

Reakcje nadwrażliwości na leki. Aktualne spojrzenie

T E R A P I A

Drug hypersensitivity reactions. Current approach

S U M M A R Y

Actual drug hypersensitivity reactions are a significant problem in clinical practice regardless of patient's age. They comprise 15% of all adverse drug reactions, concerning 7% of general population, mostly adults, while percentage of hospitalizations due to drug hypersensitivity reactions equals 10%. They are also a frequent cause of the postmarketing withdrawal of drugs. Present paper based on International Consensus on Drug Allergy (ICON) and European (EAACI/ENDA), guidelines on skin test concentrations for systematically administered drugs as well as on position paper on classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, summarizes current knowledge on classification, pathophysiology, symptomatology, diagnostics as well as an approach to the patient with hypersensitivity drug reaction.

Prawdziwe reakcje nadwrażliwości na leki (drug hypersensitivity reactions, DHR) stanowią około 15% wszystkich odczynów polekowych, dotycząc około 7% populacji ogólnej, częściej dorosłych, a odsetek hospitalizacji związanych z odczynami polekowymi wynosi ponad 10% [1]. Są też częstą przyczyną wycofania leków z obrotu na podstawie wyników badań postmarketingowych. Niniejsze opracowanie, oparte o międzynarodowy konsensus postępowania w alergii na leki (International Consensus, ICON), europejskie (EAACI/ENDA) wytyczne do wykonywania testów skórnych w alergii na leki oraz wytyczne postępowania w nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy, aktualizuje wiedzę na temat klasyfikacji, patofizjologii, symptomatologii, możliwości diagnostycznych oraz algorytmu postępowania w tych reakcjach nadwrażliwości.

Cichocka Jarosz E: Reakcje nadwrażliwości na leki. Aktualne spojrzenie. *Alergia*, 2014, 3: 27-35

Wiele reakcji, występujących w związku z czasowym podaniem leków, ma charakter subiektywnych odczuć bez żadnej istotności klinicznej. Z drugiej strony prawdziwe reakcje nadwrażliwości na leki (drug hypersensitivity reactions, DHR) stanowią około 15% wszystkich odczynów polekowych, dotycząc około 7% populacji ogólnej, częściej dorosłych, a odsetek hospitalizacji związanych z odczynami polekowymi wynosi ponad 10% według danych WHO [1].

W europejskim badaniu wieloośrodkowym, dotyczącym rejestru anafilaksji, leki były trzecią (po pokarmach i użądleniach owadów) przyczyną reakcji systemowych odpowiednio w grupie dzieci (4.8%) i dorosłych (22.4%) [2].

Reakcje polekowe są też częstą przyczyną wycofania leków z obrotu na podstawie wyników badań postmarketingowych. Stąd tak ważna jest znajomość aktualnych zasad rozpoznawania i postępowania w przypadku podejrzenia alergii na leki, z jednej strony dla uniknięcia nieuzasadnionego „nadrozpoznania”, z drugiej dla uniknięcia niebezpiecznego „niedorozpoznania”.

Niniejsze opracowanie oparte o międzynarodowy konsensus postępowania w alergii na leki (International Consensus, ICON) [3] i europejskie (European Academy of Allergy and Clinical Immunology EAACI/European Network on Drug Allergy ENDA) wytyczne do wykonywania testów skórnych w alergii na leki [4] oraz opracowanie EAACI nt. praktycznego podejścia do postępowania w nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne [5], aktualizuje wiedzę na temat klasyfikacji, patofizjologii, symptomatologii, możliwości diagnostycznych oraz algorytmu postępowania w reakcjach nadwrażliwości na leki.

FIG. 1 Algorytm diagnostyczny postępowania w podejrzeniu DHRs [3]

Dr hab. n. med.

Ewa Cichocka Jarosz¹

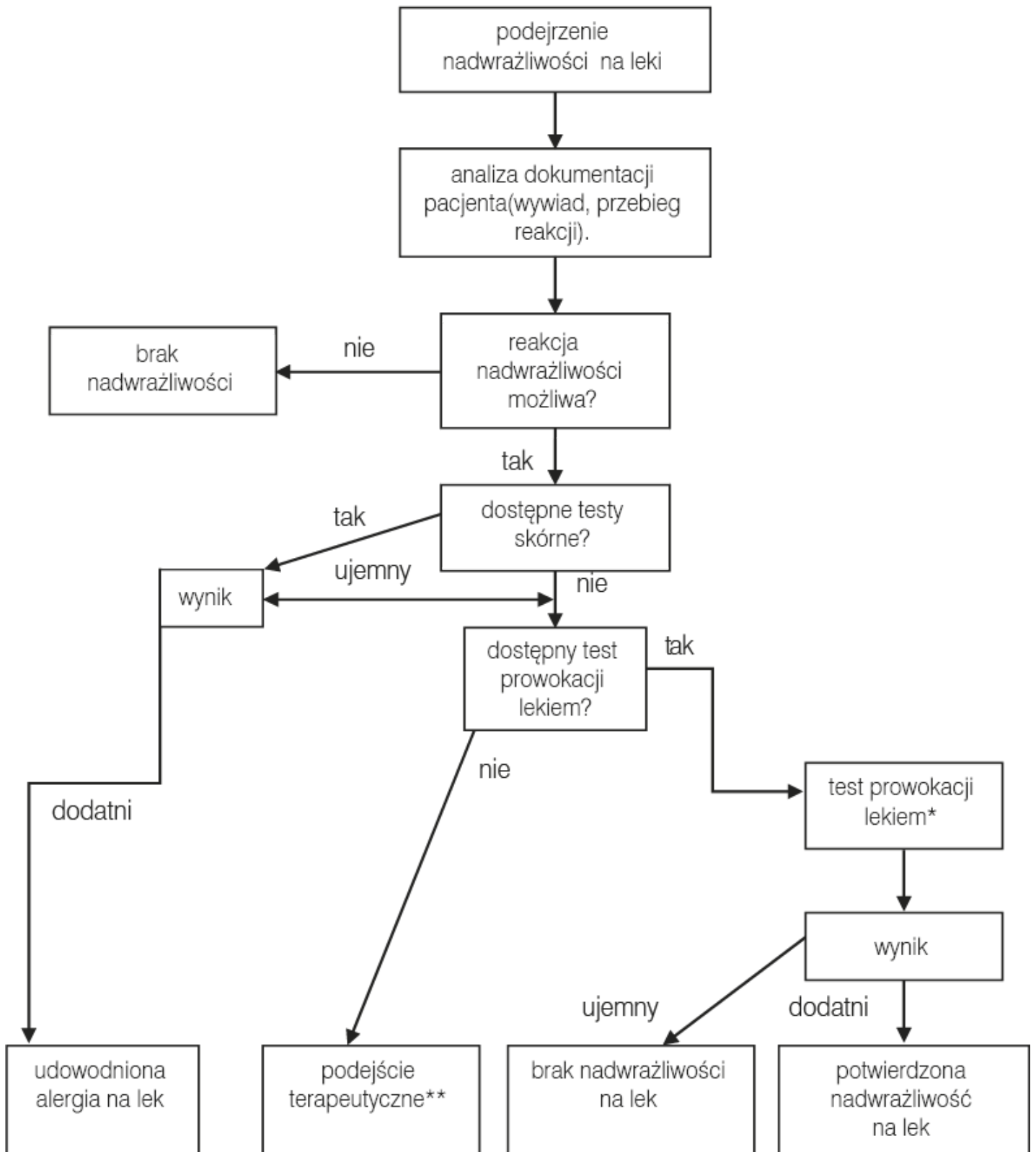
Lek.

