

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-