, teplota). Pokud během desenzitizace dojde k reakci, podávání léčiva se přeruší,

reakce se zaléčí specifickou medikací podle aktuálních příznaků a po jejím zvládnutí se desenzitizace obnoví ve stejném kroku, kde byla přerušena (2, 28).

Pokud se klinický obraz reakce během desenzitizace liší od původní reakce, je nutné zopakovat alergologické vyšetření, aby se zjistila případná změna fenotypu/endotypu hypersenzitivní reakce vyžadující úpravu strategie dalšího postupu.

Před každou další desenzitizací se přehodnocuje stav pacienta. Pokud pacient desenzitizaci netoleroval, lze protokol upravit – například přidáním mezikroků, snížením konečné rychlosti infuze, navýšením premedikace nebo podáváním symptomatické léčby v průběhu desenzitizace. Pokud k žádné reakci nedojde, lze u některých léčiv protokol optimalizovat snížením počtu ředění, zkrácením času nebo úpravou premedikace až k návratu k běžnému podávání.

Závěr

Systémová chemoterapie zůstává klíčovou součástí onkologické léčby. Hypersenzitivní reakce na protinádorové léky představují častý a potenciálně závažný problém. Komplikují léčbu a vyžadují přesnou diagnózu i efektivní management, aby pacienti nebyli ochuzeni o optimální terapii. Desenzitizace je účinná a bezpečná metoda, jak udržet pacienta na první linii léčby. Zatímco patofyziologie pozdních hypersenzitivních lékových reakcí zůstává nejasná, moderní přístupy, jako využití nanonosičů, nabízejí slibné možnosti ke zmírnění cytotoxicity a překonání těchto reakcí. Pro další zlepšení prevence a léčby hypersenzitivních reakcí je nezbytný pokračující výzkum a testování in vitro i in vivo zaměřené na odhalení mechanismů těchto reakcí a vývoj bezpečnějších terapeutických možností.

7. Castells M, Del Carmen Sancho-Serra M, Simarro M, et al. Hypersensitivity to antineoplastic agents: Mechanisms and treatment with rapid desensitization. Cancer Immunol Immunother. 2012;61:1575–1584.
8. Schwartz JR, Bandera C, Bradley A, et al. Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' Hospital. Gynecol Oncol. 2007;105:81–83.

**Další literatura u autora
a na www.onkologiecs.cz**