Agnieszka Morańda²

¹Klinika Chorób Dzieci Katedry
Pediatrii UJ
Wydziału Lekarskiego Kraków

Kierownik Kliniki i Katedry Prof.
dr hab. n. med.
Jacek J. Pietrzyk

²LUXMED Sp. z o.o. Kraków



* przy braku przeciwwskazań,

** gdy nie ma alternatywy (np.: NMBA, chemioterapeutyki), ponowne zlecenie leku jest możliwe pod ścisłym nadzorem z uwzględnieniem możliwości premedykacji i/lub desensytyzacji.

Definicje

Zgodnie z definicją WHO „polekowe reakcje niepożądane są to widoczne (dostrzegalne), szkodliwe i nieprzyjemne reakcje, wynikające z działań powiązanych z użyciem produktów medycznych, które pozwalają przewidzieć zagrożenie (niebezpieczeństwo) przy zastosowaniu w przyszłości, nakazując zapobieganie i swoiste leczenie oraz zmianę dawkowania lub wycofanie produktu” [6].

Reakcje związane z niepożądanym działaniem leku wg tradycyjnej klasyfikacji farmakologicznej klasyfikuje się do dwóch typów:

Typ A – reakcja wynika z właściwości farmakologicznych i toksycznych leku, może wystąpić u każdego, jest przewidywalna, stanowi 80% wszystkich niepożądanych reakcji na leki.

Typ B – reakcje nieprzewidywalne, nie wynikają z działania farmakologicznego, występują u osób z predyspozycją, stanowią 20% DHRs [6].

Według definicji zaproponowanych przez ICON [3]:

- **Reakcja nadwrażliwości na lek stanowi przykład niepożądanego działania leku, które przypomina reakcję alergiczną.**
- **Alergia na lek jest reakcją nadwrażliwości o udowodnionym mechanizmie immunologicznym z udziałem swoistych dla leku przeciwciał IgE lub komórek T.**

Przy podejrzeniu reakcji na leki, przed udowodnieniem jej mechanizmu immunologicznego preferuje się stosowanie terminu reakcji nadwrażliwości na lek. Nie stosuje się w obecnej nomenklaturze określenia anafilaktoidalny, które miało charakteryzować reakcje podobne do anafilaksji, ale o nieudowodnionym podłożu zależnym od IgE – dla tych reakcji obecnie przewidziany jest termin niealergiczna polekowa reakcja nadwrażliwości.

Klasyfikacja

Obecnie dla uproszczenia powszechnie przyjętą podstawą klasyfikacji jest kryterium czasu wystąpienia objawów polekowych.

Na tej podstawie rozróżnia się reakcje natychmiastowe i reakcje nie natychmiastowe/opóźnione:

- **Reakcje natychmiastowe** występują w ciągu 1-6 godzin od przyjęcia ostatniej dawki leku, a w przypadku pierwszorazowego podania leku w ciągu pierwszej godziny. Typowe objawy obejmują pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli, objawy z przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunkę, bóle brzucha), anafilaksję, aż do jej najcięższej postaci, czyli wstrząsu anafilaktycznego. Reakcje ostre są oparte głównie o mechanizm zależny od IgE (typ I wg Gella i Coombsa).
- **Reakcje nie natychmiastowe/opóźnione** mogą ujawnić się w każdym czasie, w tym po ponad godzinie od podania pierwszej dawki leku. Najczęściej objawy obejmują wysypkę plamisto-grudkową oraz opóźnioną pokrzywkę, które wynikają z opóźnionej reakcji immunologicznej zależnej od komórek T.

Szczegółową klasyfikację reakcji polekowych opartą o obraz kliniczny z uwzględnieniem patomechanizmu przedstawia Tabela 1 [3].

TABELA 1 Klasyfikacja reakcji nadwrażliwości na leki [3]

| Typ reakcji | Typ odpowiedzi immunologicznej | Patofizjologia | Objawy | Czas reakcji |
|-------------|--------------------------------|--|--|------------------|
| I | IgE | degranulacja bazofili lub mastocytów | wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, skurcz oskrzeli | od 1 do 6 godzin |
| II | IgG, układ dopełniacza | IgG, reakcje cytotoksyczne zależne od składowych dopełniacza | cytopenia | od 5 do 15 dni |
| | | | | |

| | | | | |
|------------|---|--|--|--|
| III | IgM lub IgG, dopełniacz lub FcR | odkładanie kompleksów immunologicznych | zapalenie naczyń, choroba posurowicza, pokrzywka | od 7 do 21 dni od 7 do 8 dni od 7 do 8 dni |
| IVa | Th1 (INF- γ) | zapalenie monocytowe | wyprysk | od 1 do 21 dni |
| IVb | Th2 (IL4,IL5) | zapalenie eozynofilowe | wysypka plamisto-grudkowa, DRESS | od 1 do kilku dni od 2 do 6 tygodni |
| IVc | cytotoksyczne limfocyty T (perforyny, granzymy B, Fas ligand) | apoptoza keratynocytów mediowana przez limfocyty CD4 lub CD8 | wysypka plamisto-grudkowa, SJS/TEN, wysypka krostkowa | od 1 do 2 dni od 4 do 28 dni |
| IVd | komórki T (IL-8/CXCL8) | zapalenie neutrofilowe | ostre uogólnione wysypki grudkowe | typowo od 1 do 2 dni (może być to dłuższy okres) |

Patomechanizm nadwrażliwości na leki [3]

Reakcje niepożądane, wywołane przez leki, mogą mieć podłoże nieimmunologiczne lub podłoże immunologiczne oparte o wszystkie cztery typy reakcji wg. klasyfikacji Gella i Coombsa, w tym najczęściej typ I – zależny od obecności swoistych dla leku lub jego metabolitu IgE i typ IV zależny od uczulonych swoicie limfocytów T.

