

PRACA SPECJALNA/SPECIAL PAPER

Bezpieczeństwo przeprowadzania wybranych procedur alergologicznych w nadwrażliwości na leki. Stanowisko Sekcji Nadwrażliwości na Leki Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

Safety of performing selected allergological procedures in drug hypersensitivity. Position of the Drug Hypersensitivity Section of the Polish Society of Allergology

Grażyna Bochenek¹, Marta Chełmińska², Joanna Gluck³, Marita Nittner-Marszałska⁴,
Grzegorz Porębski⁵, Aleksandra Wardzyńska⁶

¹Klinika Pulmonologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. A. Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

²Klinika Alergologii, Katedra Pneumonologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

⁴Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny, Wrocław, Polska

⁵Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

⁶Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

STRESZCZENIE

U chorych z przebytymi polekowymi reakcjami nadwrażliwości przeprowadzane są procedury diagnostyczne i terapeutyczne, które wiążą się z kontrolowaną ekspozycją na czynnik przyczynowy, a przez to z ryzykiem wywołania objawów nadwrażliwości. W dokumencie przedstawiono wymagania niezbędne do zapewnienia bezpieczeństwa tych procedur. Opisano punktowe testy skórne, testy śródskórne i płatkowe, prowokacje lekami, w tym kwasem acetylosalicylowym oraz desensytyzację lekami. W ocenie poszczególnych procedur wyróżniono pacjentów wysokiego i zwykłego ryzyka, uwzględniono wskazania i przeciwwskazania oraz sytuacje szczególne, takie jak ciąża, mastocytoza, stosowanie β -blokerów i ACEI. Zalecenia sformułowano w odniesieniu do wyposażenia i miejsca wykonywania danej procedury, czasu obserwacji chorego po jej zakończeniu, jak również kwalifikacji personelu.

SŁOWA KLUCZOWE

alergia na leki, bezpieczeństwo, desensytyzacja, diagnostyka, polekowe reakcje nadwrażliwości, prowokacje lekami, testy skórne.

ABSTRACT

Diagnostic and therapeutic procedures performed in patients with a history of drug hypersensitivity reactions involve controlled exposure to the causative factor and therefore carry the risk of inducing hypersensitivity symptoms. This document presents the necessary requirements to ensure the safety of these procedures. It describes skin prick tests, intradermal and patch tests, drug provocations, including provocations with acetylsalicylic acid, and drug desensitization. The evaluation of individual procedures distinguishes patients at high and ordinary risk, takes into account indications and contraindications and specific situations such as pregnancy, mastocytosis, the use of β -blockers and ACEIs. Recommendations refer to the equipment and place of performing a given procedure, the time of observation after its completion and the qualifications of the medical staff.

KEY WORDS

drug allergy, safety, desensitization, diagnosis, drug hypersensitivity reactions, drug provocation tests, skin tests.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. Grażyna Bochenek, Klinika Pulmonologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. A. Szczeklika,
Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków, Polska, e-mail: grazyna.bochenek@uj.edu.pl

SŁOWNICZEK TERMINÓW I SKRÓTÓW

ACEI (*angiotensin-converting enzyme*) – inhibitor konwertazy angiotensyny
AGEP (*acute generalised exanthematous pustulosis*) – ostra uogólniona krostkowica
AOS – ambulatoryjna opieka specjalistyczna
ASA (*acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy
DIHS/DRESS (*drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS) or drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) – reakcja nadwrażliwości na leki z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi
DPT (*drug provocation test*) – prowokacja lekiem
GBFDE (*generalized bullous fixed drug eruption*) – uogólniona pęcherzowa postać rumienia trwałego
JSK – jodowe środki kontrastowe
L-ASA (*lysine aspirin*) – aspiryna lizynowa
LZM – lek znieczulenia miejscowego
NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne
N-ERD (*NSAIDs-exacerbated respiratory disease*) – choroba dróg oddechowych zaostrzana przez NLPZ
NECD (*NSAIDs-exacerbated cutaneous disease*) – choroba skóry zaostrzana przez NLPZ
NIUA (*NSAIDs-induced urticaria/angioedema*) – pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy wywołany przez NLPZ
SDRIFE (*symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*) – symetryczna wyprzeniowa i zgięciowa osutka wywołana lekami
SCARs (*severe cutaneous adverse reactions*) – ciężkie skórne zespoły nadwrażliwości na leki
SNIUA (*single NSAIDs-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis*) – pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy albo anafilaksja wywołane przez pojedynczy NLPZ
SJS (*Stevens-Johnson syndrome*) – zespół Stevensa-Johnsona
TEN (*toxic epidermal necrolysis*) – toksyczna nekroliza naskórka

WPROWADZENIE

Polekowe reakcje nadwrażliwości występują u ponad 7% populacji ogólnej i stanowią ważny problem zdrowotny. Odpowiadają one za 15% wszystkich niepożądanych reakcji na leki. U pacjentów dotkniętych tym problemem często zachodzi konieczność stosowania mniej efektywnych i/lub droższych metod terapeutycznych do czasu przeprowadzenia odpowiedniej diagnostyki. Procedury wykonywane w jej ramach powinny odbywać się w określonych przedziałach czasowych i w warunkach zapewniających pacjentom pełne bezpieczeństwo.

Diagnostyka alergologiczna często wymaga ekspozycji na testowane substancje, w tym leki. Dotyczy to zarówno testów skórnych, jak i prowokacji doustnych, donosowych, i dooskrzelowych. Procedury te obciążone są różnym ryzykiem związanym z potencjalnymi zdarzeniami niepożądanymi, a wśród nich z odtworzeniem alergicznych objawów wcześniejszej reakcji polekowej. Dane dotyczące stratyfikacji tego ryzyka, szczególnie warunków bezpieczeństwa przeprowadzania procedur diagnostycznych w nadwrażliwości na leki, są bardzo ograniczone. Jednym z nielicznych dokumentów poświęconych temu zagadnieniu jest stanowisko Światowej Organizacji Alergii (WAO) z 2016 roku.

Celem niniejszego dokumentu jest przedstawienie stanowiska Sekcji Nadwrażliwości na Leki Polskiego Towarzystwa Alergologicznego na temat warunków i miejsca bezpiecznego przeprowadzania procedur stosowanych w diagnostyce nadwrażliwości na leki i desensytyzacji, z uwzględnieniem lokalnych uwarunkowań i bieżących potrzeb, takich jak usprawnienie przeprowadzania koniecznych procedur oraz deetykietyzacja chorych. Dla uzyskania jednoznaczności tekstu przyjęte w dokumencie nazwy miejsc wykonywania procedur mają charakter opisowy i nie korespondują z nomenklaturą stosowaną w rozporządzeniach i zarządzeniach Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wyszczególniono następujące lokalizacje:

- 1) poradnia alergologiczna (wyposażona w leki i sprzęt do leczenia stanów nagłych),
- 2) poradnia alergologiczna dodatkowo dysponująca możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego,
- 3) oddział alergologiczny,
- 4) oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.