Patomechanizm reakcji nieimmunologicznych najczęściej wynika z:

- Nieimmunologicznej degranulacji komórek tucznych i bazofilów z uwalnianiem z nich mediatorów-tak działają opiaty, kodeina, wankomycyna, środki kontrastowe.
- Wzrostu stężenia bradykininy wskutek stosowanego leku np.: inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (ACE inhibitors /ACEI).
- Aktywacji dopełniacza przez stosowany lek – taki efekt wywiera protamina.
- Zmiany metabolizmu kwasu arachidonowego pod wpływem stosowanego leku – tak działają kwas acetylosalicylowy (acetylosalicylic acid/ASA) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).
- Działania farmakologicznego niektórych związków powodujących np. skurcz oskrzeli – taki efekt wywierają betablokery, dwutlenek siarki uwalniany z niektórych związków zawierających siarczyny.

Patomechanizm alergicznych reakcji natychmiastowych

Patomechanizm alergicznych reakcji natychmiastowych wynika z obecności swoistych IgE dla danego leku (dotyczy cząstek o masie powyżej 100 kD jak surowice, szczepionki, hormony i enzymy), jego metabolitu (często metabolit jest bardziej alergogenny niż sam lek), lub drobnocząsteczkowego leku w formie haptenu (dotyczy większości odczynów polekowych), który zyskuje właściwości alergenu po połączeniu z białkiem w surowicy. Kompleks haptenu białko zostaje przechwycony przez komórki prezentujące antygen (antigen presenting cell, APC) – makrofagi, komórki Langerhansa i limfocyty B. Po przetworzeniu zostaje zaprezentowany limfocytom T na cząsteczkach głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC). Limfocyty T o receptorach TCR po rozpoznaniu kompleksu ulegają proliferacji, stając się limfocytami T efektorowymi. Swoiste limfocyty T powodują proliferację i różnicowanie limfocytów B do komórek plazmatycznych produkujących przeciwciała przeciw konkretnemu lekowi [6].

Pierwszy kontakt z takim związkiem ma charakter uczulający – prowadzi do powstania swoistych IgE, które ulegają zakotwiczeniu na powierzchni mastocytów i bazofilów.

Drugi kontakt z alergenem ma charakter wyzwalający objawy reakcji – wówczas dochodzi do wiązania receptorowego poprzez receptor o wysokim powinowactwie dla IgE alergenu ze swoistymi przeciwciałami IgE, zakotwiczonymi na powierzchni komórek efektorowych, co wywołuje kaskadę zjawisk związanych z ich aktywacją i uwalnianiem z nich mediatorów preformowanych (histaminy, tryptazy, niektórych cytokin jak TNF- α) odpowiedzialnych za wystąpienie objawów w ciągu kilku minut oraz syntezę nowych mediatorów (leukotrienów, prostaglandyn, kinin, innych cytokin), warunkujących wystąpienie objawów opóźnionych (od 2 do 6 godzin).

Najlepiej poznaną grupą leków odpowiedzialnych za wywoływanie zróżnicowanego obrazu polekowych objawów klinicznych w tym anafilaksji są betalaktamy (tabela 2).

TABELA 2 Objawy alergii na antybiotyki z grupy betalaktamów [6]

| | |
|---|--|
| <p>Penicyliny</p> <p>55% reakcji stanowi pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy</p> | <ul style="list-style-type: none"> • typ I -pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy, astma, wstrząs anafilaktyczny • typ II- niedokrwistość hemolityczna, granulocytopenia, małopłytkowość • typ III -choroba posurowicza, zapalenie naczyń, plamica naczyńniowa • typ IV-wyprysk kontaktowy • o niejasnej patogenezie: wysypki plamisto grudkowe, rumień wielopostaciowy, rumień trwały, wysypki pęcherzowe, TEN, zapalenie wątroby, śródmiąższowe zapalenie nerek, kwasochłonne nacieki w płucach, gorączka polekowa |
| <p>Cefalosporyny</p> | <ul style="list-style-type: none"> • pokrzywka, reakcje anafilaktyczne • osutki plamisto –grudkowe, zespół Lyella • niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość |

Patomechanizm reakcji alergicznych opóźnionych

Patomechanizm reakcji alergicznych opóźnionych, oparty o działanie uczulonych limfocytów T, może dotyczyć każdego narządu, choć najczęściej objawy manifestują się na skórze. Ten sam lek, nawet podany w tej samej dawce i tą samą drogą, może u różnych chorych wywołać różne objawy. Zjawisko przebiega w określonej kolejności – najpierw komórki dendrytyczne prezentują antygen leku tzw. „naiwnym” limfocytom T, następnie zinternalizowany antygen jest transportowany do okolicznych węzłów chłonnych, gdzie stanowi „sygnał zagrożenia” dla limfocytów warunkujących odporność nieswoistą, i pobudza odpowiedź immunologiczną w postaci klonu antygenowo swoistych limfocytów. W przypadku niektórych antygenów, mogą one pobudzać bezpośrednio limfocyty T bez udziału komórek prezentujących antygen. Swoiste antygenowo limfocyty T migrują do narządów docelowych i w razie ponownej ekspozycji na antygen ulegają aktywacji z uwalnianiem cytokin i cytotoksyn (perforyny, granzymy, granulizyny), prowadząc do destrukcji tkanek.

Podłoże farmako- i immunogenetyczne w alergii na leki – mało są dotychczas poznane interakcje pomiędzy genotypem a zmienioną odpowiedzią na leki.

Opisane dotychczas przykłady dotyczą następujących zależności:

- **SJS/zespół toksycznej nekrolizy naskórka** (toxic epidermal necrolysis),
- **TEN** wywołany przez karbamazepinę u osób rasy żółtej z HLA-B*1502.
- **Reakcja na leki z eozynofilią i objawami systemowymi** (drug rush with eosinophilia and systemic symptoms), DRESS/zespół nadwrażliwości indukowany lekami, DIHS, SJS/TEN i wysypki plamisto-grudkowe wywołane przez karbamazepinę u osób rasy białej z HLA-A*3101 zamieszkałych w północnej części Europy.
- **Ciężka postać DHR wywołana przez abacavir** (lek antyretrowirusowy, będący inhibitorem odwrotnej transkryptazy) u osób rasy kaukaskiej z HLA-B*5701.

Rola wirusów w alergii na leki

Choroby wirusowe mogą wywoływać zmiany skórne imitujące reakcje nadwrażliwości na leki, mogą też wchodzić w interakcje z lekami stosowanymi podczas zakażenia wirusowego. Najlepiej poznane przykłady to

związek pomiędzy stosowaniem amoxicyliny a wystąpieniem osutki u osób zakażonych wirusem Ebsteina i Barr, oraz objawy DRESS u osób zakażonych wirusem herpes (human herpes virus-6), HHV-6 także przy równoczesnym zastosowaniu amoksyliny.

Symptomatologia

Niepożądane reakcje na leki, bez względu na rodzaj reakcji (natychmiastowa i opóźniona), mogą mieć manifestację narządową, w tym najczęściej skórą oraz postać reakcji ogólnoustrojowej.

- W natychmiastowej reakcji alergicznej najczęściej występuje izolowana ostra pokrzywka, mogą też wystąpić inne izolowane objawy jak obrzęk naczynioruchowy, nieżyt nosa, zapalenie spojówek, skurcz oskrzeli, objawy ze strony przewodu pokarmowego.
- Przy konfiguracji kilku objawów alergicznej reakcji natychmiastowej rozpoznaje się anafilaksję, aż do jej najcięższej postaci, jaką jest wstrząs anafilaktyczny .
- W opóźnionych polekowych reakcjach alergicznych, też z reguły dominują zmiany skórne i niekiedy objawy te mogą być ciężkie z odczynem pęcherzowym, zagrażające życiu. Objawy narządowe opóźnionych polekowych reakcji alergicznych dotyczą najczęściej wątroby, nerek, szpiku kostnego i drobnych naczyń oraz opisanego ostatnio zespołu zapalenia jelit (drug induced enterocolitis syndrome, DIES [7] (Tabela 3).

TABELA 3 Objawy uogólnionych i narządowych odczynów polekowych [3,7]

Objawy polekowych reakcji natychmiastowych

| | |
|-----|--|
| I | uogólniona pokrzywka, świąd, uczucie choroby, niepokój |
| II | jw. + ≥ 2 z następujących objawów: obrzęk naczynioruchowy (pojedynczo też jako stopień III), ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha |
| III | jw. + ≥ 2 z następujących objawów: duszność z „graniem w piersiach”, wydłużony wydech, stridor (pojedynczo też, jako stopień III), dysfagia, dysartria, chrypka, osłabienie, zamroczenie, lęk |
| IV | jw. + ≥ 2 z następujących objawów: spadek ciśnienia tętniczego*, sinica, utrata świadomości**, nietrzymanie moczu i stolca |

Objawy polekowych reakcji nie natychmiastowych/opóźnionych – reakcje narządowe w zakresie:

| | |
|---------------------------|--|
| skóry | pokrzywka opóźniona, wysypka plamisto-grudkowa, rumień trwały, zapalenie naczyń, odczyny pęcherzowe skóry: TEN, SJS, uogólniony pęcherzowy polekowy rumień trwały: HSS, AGEP, SDRIFE, kontaktowe zapalenia skóry |
| układu oddechowego | zapalenie pęcherzyków płucnych |
| nerek | wtórne kłębuszkowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek |

| | |
|--------------------------------|---|
| układu krwiotwórczego | anemia hemolityczna, granulocytopenia, małopłytkowość. |
| wątroby | zapalenie wątroby |
| jelita | DIES |
| reakcje ogólnoustrojowe | choroba posurowicza, gorączka polekowa, ciężkie polekowe odczyny pęcherzowe skóry ze zmianami narządowymi: TEN, SJS, uogólniony pęcherzowy polekowy rumień trwały, zapalenie naczyń, toczeń polekowy |

*w każdym wieku obniżenie $\geq 30\%$ wartości wyjściowej: < 60 mm Hg – noworodki donoszone, < 70 mm Hg – niemowlęta, < 70 + (wiek w latach x2) mm Hg – dzieci 1-10 lat, < 90 mm Hg – dzieci > 10 lat i dorośli

** W ocenie objawów neurologicznych pod postacią zmienionego stanu świadomości stosuje się skalę Glasgow.

U części chorych (1-10%) występuje problem alergii na wiele leków (multiple drug hypersensitivity, MDH), różniących się budową chemiczną. Alergia ta może mieć postać odczynów od umiarkowanych do ciężkich, głównie wskutek obecności swoistych dla danych leków linii limfocytów T.

Historia naturalna reakcji nadwrażliwości na leki jest zindywidualizowana. Objawy mogą utrzymywać się od kilku miesięcy (alergia na penicylinę) do kilku lat (alergia na leki blokujące łącze nerwowo-mięśniowe).

Wygaszaniu alergii towarzyszy negatywizacja stężenia swoistych dla leku IgE w testach skórnych i badaniu krwi, ale w razie ponownej ekspozycji może nastąpić ich reaktywacja. Stąd, u chorych z przebytą anafilaksją na lek, rekomenduje się unikanie do końca życia danego preparatu i innych, reagujących z nim krzyżowo.

Diagnostyka niepożądanych reakcji polekowych

Zasady postępowania, w przypadku stwierdzenia alergii na leki, są uniwersalne dla dorosłych i dzieci. Ze względu na złożoność problematyki oraz możliwość wystąpienia ciężkiej reakcji systemowej w trakcie procedur, diagnostyka powinna być wykonywana przez doświadczony personel w ośrodkach wysokospecjalistycznych. Celem diagnostyki jest sprecyzowanie związku pomiędzy podanym lekiem a występującymi po podaniu objawami oraz ustalenie patomechanizmu tej reakcji.

Diagnostyka jest wskazana w przypadku:

1. U osób z reakcją nadwrażliwości na leki w wywiadzie, u których lek z danej grupy jest wymagany, nie ma leku alternatywnego o odmiennej strukturze chemicznej oraz w przypadku gdy korzyść przeważa nad ryzykiem: większość osób z odczynami polekowymi na betalaktamy, NLPZ, leki miejscowo znieczulające.