TESTY SKÓRNE

Testy skórne są podstawową procedurą diagnostyczną w alergologii i najbardziej czułym narzędziem w diagnostyce nadwrażliwości na leki, zarówno typu natychmiastowego, jak i nienatychmiastowego.

Testy skórne są pomocne w ocenie, czy badany lek lub preparat diagnostyczny jest odpowiedzialny za objawy nadwrażliwości podawane w wywiadzie oraz w wytypowaniu bezpiecznego leku lub preparatu.

Testy skórne mogą być wykonywane z lekiem, metabolitem leku, środkiem diagnostycznym (np. jodowym środkiem kontrastowym), środkiem dezynfekcyjnym, barwnikami, preparatami krwiopochodnymi i produktami krwiozastępczymi lub z innymi czynnikami albo substancjami używanymi w procesie diagnostyczno-leczniczym.

W diagnostyce reakcji natychmiastowych, których typowe objawy występują w okresie do 6 godzin od zażycia leku, zastosowanie mają testy punktowe (*skin prick test*) i testy śródskórne (*intra dermal test*).

Objawy reakcji nienatychmiastowych mogą wystąpić już po 1 godzinie od zażycia pierwszej dawki leku, najczęściej jednak po kilkunastu godzinach, a nawet po kilkunastu dniach. W diagnostyce tych reakcji zastosowanie mają testy śródskórne odczytywane po 15 minutach, a także po 24–48 godzinach oraz testy płatkowe. Wartość diagnostyczna testów punktowych w reakcjach nienatychmiastowych jest nieznaną, co w praktyce ogranicza ich stosowanie.

Wykonanie testów skórnych w alergii na leki lub preparaty diagnostyczne jest prostą, choć czasochłonną, procedurą wymagającą przestrzegania zasad określonych w aktualnych wytycznych, co zapewnia ich powtarzalność, optymalną czułość i swoistość.

PUNKTOWE TESTY SKÓRNE

Przy ocenie ryzyka wykonania testów punktowych konieczne jest uwzględnienie ogólnego stanu pacjenta oraz ciężkości przebytej reakcji nadwrażliwości na lek lub preparat diagnostyczny.

Pacjent wysokiego ryzyka: Pacjent, u którego wystąpiły ciężkie objawy sugerujące reakcję nadwrażliwości typu natychmiastowego na lek lub preparat diagnostyczny, niezależnie od liczby zajętych narządów albo układów.

Pacjent zwykłego ryzyka: Pacjent, u którego wystąpiły łagodne lub umiarkowane objawy ze strony jednego narządu lub układu sugerujące reakcję nadwrażliwości typu natychmiastowego na lek albo preparat diagnostyczny.

Wskazania:

1. Potwierdzenie udziału leku lub preparatu diagnostycznego w przebytej reakcji nadwrażliwości na lek lub preparat diagnostyczny, który jest niezbędny w leczeniu.
2. Etap diagnostyki służący wytypowaniu bezpiecznego leku lub preparatu diagnostycznego, który może zastąpić preparat będący przyczyną reakcji nadwrażliwości.

Przeciwwskazania bezwzględne: Ciężka reakcja nadwrażliwości definiowana jako GBFDE (*generalized bullous fixed drug eruption*, uogólniona pęcherzowa postać rumienia trwałego).

Przeciwwskazania względne: Mają charakter czasowy i/lub wymagają indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści.

1. Niestabilny stan chorego (np. niekontrolowana astma).
2. Aktywny stan zapalny.
3. Zmiany chorobowe skóry uniemożliwiające wykonanie i interpretację testu.
4. Leczenie β -blokerami.
5. Cięża.
6. Aktualne stosowanie leków uniemożliwiających interpretację testu (leki przeciwhistaminowe, leki stabilizujące mastocyty, glikokortykosteroidy systemowe, glikokortykosteroidy miejscowe, leki immunosupresyjne stosowane miejscowo w obrębie skóry przedramion, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, prometażyna, omalizumab).

7. Przebyte ciężkie reakcje nadwrażliwości typu nienatychmiastowego z uwagi na ograniczoną lub niepotwierdzoną wartość diagnostyczną.

Czas wykonania: Optymalnie 4–6 tygodni po całkowitym wycofaniu się objawów nadwrażliwości, które wystąpiły po podaniu leku lub preparatu diagnostycznego będącego powodem podjęcia diagnostyki, lecz nie później niż 6–12 miesięcy od czasu wystąpienia objawów.

Miejsce wykonywania procedury (tab. 1):

Pacjent wysokiego ryzyka:

1. Poradnia alergologiczna dysponująca możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezyjologicznego.
2. Oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezyjologicznego.

Pacjent zwykłego ryzyka:

1. Poradnia alergologiczna – wyłącznie w przypadku leków znieczulenia miejscowego.

TABELA 1. Podsumowanie zaleceń dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzania wybranych procedur alergologicznych w diagnostyce nadwrażliwości na leki

Procedura	Dopuszczalne miejsce wykonywania procedury	Sugerowany czas obserwacji
punktowe testy skórne i testy śródskórne	pacjent wysokiego ryzyka poradnia alergologiczna dysponująca możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezyjologicznego oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezyjologicznego	30 min
	pacjent zwykłego ryzyka poradnia alergologiczna – wyłącznie w przypadku leków znieczulenia miejscowego poradnia alergologiczna dysponująca możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezyjologicznego oddział alergologiczny oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezyjologicznego	
testy płatkowe	poradnia alergologiczna poradnia alergologiczna dysponująca możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezyjologicznego oddział alergologiczny oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezyjologicznego	optymalnie odczyty do 7 dni
prowokacje lekami	pacjent wysokiego ryzyka oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezyjologicznego	w przypadku prowokacji lekiem podejrzanym o wywołanie reakcji – 24 godziny po osiągnięciu dawki docelowej
	pacjent zwykłego ryzyka poradnia alergologiczna dysponująca możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezyjologicznego oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezyjologicznego	
testy tolerancji	poradnia alergologiczna poradnia alergologiczna dysponująca możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezyjologicznego oddział alergologiczny oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezyjologicznego	czas obserwacji do 2 godzin

TABELA 1. Cd.