2. U chorych z przebytą w wywiadzie ciężką reakcją nadwrażliwości na inne leki z pokrewnej grupy[3].

Natomiast brak jest wskazań do wykonywania badań diagnostycznych u osób, u których nigdy nie wystąpiła reakcja polekowa, oraz u tych, u których objawy i ich chronologia nie wskazują na związek z podanym lekiem. Podejście do diagnostyki reakcji nadwrażliwości na leki jest kilkietapowe. (Figura 1.)

Podstawową rolę odgrywa szczegółowo zebrany wywiad z uwzględnieniem objawów klinicznych oraz badania in vivo nadwrażliwości na lek w postaci testów skórnych (punktowych i śródskórnych w diagnostyce reakcji natychmiastowych, a testów płatkowych w diagnostyce wybranych odczynów opóźnionych). W niektórych przypadkach stosuje się także badania in vitro z oznaczeniem głównie swoistych IgE, w wybranych

przypadkach swoistych IgG i IgM oraz testów komórkowych, choć poza IgE, dostępność pozostałych metod, ich czułość i walidacja są ograniczone. W kolejnym etapie diagnostyki wykonywane są próby prowokacji.

Przeciwwskazaniem do wykonania prób prowokacyjnych jest przebyta anafilaksja na dany lek.

Etapy diagnostyki:

1. Wywiad

2. Szczegółowe badanie przedmiotowe

3. Diagnostyka odczynów natychmiastowych zależnych od IgE

4. Diagnostyka odczynów opóźnionych T komórkowych

5. Próba prowokacyjna

6. Badania serologiczne

1. Wywiad musi szczegółowo uwzględniać przyjęte leki (dawkę, drogę podania, inne leki w celu ustalenia ewentualnej interakcji), chronologię objawów (pomocna może być dokumentacja fotograficzna z okresu ostrej fazy objawów chorobowych), współistniejące zakażenia i choroby przewlekłe, inne ko-faktory jak np. wysiłek fizyczny, zastosowane leczenie interwencyjne, wcześniejsze odczyny polekowe, w tym przewlekła pokrzywka, przewlekły nieżyt nosa i zatok przynosowych, polipy nosa. Pomocny w gromadzeniu danych jest kwestionariusz zaproponowany przez EAACI/DIAG/ENDA w modyfikacji autorów polskich (załącznik 1) [1].

2. Szczegółowe badanie przedmiotowe z uwzględnieniem zmian skórnych utrzymujących się przewlekłe, w tym pokrzywki barwnikowej, która zwiększa ryzyko wystąpienia anafilaksji po lekach nieswoiście aktywujących komórki tuczne (załącznik 1) [1].

3. Diagnostyka odczynów natychmiastowych zależnych od IgE. Badania diagnostyczne powinny być wykonane pomiędzy 4-6 tygodniem po ustąpieniu objawów klinicznych. Nie jest dokładnie określone jak wcześnie można rozpocząć diagnostykę, aby uniknąć fałszywie ujemnych wyników. Z drugiej strony, w niektórych przypadkach po upływie 6-12 miesięcy testy mogą być już ujemne. U chorych po ciężkiej reakcji polekowej przy ujemnych wynikach testów skórnych, badanie należy powtórzyć po 2-4 tygodniach.

TABELA 4 Zestawienie możliwości diagnostycznych w alergii na leki [3]

| Rodzaj reakcji | Rodzaj testu | |
|------------------------------|--------------|--|
| natychmiastowa | in vivo | testy skórne, próba prowokacyjna |
| | in vitro | swoiste IgE, test aktywacji bazoofilów |
| nie natychmiastowa/opóźniona | in vivo | późna reakcja w testach śródskórnych, testy płatkowe, próba prowokacyjna |
| | in vitro | transformacja blastyczna limfocytów, badania polimorfizmu |

TABELA5 Niedrażniące stężenia do testów z antybiotykami betalaktamowymi [4]

| LEK | Punktowe testy skórne | Testy śródskórne | Testy płatkowe |
|-----|-----------------------|------------------|----------------|
|-----|-----------------------|------------------|----------------|

| | | | |
|---|----------|----------|----|
| polilizyna penicyloilu (PPL) | 5x10-5mM | 5x10-5mM | NA |
| mieszanka determinant mniejszych | 2x10-2mM | 2x10-2mM | NA |
| benzylopenicylina | 10.000UI | 10.000UI | 5% |
| amoxycylina | 20mg/ml | 20mg/ml | 5% |
| ampicylina | 20mg/ml | 20mg/ml | 5% |
| cefalosporyny | 2mg/ml | 2mg/ml | 5% |
| NA- nie stosowano | | | |

Testy skórne wykonuje się metodą testów punktowych (PTS) (tanie, dostępne, o wysokiej swoistości), a jeśli ich wynik jest ujemny, metodą testów śródskórnych (TŚ) (o wysokiej czułości) w zakresie stężeń leku do stosowania dożylnego rekomendowanych przez ENDA (Tabela 5 – dla antybiotyków, Tabela 6 – dla leków znieczulających do stosowania ogólnego, Tabela 7 dla leków z innych grup) [4].

TABELA 6 Niedrażniące stężenia do testów z lekami do znieczulenia ogólnego [4]

| LEK | punktowe testy skórne | | testy śródskórne | | Stężenie maksymalne (mg/ml) |
|-------------------|--|-----------------|------------------------------------|----------------|------------------------------------|
| Nazwa leku | Stężenie nierozcieńczone(mg/ml) | roztwór | Stężenie maksymalne (mg/ml) | roztwór | |
| Thiopental | 25 | nierozcieńczony | 25 | 1/10 | 2.5 |
| Propofol | 10 | nierozcieńczony | 10 | 1/10 | 1 |
| Ketamina | 10 | nierozcieńczony | 10 | 1/10 | 1 |
| Etomidat | 2 | nierozcieńczony | 2 | 1/10 | 0.2 |
| Midazolam | 5 | nierozcieńczony | 5 | 1/10 | 0.5 |
| Fentanyl | 0.05 | nierozcieńczony | 0.05 | 1/10 | 0.005 |
| Alfentanyl | 0.5 | nierozcieńczony | 0.5 | 1/10 | 0.05 |

| | | | | | |
|-----------------------|-------|-----------------|-------|--------|--------|
| Sufentanyl | 0.005 | nierozcieńczony | 0.005 | 1/10 | 0.0005 |
| Remifentanyl | 0.05 | nierozcieńczony | 0.05 | 1/10 | 0.005 |
| Morphina | 10 | 1/10 | 1 | 1/1000 | 0.01 |
| Atracurium | 10 | 1/10 | 1 | 1/1000 | 0.01 |
| Cis-atracurium | 2 | | 2 | 1/100 | 0.02 |
| Mivacurium | 2 | 1/10 | 0.2 | 1/1000 | 0.002 |
| Rocuronium | 10 | nierozcieńczony | 10 | 1/200 | 0.05 |
| Vecuronium | 4 | nierozcieńczony | 4 | 1/10 | 0.4 |
| Pancuronium | 2 | nierozcieńczony | 2 | 1/10 | 0.2 |
| Suxamethonium | 50 | 1/5 | 10 | 1/500 | 0.1 |

TABELA 7 Niedrażniące stężenia do testów z lekami do znieczulenia ogólnego [4]

| Lek/grupa leków | Punktowe testy skórne | Testy śródskórne | Testy płatkowe |
|------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------|
| Antykoagulanty: | | | |
| heparyny | nierozcieńczone | rozcieńczenie 1/10 | nierozcieńczone |
| heparynoidy | nierozcieńczone | rozcieńczenie 1/10 | nierozcieńczone |
| Sole platyny: | | | |
| carboplatyna | 10 mg/ml | 1 mg/ml | NA |
| oxaliplatyna | 1 mg/ml | 0.1 mg/ml | NA |
| cisplatyna | 1 mg/ml | 0.1 mg/ml | NA |
| NSLPZ: | | | |
| pyrazolony | proszek | 0.1 mg/ml | 10% |
| coxiby | proszek | nie wykonuje się | 10% |
| inne NLPZ | proszek | 0.1 mg/ml | 10% |

| | | | |
|-----------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Leki biologiczne: | 50 mg/ml | 50 mg/ml | nierozcieńczany |
| adalimumab | 25 mg/ml | 5 mg/ml | NA |
| etanercept | 10 mg/ml | 10 mg/ml | NA |
| infliximab | 1.25 µg.ml | 1.25 µg.ml | NA |
| omalizumab | | | |
| Inne: | | | |
| miejscowo znieczulające | nierozcieńczany | rozcieńczenie 1/10 | nierozcieńczony |
| jodowe środki kontrastowe | nierozcieńczany | rozcieńczenie 1/10 | nierozcieńczony |
| chelaty gadolinu | nierozcieńczany | rozcieńczenie 1/10 | NA |
| błękit patentowy | nierozcieńczany | rozcieńczenie 1/10 | NA |
| błękit metylowy | nierozcieńczany | rozcieńczenie 1/100 | nierozcieńczony |
| fluoresceina | BR | rozcieńczenie 1/10 | 10% |
| leki przeciwdrgawkowe* | 5 mg/ml | BR | 1% |
| dwuglukonian chlorheksydyny | | 0.002 mg/ml | |

• Heparyny: sól sodowa heparyny, nadroparyna, enoxaparyna • Heparynoidy: danaparoid, fondaparinux • Pyrazolony: małamizol, paracetamol, propyphenazon, phenazon, phenylobutazon • Coxiby: celecoxib, etoricoxib, valdecoxib • Inne NLPZ: aspiryna, ibuprofen, naproxen, indometacyna, dicofenac, fenoprofen, meloxicam,

*w przypadku ciężkiej reakcji nadwrażliwości w wywiadzie wykonać test ze stężeniem 1%

NA- nie stosowano BR- brak rekomendowanych stężeń do testu

Interpretacja wyniku badania jest powszechnie znana [9]. Testy te są szczególnie przydatne, gdy lek wywołujący reakcję ma formę haptenu. W praktyce stanowią podstawę diagnostyki odczynów na betalaktamy, leki blokujące łącze nerwowo-mięśniowe, sole platyny, heparynę. W przypadku innych leków wartość testów skórnych nie jest wystarczająco udokumentowana: leki nadciśnieniowe, leki biologiczne inne niż anti-TNF i omalizumab, glikokortykosteroidy, insuliny, antybiotyki z innych grup niż betalaktamy, chemioterapeutyki z innych grup niż sole platyny, NLPZ i inne pyrazolony w reakcjach natychmiastowych, opiaty, surowice, immunoglobuliny, szczepionki. Nie ma standaryzowanych protokołów, ani danych dotyczących optymalnych, bezpiecznych stężeń diagnostycznych dla leków stosowanych do testów skórnych z wykorzystaniem istniejących form doustnych. Powszechną praktyką jest rozpuszczenie tabletki/kapsułki w roztworze 0,9% NaCl, uzyskując takie maksymalne stężenie, aby wykonywany test był jak najczulszy. Ważne jest, aby wykonać dokładną dokumentację sporządzenia roztworu[4].

4. Diagnostyka odczynów opóźnionych T-komórkowych, manifestujących się zmianami w postaci plamisto-grudkowej osutki, polega na wykonaniu testów skórnych płatkowych oraz ocenie fazy późnej (po 24 godzinach) testu śródskórnego. Niekiedy też wykonywane są naskórkowe testy płatkowe (patch tests), głównie z lekami stosowanymi miejscowo[4]. Mechanizm prowadzący do uzyskania optymalnej penetracji skóry w teście płatkowym nie został formalnie opracowany. Najczęściej, do wykonania testu płatkowego z badanym lekiem, przygotowuje się różne stężenia leku w zakresie 5-30% w oparciu o roztwór sporządzony z rozdrobnionej tabletki rozpuszczonej w nafcie [4]. Diagnostyka odczynów opóźnionych T-komórkowych jest możliwa jedynie w przypadku antybiotyków i kilku leków z innych grup.

5. W przypadkach niejednoznacznych wyników standardowych badań, „złotym standardem” diagnostycznym odczynów polekowych, pozostaje próba prowokacyjna (drug provocation test, DPT) u

tych chorych, którzy nie przebyli anafilaksji.

Celem przeprowadzenia testu prowokacyjnego jest potwierdzenie tolerancji na lek, który może zostać zastosowany z najmniejszym prawdopodobieństwem wywołania reakcji nadwrażliwości, choć test ten nie różnicuje reakcji pod względem ich patomechanizmu (alergiczne i nie alergiczne). Prowokacja jest szczególnie wskazana w diagnostyce nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne, miejscowe leki znieczulające, antybiotyki inne niż betalaktamy, oraz betalaktamy, gdy testy skórne dały wynik ujemny.