Procedura	Dopuszczalne miejsce wykonywania procedury	Sugerowany czas obserwacji
testy prowokacji doustnej kwasem acetylosalicylowym	oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego	hospitalizacja do 24 godzin; przed opuszczeniem oddziału konieczne wykonanie spirometrii
testy prowokacji dooskrzelowej kwasem acetylosalicylowym	poradnia alergologiczna dysponująca możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego	przynajmniej 1 godzina po zakończeniu testu; przed opuszczeniem oddziału lub gabinetu konieczne wykonanie spirometrii; wskazane również zalecenie pacjentowi wykonywania pomiarów PEF co 2–3 godziny do następnego dnia
testy prowokacji donosowej kwasem acetylosalicylowym	poradnia alergologiczna dysponująca możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego oddział alergologiczny oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego	30 minut od zakończenia testu
desensytyzacja lekami	pacjent wysokiego ryzyka <i>pierwsza desensytyzacja</i> oddział intensywnej terapii w obecności nadzorującego alergologa <i>kolejna desensytyzacja:</i> oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego	co najmniej 2 godziny po podaniu pierwszej dawki podtrzymującej leku, którym pacjent był desensytyzowany
	pacjent zwykłego ryzyka oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego	
	desensytyzacja kobiety w ciąży – konieczny jest stały nadzór ginekologiczno-położniczy; w przypadku ciąży wczesnej możliwe jest przeprowadzenie desensytyzacji na oddziale alergologicznym z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego; w przypadku desensytyzacji kobiety w ciąży w terminie dopuszczającym rozwiązanie ciąży drogą cesarskiego cięcia – optymalnie na oddziale patologii ciąży z bezpośrednim dostępem do bloku operacyjnego i możliwością wykonania cesarskiego cięcia, z zabezpieczeniem anestezjologicznym w obecności alergologa	
desensytyzacja kwasem acetylosalicylowym	pacjent wysokiego i zwykłego ryzyka oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego oddziały specjalistyczne, np. laryngologiczny, kardiologiczny, z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego przy udziale alergologa	optymalnie 24 godziny od podania pełnej dawki
	desensytyzacja kobiety w ciąży – konieczny jest stały nadzór ginekologiczno-położniczy; w przypadku ciąży wczesnej możliwe jest przeprowadzenie desensytyzacji na oddziale alergologicznym z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego; w przypadku desensytyzacji kobiety w ciąży w terminie dopuszczającym rozwiązanie ciąży drogą cesarskiego cięcia – optymalnie na oddziale patologii ciąży z bezpośrednim dostępem do bloku operacyjnego i możliwością wykonania cesarskiego cięcia, z zabezpieczeniem anestezjologicznym w obecności alergologa	

2. Poradnia alergologiczna dysponująca możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.
3. Oddział alergologiczny.
4. Oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.

Personel: Lekarz alergolog z doświadczeniem w przeprowadzaniu tego typu procedur opracowuje schemat wykonania testu, ustala zakres stężeń, nadzoruje prowadzenie testów i interpretuje ich wynik. Pielęgniarka wykonuje test i dokumentuje jego wynik.

Konieczne wyposażenie:

1. Zestaw do monitorowania czynności życiowych.
2. Leki stosowane w leczeniu reakcji alergicznej i anafilaktycznej.
3. Leki stosowane w reanimacji.
4. Wyposażenie resuscytacyjne.

Konieczność podpisania zgody: Procedura wymaga pisemnej, świadomej zgody pacjenta.

Preparaty: Każdy roztwór leku lub preparatu diagnostycznego.

Czas obserwacji od zakończenia testu (tab. 1): 30 minut.

Uwagi:

1. W przypadku przeprowadzania testów z chemioterapeutykami konieczne jest wykonanie całej procedury przez osobę mającą uprawnienia do wykonywania testów z chemioterapeutykami i w warunkach umożliwiających przygotowanie roztworu tych leków.
2. W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka konieczne jest zabezpieczenie pacjenta w czasie procedury w dożylne wkłucie obwodowe.

TESTY ŚRÓDSKÓRNE

Przy ocenie ryzyka wykonania testów śródskórnych konieczne jest uwzględnienie stanu ogólnego pacjenta oraz ciężkości reakcji nadwrażliwości na lek lub preparat diagnostyczny.

Pacjent wysokiego ryzyka: Pacjent, u którego wystąpiły ciężkie objawy sugerujące reakcję nadwrażliwości typu natychmiastowego na lek lub preparat diagnostyczny, niezależnie od liczby zajętych narządów albo układów.

Pacjent zwykłego ryzyka: Pacjent, u którego wystąpiły łagodne lub umiarkowane objawy ze strony jednego narządu lub układu sugerujące reakcję nadwrażliwości typu natychmiastowego na lek albo preparat diagnostyczny.

Wskazania:

1. Potwierdzenie udziału leku lub preparatu diagnostycznego w przebytej reakcji nadwrażliwości na lek lub preparat diagnostyczny, który jest niezbędny w leczeniu.
2. Etap diagnostyki służący wytypowaniu bezpiecznego leku lub preparatu diagnostycznego, który może zastąpić preparat będący przyczyną reakcji nadwrażliwości.

Przeciwwskazania bezwzględne:

1. Nadwrażliwość na leki lub preparaty diagnostyczne z objawami zespołu GBFDE.
2. Nadwrażliwość na leki lub preparaty diagnostyczne z objawami ciężkich zespołów nadwrażliwości typu SJS/TEN (dopuszczalne jest wyjątkowo wykonanie testów śródskórnych w SJS/TEN, jeśli poprzedzające testy płatkowe są ujemne, a test śródskórny jest wykonywany z lekiem najmniej prawdopodobnym jako przyczyna reakcji nadwrażliwości, stanowisko to jednak jest przedmiotem kontrowersji).
3. Zespoły autoimmunologiczne indukowane lekami.

Przeciwwskazania względne: Mają charakter czasowy i/lub wymagają indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści.

1. Nadwrażliwość na leki lub preparaty diagnostyczne z objawami ciężkich zespołów nadwrażliwości typu AGEF, DIHS/DRESS (dopuszczalne jest wykonanie testów śródskórnych w DIHS/DRESS lub AGEF, jeśli poprzedzające testy płatkowe są ujemne, a test śródskórny jest wykonywany z lekiem najmniej prawdopodobnym jako przyczyna reakcji nadwrażliwości).
2. Niestabilny stan chorego (np. niekontrolowana astma).
3. Aktywny stan zapalny.
4. Zmiany chorobowe skóry uniemożliwiające wykonanie i interpretację testu.
5. Leczenie β -blokerami.
6. Cięża.
7. Aktualne stosowanie leków uniemożliwiających interpretację testu (leki przeciwhistaminowe, leki stabilizujące mastocyty, glikokortykosteroidy systemowe, glikokortykosteroidy miejscowe, leki immunosupresyjne stosowane miejscowo w obrębie skóry przedramion, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, prometazyna, omalizumab).