Przeciwwskazania do wykonania próby prowokacyjnej z lekiem [3]:

1. Próby prowokacji są przeciwwskazane w niekontrolowanych i/lub zagrażających życiu reakcjach nadwrażliwości:

- a. ciężkie reakcje skórne jak: SJS, TEN, DRESS, zapalenie naczyń, AGEP;
- b. reakcje systemowe jak DRESS, reakcje hematologiczne, udział w procesie narządów wewnętrznych;
- c. w przypadku wystąpienia anafilaksji testy można wykonać po analizie stosunku korzyści/ryzyka.

2. Próby prowokacji z lekiem nie są wskazane gdy:

- a. leki wywołujące reakcje mogą zostać zastąpione przez inne alternatywne struktury/preparaty;
- b. ciężkie choroby towarzyszące lub ciąża (chyba, że lek jest konieczny w terapii schorzenia towarzyszącego, lub wskazany w trakcie ciąży lub porodu).

3. Próby prowokacji powinny zostać wykonane w warunkach najwyższego bezpieczeństwa:

- a. przez wyszkolony/doświadczony personel zdolny do identyfikacji wczesnych objawów pozytywnej reakcji, zdolny do zabezpieczenia i zareagowania w sytuacji reakcji zagrażającej życiu;
- b. w miejscu wyposażonym w sprzęt do resuscytacji.

Prowokacja powinna zostać przeprowadzona minimum 1 miesiąc po reakcji nadwrażliwości na lek z udziałem – gdy to możliwe – tego samego leku, który zainicjował reakcję. Lek podajemy tą drogą, jak wówczas, kiedy wystąpiła reakcja, choć preferowana jest droga doustna.

Ujemny wynik testu nie daje pewności tolerancji leku w przyszłości, a jedynie świadczy, że w chwili wykonywania badania nie występuje reakcja nadwrażliwości w odniesieniu do zastosowanej dawki.

Powszechnie uznaną formą diagnostyki za pomocą próby prowokacyjnej jest nadwrażliwość na ASA. Próbę prowokacji wykonuje się w formie doustnej, donosowej, dospojówkowej i wziewnej. Do próby doustnej kwalifikowani są pacjenci chorzy na astmę (z FEV1 70% wartości należnej), z podejrzeniem nadwrażliwości na ASA, inny lek z grupy NLPZ lub na pochodne pyrazolonu. Przeciwwskazaniem do wykonania powyższej diagnostyki jest źle kontrolowana astma [10]. Szczegóły postępowania w poszczególnych próbach przedstawia tabela 8.

TABELA 8 Próby prowokacyjne z kwasem acetylosalicylowym [10]

| rodzaj prowokacji | metodyka | ocena | wynik |
|-------------------|---|--|--|
| wziewna | dzień 1 – dwukrotnia podaż placebo co 2,5 godziny | pomiar FEV1 wyjściowo, następnie co 30 min po przyjęciu każdej dawki placebo | zmienność FEV1 > 15% – zaprzestanie wykonywania próby, FEV1 < 15% kontynuacja |
| | dzień 2 – podaż | pomiar FEV1 | zmniejszenie FEV1 o $\geq 20\%$ w porównaniu z |

| | | | |
|---------------------|--|--|---|
| | wzrastających dawek ASA (10, 17, 44, 117, 312 mg) w odstępach 2,5 godzinnych. Dawka kumulacyjna 500 mg ASA | przed podaniem pierwszej dawki i co 30 min | wartością wyjściową- niezależnie od innych objawów (ucisk w klatce piersiowej, świsty, wyciek wydzieliny z nosa, blokada nosa, zaczerwienienie spojówek, obrzęk powiek, zaczerwienienie skóry twarzy i klatki piersiowej) PD20 – dawka progowa (dawka ASA, która zmniejszyła FEV1 o 20%) |
| wziewna | podaż wzrastających dawek aspiryny lizynowej co 30-45 min (1 dzień) | objawy ograniczone zwykle do drzewa oskrzelowego | ponieważ nie wszyscy chorzy na astmę z nadwrażliwością na ASA reagują na aspirynę lizynową należy wykonać próbę drogą wziewną lub doustną |
| donosowa | badanie można wykonać ambulatoryjnie u chorych z objawami z górnych dróg oddechowych | rynometria akustyczna, rynomanometria, PNIF | przy ujemnym wyniku należy wykonać p. wziewną lub doustną z ASA |
| dospojówkowa | zakraplanie do worka spojówkowego jałowych, izotonicznych roztworów wodnych ASA o wzrastających stężeniach | ocena reakcji spojówki po 30 min | wystąpienie 2 z 3 objawów świadczy o dodatnim wyniku: • zaczerwienienie • świąd • łzawienie Istnieje duża zgodność dodatniego wyniku próby dospojówkowej z dodatnim wynikiem PTS u chorych z atopią z objawami ze strony dróg oddechowych |

6. Możliwości diagnostyki odczynów polekowych, w oparciu o badania serologiczne, są ograniczone. Obecnie, dostępne metody mają dość niską czułość, choć wysoką swoistość (90%) i pozwalają na diagnostykę alergii tylko na wybrane leki. Interpretacja ich wyników musi odnosić się do konkretnej sytuacji klinicznej i uwzględniać dane z wywiadu:

- **Oznaczenia swoistych IgE** (najczulszymi dostępnymi metodami jak ImmunoCAP lub Immulite), zaleca się w przypadku ciężkich odczynów polekowych. W razie dostępności oznaczeń in vitro zaleca się rozpoczynać diagnostykę właśnie od tej metody, a nie od wykonania testów skórnych. Diagnostyka w oparciu o sIgE jest możliwa w odniesieniu do penicyliny, leków blokujących łącze nerwowomięśniowe, insuliny, protaminy i lateksu.
- **Oznaczanie swoistych przeciwciał klasy IgG i IgM** zalecane jest u pacjentów, u których wystąpiła polekowa trombocytopenia, agranulocytoza, anemia hemolityczna, polekowe uszkodzenie wątroby i nerek oraz u chorych po przebytej reakcji III typu po podaniu szczepionki lub dekstranu. Badania te nie są szeroko stosowane. Dodatkowo, w reakcjach polekowych II i III typu można wykonać test Coombs'a, ocenę składowych dopełniacza, oznaczenie krążących kompleksów immunologicznych.