Czas wykonania: Optymalnie 4–6 tygodni po całkowitym wycofaniu się objawów nadwrażliwości, które wystąpiły po podaniu leku lub preparatu diagnostycznego będącego powodem podjęcia diagnostyki, lecz nie później niż 6–12 miesięcy od czasu wystąpienia objawów.

Miejsce wykonywania procedury (tab. 1).

Pacjent wysokiego ryzyka:

1. Poradnia alergologiczna dysponująca możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.
2. Oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.

Pacjent zwykłego ryzyka:

1. Poradnia alergologiczna – wyłącznie w przypadku leków znieczulenia miejscowego.
2. Poradnia alergologiczna dysponująca możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.
3. Oddział alergologiczny.
4. Oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.

Personel: Lekarz alergolog z doświadczeniem w przeprowadzaniu tego typu procedur opracowuje schemat wykonania testu, ustala zakres stężeń, nadzoruje prowadzenie testów i interpretuje ich wynik. Pielęgniarka przeszkolona w zakresie przygotowywania rozcieńczeń leku lub preparatu diagnostycznego wykonuje test i dokumentuje jego wynik.

Konieczne wyposażenie:

1. Zestaw do monitorowania czynności życiowych.
2. Leki stosowane w leczeniu reakcji alergicznej i anafilaktycznej.
3. Leki stosowane w reanimacji.
4. Wyposażenie resuscytacyjne.

Konieczność podpisania zgody: Procedura wymaga pisemnej, świadomej zgody pacjenta.

Preparaty: Sterylny roztwór leku lub preparatu diagnostycznego w niedrażniącym stężeniu.

Czas obserwacji od zakończenia testu (tab. 1): 30 minut.

Uwagi:

1. W przypadku przeprowadzania testów z chemioterapeutykami konieczne jest wykonanie całej procedury przez osobę mającą uprawnienia do wykonywania testów z chemioterapeutykami i w warunkach umożliwiających przygotowanie roztworu tych leków.
2. W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka konieczne jest zabezpieczenie pacjenta w czasie procedury w dożylnie wkłucie obwodowe.
3. W aktualnych wytycznych ciężkie objawy nadwrażliwości typu nienatychmiastowego klasyfikowane jako zespoły SCARs (SJS/TEN, DRESS, AGEP) są bezwzględnym przeciwwskazaniem do testów śródskórnych z lekiem, który jest odpowiedzialny lub podejrzany o wywołanie reakcji nadwrażliwości. Niektórzy eksperci dopuszczają wyjątkowo wykonanie testów śródskórnych w powyższych zespołach, jeśli poprzedzające testy płatkowe są ujemne, a test śródskórny jest wykonywany z lekiem najmniej prawdopodobnym jako przyczyna reakcji nadwrażliwości.

TESTY PŁATKOWE

Przy ocenie ryzyka wykonania testów płatkowych konieczne jest uwzględnienie stanu ogólnego chorego i ciężkości przebytej reakcji nadwrażliwości.

Pacjent wysokiego ryzyka: Pacjent z wywiadem ciężkiej reakcji skórnej (SCARs).

Pacjent zwykłego ryzyka: Pacjent z wywiadem reakcji nadwrażliwości na leki w postaci wyprysku kontaktowego, rumienia trwałego, wysypki plamisto-grudkowej oraz symetrycznej, wyprzeniowej i zgięciowej osutki wywołanej lekiem (*symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema* – SDRIFE).

Wskazania: Podejrzenie nadwrażliwości na leki typu nienatychmiastowego z objawami skórnymi i/lub śluzówkowymi.

Przeciwwskazania bezwzględne: Brak.

Przeciwwskazania względne: Mają charakter czasowy i/lub wymagają indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści.

1. Ciężkie lub uogólnione aktywne zapalenie skóry, zapalenie skóry górnej części pleców lub w innych miejscach wybranych do nałożenia testów.
2. Leczenie skóry górnej części pleców lub innych miejsc wybranych do nałożenia testów miejscowymi GKS w ciągu ostatnich 7 dni.
3. Ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne.
4. Niedawna ekspozycja skóry górnej części pleców lub innych miejsc wybranych do nałożenia testów na promieniowanie ultrafioletowe (UV).

Czas wykonania: Testy płatkowe powinno się wykonywać optymalnie po 3 miesiącach od ustąpienia objawów nadwrażliwości na leki (3 tygodnie – 6 miesięcy). W przypadku DRESS zaleca się wykonywanie testów przynajmniej 6 miesięcy po ustąpieniu reakcji.

Miejsce wykonywania procedury (tab. 1):

1. Poradnia alergologiczna.
2. Poradnia alergologiczna dysponująca możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.
3. Oddział alergologiczny.
4. Oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.

Personel: Lekarz alergolog z doświadczeniem w diagnozowaniu reakcji nadwrażliwości na leki oraz przeprowadzaniu oraz odczytywaniu testów płatkowych nadzoruje nakładanie testów i ocenia wyniki. Pielęgniarka doświadczona w przeprowadzaniu testów płatkowych przygotowuje oraz nakłada testy.

Konieczne wyposażenie: Brak specjalnych wymagań co do wyposażenia gabinetu.

Konieczność podpisania zgody: Procedura wymaga pisemnej, świadomej zgody pacjenta.

Preparaty: Komercyjne preparaty zawierające substancje do testów płatkowych są dostępne dla niewielu leków. W przypadku ich braku preparaty można przygotować na miejscu bądź w aptece szpitalnej. Stężenie leku oraz podłoże należy dobrać, kierując się istniejącymi wytycznymi, z uwzględnieniem istniejących pomiędzy nimi rozbieżności. W przypadku braku konkretnych zaleceń uważa się, że przy testowaniu substancji czynnych należy stosować rozcieńczenie 10%, a leków gotowych oraz substancji pomocniczych – rozcieńczenie 30%. Zaleca się korzystanie z komercyjnie dostępnych komór testowych. Preparaty płynne powinno się testować przy użyciu specjalnie przystosowanych komór lub krążków z bibuły filtracyjnej. Testy płatkowe z lekami wykonuje oraz ocenia

się według tych samych zasad jak testy płatkowe z innymi substancjami.

Czas obserwacji od zakończenia testu (tab. 1): Kometry testowe powinny być zdjęte po 48 godzinach, a następnie należy dokonać pierwszego odczytu. Kolejne odczyty powinny optymalnie odbywać się po 72, 96 oraz po 168 godzinach (7 dniach).

Uwagi:

1. Należy wziąć pod uwagę, że jest to metoda niewystandaryzowana w przypadku większości leków, a czułość i swoistość uzyskanych wyników jest zależna nie tylko od pierwotnej postaci reakcji nadwrażliwości, lecz także od rodzaju leku, który ją wywołał.
2. Od 2021 roku jeden z wiodących producentów alergenów do testów płatkowych wycofał leki (siarczan neomycyny, siarczan gentamycyny, mieszanka kain, budezonid, piwalan tiksokortolu) z zestawu obejmującego Polską Serię Podstawową. Braki te powinno się uzupełniać substancjami testowymi przygotowanymi na miejscu bądź w aptece szpitalnej. Dostępne są także preparaty pochodzące z innych firm.
3. Istnieją dane dotyczące wykorzystania testów płatkowych w diagnostyce nadwrażliwości na leki w postaci SCARs. Jednak częstość występowania wyników dodatnich zależy od postaci reakcji, a także leku, który ją wywołał. Decyzja o podjęciu tego typu diagnostyki powinna być poprzedzona dokładną oceną stosunku ryzyka do korzyści.

PROWOKACJE LEKAMI

Prowokacje lekami (*drug provocation tests* – DPTs) stanowią złoty standard diagnostyczny w przypadku reakcji nadwrażliwości na leki. Stosowane są jako ostatni etap diagnostyki nadwrażliwości typu natychmiastowego i nienatychmiastowego, kiedy inne, bardziej bezpieczne procedury diagnostyczne nie są dostępne lub wskazane albo nie pozwalają na ustalenie rozpoznania. Ograniczeniem ich zastosowania jest ryzyko wystąpienia ciężkiej reakcji w trakcie ich przeprowadzania. Najczęściej wykonuje się prowokacje doustne, w wybranych przypadkach możliwe są prowokacje dożylnie, podskórne, domięśniowe, dospójówkowe, donosowe i wziewne. Prowokacje doustne są stosowane najczęściej ze względu na wolniejsze wchłanianie leku. Prowokacje rozpoczyna się od podawania małych dawek leku, a następnie zwiększa się je aż do osiągnięcia określonej dawki, zwykle terapeutycznej. Badanie należy przerwać w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych. Badanie może być poprzedzone lub uzupełnione próbą z placebo.

Przy ocenie ryzyka wykonania prowokacji konieczne jest uwzględnienie stanu ogólnego chorego i nasilenia chorób współtowarzyszących.

Testy prowokacji należy odróżnić od **testów tolerancji**, przeprowadzanych z lekami lub preparatami diagnostycznymi niewykazującymi reakcji krzyżowych z potencjalnym czynnikiem sprawczym. Wskazaniem do ich wykonania jest potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania leku lub preparatu diagnostycznego, który może zastąpić lek albo preparat będący przyczyną reakcji nadwrażliwości. Ze względu na znacznie mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań w porównaniu z testami prowokacji dopuszcza się ich wykonywanie w poradni alergologicznej.

Pacjent wysokiego ryzyka: Pacjent, u którego wystąpiły ciężkie objawy sugerujące reakcję nadwrażliwości typu natychmiastowego, niezależnie od liczby zajętych narządów lub układów, albo z wywiadem ciężkiej reakcji skórnej typu nienatychmiastowego (SCARs) na lek bądź preparat diagnostyczny.

Pacjent zwykłego ryzyka: Pacjent, u którego wystąpiły łagodne lub umiarkowane objawy ze strony jednego narządu lub układu sugerujące reakcję nadwrażliwości typu natychmiastowego, albo z wywiadem reakcji nadwrażliwości typu nienatychmiastowego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu na lek bądź preparat diagnostyczny.

Wskazania:

1. Potwierdzenie udziału leku w przebytej reakcji nadwrażliwości.
2. Ocena występowania reakcji krzyżowych.

Przeciwwskazania bezwzględne: Dotyczą wystąpienia następujących stanów lub objawów po zastosowaniu danego leku:

1. Ciężka reakcja anafilaktyczna zagrażająca życiu.
2. Nadwrażliwość typu II (np. cytopenie polekowe).
3. Nadwrażliwość typu III (np. reakcja typu choroby posurowiczej, zapalenie naczyń).
4. Nadwrażliwość typu IV (np. SCARs, reakcje nadwrażliwości z objawami narządowymi).
5. Zespoły autoimmunologiczne indukowane lekami.
6. Ciąża (z wyjątkiem sytuacji, kiedy stosowanie leku jest niezbędne podczas ciąży lub porodu).

Przeciwwskazania względne: Mają charakter czasowy i/lub wymagają indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści.

1. Karmienie piersią (dotyczy leków przenikających do mleka matki).
2. Niekontrolowane choroby o ciężkim przebiegu, np. astma, choroby nerek, wątroby, układu krążenia, skazy krwotoczne, czynna choroba wrzodowa.
3. Aktywna infekcja, zwłaszcza wirusowa.
4. Leczenie β -blokerem.
5. Brak współpracy z pacjentem.
6. Brak świadomej zgody pacjenta na przeprowadzenie badania.

Czas obserwacji: W przypadku prowokacji lekiem podejrzanym o wywołanie reakcji – 24 godziny po osiągnięciu dawki docelowej.

Miejsce wykonywania procedury (tab. 1):

Pacjent wysokiego ryzyka:

1. Oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.

Pacjent zwykłego ryzyka:

1. Poradnia alergologiczna dysponująca możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.
2. Oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.

Personel: Lekarz alergolog z doświadczeniem w prowadzeniu prowokacji lekami nadzoruje wykonanie procedury według ustalonego schematu. Pielęgniarka doświadczona w przeprowadzaniu tego typu procedur podaje choremu kolejne dawki leku i monitoruje pacjenta.

Konieczne wyposażenie:

1. Spirometr i/lub pikfłometr.
2. Zestaw do monitorowania czynności życiowych.
3. Leki do stosowania w razie wystąpienia objawów: krótko działający β_2 -mimetyk do inhalacji lub nebulizacji, kortykosteroid, adrenalina oraz leki stosowane w reanimacji.
4. Dostęp do tlenoterapii.
5. Wyposażenie resuscytacyjne.

Konieczność podpisania zgody: Procedura wymaga pisemnej, świadomej zgody pacjenta.

Preparaty: Preparaty przygotowywane przez aptekę szpitalną lub leki gotowe w dawkach podzielonych podawane w dawkach wzrastających. Droga podania zależy od przyjętego protokołu prowokacji.