Do potwierdzenia anafilaksji służy ocena aktywacji komórek tucznych poprzez ocenę stężenia mediatorów preformowanych – histaminy lub tryptazy w okresie ostrego epizodu objawów.

Krew na histaminę, ze względu na jej krótki okres półtrwania, powinna być zabezpieczona w okresie 15 min – 1 godziny od wystąpienia objawów. Dłużej, do 24 godzin utrzymuje się w moczu jej pochodna N-metylohistamina. Tryptaza, a dokładnie jej dojrzała postać β -tryptaza stanowi drugi swoisty marker aktywacji mastocytów. Krew do oznaczeń należy zabezpieczyć w okresie 30 min – 2 godzin od początku objawów.

Ocena innych metabolitów komórek efektorowych, głównie pochodnych kwasu arachidonowego, w diagnostyce odczynów polekowych ma zastosowanie raczej w badaniach naukowych.

Testy komórkowe

Spośród testów komórkowych w diagnostyce odczynów polekowych perspektywnie największe znaczenie ma test aktywacji bazofilów (basophil activation test, BAT) z oceną ekspresji receptorów CD63, CD203c metodą cytometrii przepływowej [8]. Ograniczenie wynika z braku walidacji metodyki dla oznaczeń wielu leków. W reakcjach nie natychmiastowych pewne zastosowanie ma test transformacji blastycznej limfocytów.

Leczenie

Z alergią na leki łączy się także problematyka leczenia interwencyjnego, które przekracza ramy tego tekstu. Szczególnie szybka interwencja jest wymagana w anafilaksji, a wytyczne postępowania w tym przypadku są stale aktualizowane [11, 12, 13]. Postępowanie w reakcjach nie natychmiastowych nie jest szczególnie omówione w obecnych wytycznych alergii na leki, ale pozostaje tematem innych opracowań [14, 15, 16].

Wszystkie leki podejrzane o związek przyczynowo-skutkowy z reakcją polekową, zarówno natychmiastową jak i nie natychmiastową powinny zostać wycofane z leczenia chorego, a po przeprowadzeniu diagnostyki ustala się zindywidualizowane zasady prewencji.

Obejmują one:

- **pisemną informację nt. leku, który spowodował reakcję (do wiadomości wszystkich lekarzy prowadzących chorego w ramach innych specjalności, także w razie planowania zabiegu operacyjnego),**
- **określenie listy leków, które powinny być unikanie, oraz listy leków alternatywnych.**

Niekiedy, wskazanie bezpiecznego leku alternatywnego wymaga przeprowadzenia próby prowokacyjnej w warunkach szpitalnych, o ile lek alternatywny należy do tej samej grupy, co lek, który wywołał wcześniej objawy. W niektórych przypadkach reakcji niealergicznym można podejmować próbę prewencji poprzez podanie leku przeciwhistaminowego i glikokortykosteroidu przed koniecznym planowym zastosowaniem np. środków kontrastowych, wankomycyny, niektórych chemioterapeutyków. Tym nie mniej skuteczność takiego działania nie jest dobrze udokumentowana. Dodatkowo ta forma prewencji jest nieskuteczna w przypadku odczynów polekowych zależnych od IgE. Inną formą prewencji jest desensytyzacja, czyli próba wywołania nieimmunologicznej czasowej tolerancji danego leku, w sytuacji, gdy lek ten jest niezbędny w leczeniu chorego, a brak leku alternatywnego. Próby desensytyzacji są zalecane częściej w przypadku odczynów natychmiastowych. W przypadku odczynów nie natychmiastowych ich aplikacja jest ograniczona i wzbudza kontrowersje, choć niektórzy autorzy podejmują próby desensytyzacji w łagodnych odczynach nie natychmiastowych jak osutki i rumień trwały. Protokoły desensytyzacji opracowane są głównie na podstawie doświadczeń własnych autorów, stąd duża ich różnorodność. Uznany przez międzynarodowe wytyczne jest protokół desensytyzacji na aspirynę u wybranych chorych na astmę i AERD (aspirin-exacerbated respiratory disease) lub polipy nosa [17, 18, 19]. Zagadnienia te zostaną poruszone w odrębnym opracowaniu przygotowywanym do druku przez autorów niniejszego tekstu. □

Stosowane skróty: APC (Antigen Presenting Cell) – komórka prezentująca antygen; ASA (acetylosalicylic acid) – kwas acetylosalicylowy; ACEI (ACE inhibitors) – inhibitory konwertazy angiotensyny; AGEP (acute generalized exanthematosus pustulosis) – uogólniona ostra osutka krostkowa; DHRs (drug hypersensitivity reaction(s)) – reakcje nadwrażliwości na leki; DPT (drug provocation test) – test prowokacji lekiem; EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) – Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej; FcεRI (high-affinity IgE receptor) – receptor o wysokim powinowactwie do IgE; FDE (fixed drug eruption) – rumień trwały polekowy; DIES (drug induced enterocolitis syndrome) – zespół zapalenia jelit wywołany przez leki; DRESS (drug rush with eosinophilia and systemic symptoms) – reakcja na leki z eozynofilią i objawami systemowymi; DIHS (drug induced hypersensitivity syndrome) – zespół nadwrażliwości indukowany lekami; HHV-6 (Human herpes virus-6) – ludzki wirus opryszczki typu 6; HSS (hypersensitivity syndrome) -zespół nadwrażliwości, ICON (international CONsensus) – międzynarodowy konsensus; MHC (major histocompatibility complex) – główny kompleks zgodności tkankowej; MDH (multiple drug hypersensitivity) – mnoga nadreaktywność na leki; NMBA (neuromuscular-blocking agent) – leki blokujące płytkę nerwowo-mięśniową; NPV (negative predictive value) – wartość predykcyjna ujemna; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; JSK – jonowe środki kontrastowe; SJS (Stevens'- Johnson syndrome) – zespół Stevens'a i Johnsona; TEN (toxic epidermal necrolysis) – toksyczna nekroliza naskórka; TNF-α (tumor necrosis factor α) – czynnik martwicy nowotworów α .

© Wydawnictwo Alergologiczne ZDROWIE

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2014.09.28

Zaakceptowano do druku 2014.09.30

Wkład pracy:
według kolejności autorów.
Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)