Czas obserwacji od zakończenia testu (tab. 1): W przypadku prowokacji lekiem podejrzanym o wywołanie reakcji – 24 godziny po osiągnięciu dawki docelowej, natomiast w przypadku testu tolerancji można skrócić czas obserwacji do 2 godzin.

Uwagi:

1. Konieczne zabezpieczenie pacjenta w czasie procedury w dożylnie wkłucie obwodowe.
2. Przed każdą narastającą dawką niezbędny pomiar częstości akcji serca i ciśnienia krwi, a u chorych na astmę dodatkowo wykonanie spirometrii lub PEF.

TESTY PROWOKACJI DOUSTNEJ KWASEM ACETYLOSALICYLOWYM (ACETYLSALICYLIC ACID – ASA)

Pacjent wysokiego ryzyka: Ciężkie nasilenie reakcji nadwrażliwości po zażyciu ASA lub innego niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ) definiowane jest jako objawy ze strony co najmniej dwóch narządów, którym

towarzyszy obniżenie wartości ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg i/lub omdlenie) i/lub obniżenie saturacji (< 92%).

Pacjent zwykłego ryzyka: Reakcja po zażyciu ASA lub innego NLPZ w wywiadzie bez objawów anafilaksji lub ciężkiej obturacji oskrzeli z objawami niewydolności oddechowej.

Wskazania:

1. Podejrzenie nadwrażliwości na ASA i inne NLPZ u chorych zgłaszających w wywiadzie objawy ze strony dolnych i/lub górnych dróg oddechowych po zażyciu ASA i innych NLPZ budzące podejrzenie choroby dróg oddechowych zaostrzanej przez NLPZ (N-ERD).
2. Podejrzenie pokrzywki spowodowanej nadwrażliwością na ASA i/lub inne NLPZ.
3. Wykluczenie krzyżowego mechanizmu reakcji u pacjentów z podejrzeniem nadwrażliwości na pojedyncze leki z grupy NLPZ.
4. Weryfikacja rozpoznania u osób z ujemnym wynikiem testów prowokacji dooskrzelowej lub donosowej ASA.
5. Ustalenie dawki progowej ASA przed rozpoczęciem doustnej desensytyzacji ASA.

Przeciwwskazania bezwzględne:

1. Reakcja anafilaktyczna po zażyciu ASA.
2. Ciężkie, uogólnione reakcje skórne i/lub narządowe po zażyciu ASA.
3. Cięża (prowokacja może być przeprowadzona wyłącznie w sytuacji konieczności stosowania ASA w przebiegu ciąży).

Przeciwwskazania względne: Mają charakter czasowy i/lub wymagają indywidualnej oceny ryzyka lub korzyści.

1. Choroby przewlekłe w fazie dekomensacji (np. astma, choroby nerek, wątroby, układu krążenia, czynna choroba wrzodowa).
2. Zakażenie układu oddechowego w ciągu ostatnich 4 tygodni przed testem.
3. Obecność aktywnych objawów u chorych z przewlekłą pokrzywką.
4. FEV1 < 70% w.n.
5. Niemożność utrzymania kontroli astmy po odstawieniu leków wymaganych do przeprowadzenia prowokacji.
6. Przeciwwskazania do wykonania spirometrii.
7. Leczenie β -blokerem.
8. Brak współpracy z pacjentem.
9. Brak świadomej zgody pacjenta na przeprowadzenie badania.

Czas wykonania: Nie wcześniej niż 4–6 tygodni od ustąpienia objawów nadwrażliwości, które wystąpiły po podaniu leku.

Miejsce wykonywania procedury (tab. 1): Oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.

Personel: Lekarz alergolog z doświadczeniem w przeprowadzaniu testów prowokacji lekami nadzoruje wykonanie testu według ustalonego schematu. Pielęgniarka doświadczona w przeprowadzaniu testów prowokacji lekami podaje lek, monitoruje pacjenta, wykonuje spirometrię.

Konieczne wyposażenie:

1. Spirometr.
2. Zestaw do monitorowania czynności życiowych.
3. Leki do stosowania w razie wystąpienia objawów: krótko działający β 2-mimetyk do inhalacji lub nebulizacji, kortykosteroid *i.v.*, adrenalina.
4. Dostęp do tlenoterapii.
5. Wyposażenie resuscytacyjne.
6. Leki stosowane w reanimacji.

Konieczność podpisania zgody: Procedura wymaga pisemnej, świadomej zgody pacjenta.

Preparaty:

1. Kwas acetylosalicylowy (aspiryna, *acetylsalicylic acid* – ASA) w formie sproszkowanej lub rozpuszczalnej w odmierzonych dawkach.
2. Placebo.

Czas obserwacji od zakończenia testu (tab. 1): Hospitalizacja do 24 godzin. Przed opuszczeniem oddziału konieczne wykonanie spirometrii.

Uwagi:

1. Test obarczony jest ryzykiem wystąpienia ciężkiej obturacji oskrzeli lub objawów systemowych, dlatego pacjent powinien mieć założone dożylnie wkłucie obwodowe.
2. Należy zwrócić uwagę na jednoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ krzepnięcia.

TESTY PROWOKACJI DOOSKRZELOWEJ KWASEM ACETYLOSALICYLOWYM (ASA)

Testy wykonuje się z krystaliczną, rozpuszczalną postacią ASA, czyli aspiryną lizynową (L-ASA; *lysine aspirin*).

Pacjent wysokiego ryzyka: Ciężkie nasilenie reakcji nadwrażliwości po zażyciu ASA lub innego NLPZ definiowane jest jako objawy ze strony co najmniej dwóch narządów, którym towarzyszy obniżenie wartości ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg i/lub omdlenie) i/lub obniżenie saturacji (< 92%).

Pacjent zwykłego ryzyka: Reakcja po zażyciu ASA lub innego NLPZ w wywiadzie bez objawów anafilaksji lub ciężkiej obturacji oskrzeli z objawami niewydolności oddechowej.

Wskazania:

1. Podejrzenie nadwrażliwości na ASA i inne NLPZ u chorych zgłaszających w wywiadzie objawy ze strony dolnych dróg oddechowych po zażyciu ASA i innych NLPZ budzące podejrzenie choroby dróg oddechowych

zaostrzonej przez NLPZ (N-ERD) z astmą i/lub przewlekłym zapaleniem zatok.

2. Wskazany u osób, u których przeprowadzenie doustnego testu prowokacyjnego z ASA byłoby mniej bezpieczne ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji systemowych.

Przeciwwskazania bezwzględne:

1. Reakcja anafilaktyczna po zażyciu ASA.
2. Ciężkie, uogólnione reakcje skórne i/lub narządowe po zażyciu ASA.
3. Cięża (prowokacja może być przeprowadzona wyłącznie, gdy konieczne jest stosowanie ASA w przebiegu ciąży).

Przeciwwskazania względne: Mają charakter czasowy i/lub wymagają indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści.

1. Choroby przewlekłe w fazie dekompensacji (np. astma, choroby nerek, wątroby, układu krążenia, czynna choroba wrzodowa).
2. Zakażenie układu oddechowego w ciągu ostatnich 4 tygodni przed testem.
3. FEV1 < 70% w.n.
4. Niemożność utrzymania kontroli astmy po odstawieniu leków wymaganych do przeprowadzenia prowokacji.
5. Przeciwwskazania do wykonania spirometrii.
6. Leczenie β -blokerem.
7. Brak współpracy z chorym.
8. Brak świadomej zgody pacjenta na przeprowadzenie badania.

Czas wykonania: Nie wcześniej niż 4–6 tygodni od ustąpienia objawów nadwrażliwości, które wystąpiły po podaniu leku.

Miejsce wykonywania procedury (tab. 1):

1. Poradnia alergologiczna dysponująca możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.
2. Oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.

Personel: Lekarz alergolog z doświadczeniem w przeprowadzaniu tego typu testów nadzoruje wykonanie testu według ustalonego schematu. Pielęgniarka doświadczona w przeprowadzaniu tego typu testów wykonuje test.

Konieczne wyposażenie:

1. System dozymetryczny do nebulizacji roztworu L-ASA.
2. Spirometr.
3. Zestaw do monitorowania czynności życiowych.
4. Leki do stosowania w razie wystąpienia objawów: krótko działający β 2-mimetyk do inhalacji lub nebulizacji, kortykosteroid *i.v.*
5. Wyposażenie resuscytacyjne.
6. Leki stosowane w reanimacji.

Konieczność podpisania zgody: Procedura wymaga pisemnej, świadomej zgody pacjenta.

Preparaty:

1. Aspiryna lizynowa (L-ASA).
2. Sól fizjologiczna (rozpuszczalnik).

Czas obserwacji od zakończenia testu (tab. 1): Przy najmniej 1 godzina od zakończenia testu. Przed opuszczeniem oddziału lub gabinetu konieczne wykonanie spirometrii. Wskazane również zalecenie pacjentowi wykonywania pomiarów PEF co 2–3 godziny do następnego dnia.

Uwagi: Test uważany jest za bezpieczny, jednak rzadko mogą wystąpić objawy pozaoskrzelowe lub systemowe. Z tego powodu pacjent powinien mieć założone dożylnie wkłucie obwodowe.

TESTY PROWOKACJI DONOSOWEJ KWASEM ACETYLOSALICYLOWYM (ASA)

Testy wykonuje się z krystaliczną, rozpuszczalną postacią ASA, czyli aspiryną lizynową (L-ASA; *lysine aspirin*).

Pacjent zwykłego ryzyka: Reakcja po zażyciu ASA lub innego NLPZ w wywiadzie.

Wskazania:

1. Podejrzenie nadwrażliwości na ASA i inne NLPZ u chorych zgłaszających w wywiadzie objawy ze strony dróg oddechowych po zażyciu ASA i innych NLPZ budzących podejrzenie choroby dróg oddechowych zaostrzanej przez NLPZ (N-ERD).
2. Wskazany u osób, u których nadwrażliwość na NLPZ manifestuje się objawami ze strony górnych dróg oddechowych, oraz w przypadkach, kiedy przeprowadzenie doustnego lub dooskrzelowego testu prowokacyjnego jest przeciwwskazane (np. FEV1 < 70% w.n., reakcja anafaktyczna po zażyciu ASA w wywiadzie).

Przeciwwskazania względne:

1. Obecność schorzeń, które mogą wpłynąć na wynik pomiaru drożności nosa (np. duże polipy lub perforacja przegrody nosa).
2. Zakażenie górnych dróg oddechowych w ostatnich 6 tygodniach przed testem.
3. Obecność innych czynników powodujących wzrost nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa (np. okres pylenia u chorego z pyłkowicą).

Miejsce wykonywania procedury

 (tab. 1):

1. Poradnia alergologiczna dysponująca możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezyjologicznego.
2. Oddział alergologiczny.
3. Oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezyjologicznego.

Personel: Lekarz alergolog z doświadczeniem w przeprowadzaniu tego typu testów nadzoruje wykonanie testu według ustalonego schematu. Pielęgniarka doświadczona w przeprowadzaniu tego typu testów wykonuje test.

Konieczne wyposażenie:

1. Mikropipetka do podawania roztworu L-ASA.

2. Rynomanometr lub rynometr akustyczny albo aparat do pomiaru PNIF.
3. Zestaw do monitorowania czynności życiowych.
4. Leki do stosowania w razie wystąpienia objawów: miejscowy α -mimetyk, kortykosteroid *p.o.*
5. Wyposażenie resuscytacyjne.

Konieczność podpisania zgody: Procedura wymaga pisemnej, świadomej zgody pacjenta.

Preparaty:

1. Aspiryna lizynowa (L-ASA).
2. Sól fizjologiczna (rozpuszczalnik).

Czas obserwacji od zakończenia testu (tab. 1): 30 minut od zakończenia testu.

Uwagi: Test uważany jest za bezpieczny, jednak bardzo rzadko mogą wystąpić łagodne objawy skurczu oskrzeli lub objawy skórne (pokrzywka).

DESENSYTYZACJA LEKAMI

Desensytyzacja polega na wywołaniu przejściowego stanu tolerancji na lek, który wywołał reakcję nadwrażliwości natychmiastowej zależnej lub niezależnej od IgE, jak również typu nienatychmiastowego. Desensytyzacja przeprowadzana jest lekiem, który okazuje się niezbędny w leczeniu chorego, pod warunkiem braku leku alternatywnego o porównywalnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa. U pacjentów z chorobami potencjalnie zagrażającymi życiu, takimi jak schorzenia onkologiczne, przewlekłe choroby zapalne lub ostre zakażenia, desensytyzacja może być procedurą ratującą lub przedłużającą życie. Desensytyzacja jest wykonywana najczęściej kwasem acetylosalicylowym, antybiotykami, chemioterapeutykami i lekami biologicznymi, może być jednak wykonana z wieloma innymi lekami. Procedura desensytyzacji obejmuje wielokrotne podawanie wzrastających dawek leku w odstępach od 15 minut do kilku godzin aż do osiągnięcia dawki terapeutycznej. W celu utrzymania tolerancji lek musi być przyjmowany regularnie w określonych odstępach czasowych. Leki mogą być podawane drogą doustną lub parenteralnie. Desensytyzację przeprowadza się na podstawie opublikowanych, przykładowych protokołów. Decyzja o desensytyzacji podejmowana jest wspólnie przez lekarza kierującego odpowiedniej specjalizacji (np. kardiologa, onkologa, specjalistę chorób zakaźnych, reumatologa, dermatologa) i alergologa, po ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Pacjent wysokiego ryzyka: Pacjent, u którego wystąpiły ciężkie objawy sugerujące reakcję nadwrażliwości typu natychmiastowego, niezależnie od liczby zajętych narządów lub układów, albo z wywiadem ciężkiej reakcji skórnej typu nienatychmiastowego (SCAR) na lek bądź preparat diagnostyczny.

Pacjent zwykłego ryzyka: Pacjent, u którego wystąpiły łagodne lub umiarkowane objawy ze strony jednego na-

rządu lub układu sugerujące reakcję nadwrażliwości typu natychmiastowego, albo z wywiadem reakcji nadwrażliwości typu nienatychmiastowego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu na lek bądź preparat diagnostyczny.

Wskazania: Przebyta reakcja nadwrażliwości na lek, który jest niezbędny w leczeniu, pod warunkiem braku leku alternatywnego o porównywalnej lub wystarczającej skuteczności i porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

Przeciwwskazania bezwzględne:

1. Nadwrażliwość na leki typu II (np. cytopenie polekowe).
2. Nadwrażliwość typu III (np. choroba typu posurowiczego, zapalenie naczyń).
3. Nadwrażliwość typu IV (np. SCARs).
4. Reakcje nadwrażliwości z objawami narządowymi.
5. Zespoły autoimmunologiczne indukowane lekami.
6. Ciąża (z wyjątkiem sytuacji, kiedy stosowanie leku jest niezbędne podczas ciąży lub porodu).

Przeciwwskazania względne:

1. Ciężkie choroby ogólnoustrojowe w fazie dekompensacji, do czasu uzyskania stabilizacji stanu chorego.
2. Leczenie β -blokerem.

Miejsce wykonywania procedury (tab. 1):

Pacjent wysokiego ryzyka:

1. Pierwsza desensytyzacja – oddział intensywnej terapii w obecności nadzorującego alergologa.
2. Kolejna desensytyzacja – oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.

Pacjent zwykłego ryzyka:

1. Oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.

Personel: Lekarz alergolog z doświadczeniem w przeprowadzaniu tego typu procedur opracowuje schemat na podstawie dostępnego piśmiennictwa i nadzoruje wykonanie desensytyzacji. Pielęgniarka przygotowuje rozcieńczenia leku, podaje lek, zapisuje podanie kolejnych dawek i pomiary czynności życiowych.

Konieczne wyposażenie:

1. Zestaw do monitorowania czynności życiowych.
2. Leki stosowane w leczeniu reakcji alergicznej i anafilaktycznej.
3. Leki stosowane w reanimacji.
4. Wyposażenie resuscytacyjne.

Konieczność podpisania zgody: Procedura wymaga pisemnej, świadomej zgody pacjenta.

Preparaty: Odpowiednio przygotowane preparaty leków, zgodnie z przyjętym protokołem.

Czas obserwacji (tab. 1): Co najmniej 2 godziny od podania pierwszej dawki podtrzymującej leku, którym pacjent był desensytyzowany.

Uwagi:

1. Konieczne zabezpieczenie pacjenta w czasie procedury w dożylnie wkłucie obwodowe.

2. Nie zaleca się przeprowadzania desensytyzacji przez lekarzy sprawujących opiekę nad chorym, niebędących alergologami. Jeżeli niemożliwe jest przeprowadzenie desensytyzacji na oddziale alergologicznym specjalizującym się w diagnostyce nadwrażliwości na leki z zabezpieczeniem anestezjologicznym, ze względu np. na ryzyko związane z transportem chorego, procedurę należy przeprowadzić na oddziale podstawowym, optymalnie w obecności zespołu alergologicznego – alergologa i pielęgniarki.
3. W przypadku procedur z użyciem cytostatyków powinno stosować się do odpowiednich reguł kontaktu personelu z tymi lekami.
4. Desensytyzacja kobiety w ciąży – konieczny jest stały nadzór ginekologiczno-położniczy. W przypadku ciąży wczesnej możliwe jest przeprowadzenie desensytyzacji na oddziale alergologicznym z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego. W przypadku desensytyzacji kobiety w ciąży w terminie dopuszczającym rozwiązanie ciąży drogą cesarskiego cięcia – optymalnie na oddziale patologii ciąży, z bezpośrednim dostępem do bloku operacyjnego i możliwością wykonania cięcia cesarskiego z zabezpieczeniem anestezjologicznym w obecności alergologa. Niezbędne jest stałe monitorowanie tętna płodu.

DESENSYTYZACJA ASA

Ze względu na specyficzny, nieimmunologiczny patomechanizm nadwrażliwości na ASA i inne NLPZ, desensytyzacja ASA wymaga odrębnego omówienia.

Pacjent wysokiego ryzyka: Ciężkie nasilenie reakcji nadwrażliwości po zażyciu ASA lub innego NLPZ definiowane jest jako objawy ze strony co najmniej dwóch narządów, którym towarzyszy obniżenie wartości ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg i/lub omdlenie) i/lub obniżenie saturacji (< 92%).

Pacjent zwykłego ryzyka: Reakcja po zażyciu ASA lub innego NLPZ w wywiadzie bez objawów anafilaksji lub ciężkiej obturacji oskrzeli z objawami niewydolności oddechowej.

Wskazania:

1. Oporne na leczenie przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa u pacjentów z chorobą dróg oddechowych zaostrzaną przez NLPZ (N-ERD), najlepiej po wcześniejszym operacyjnym leczeniu zatok.
2. Konieczność przewlekłego leczenia przeciwplytkowego kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą dróg oddechowych zaostrzaną przez NLPZ (N-ERD) lub z pokrzywką albo obrzękiem naczyńioruchowym wyzwalanymi przez NLPZ (NIUA).
3. Konieczność przewlekłego leczenia przeciwzapalnego lub przeciwbólowego za pomocą leków z grupy NLPZ

u pacjentów z chorobą dróg oddechowych zaostrzaną przez NLPZ (N-ERD) lub z pokrzywką albo obrzękiem naczyńioruchowym wyzwalanymi przez NLPZ (NIUA).

Przeciwwskazania bezwzględne:

1. Ciężka reakcja anafilaktyczna po przyjęciu ASA lub innego NLPZ w wywiadzie.
2. Występowanie schorzeń lub stanów, które nie gwarantują regularnego przyjmowania ASA przez pacjenta.
3. Ciąża (z wyjątkiem sytuacji, gdy stosowanie leku jest niezbędne podczas ciąży lub porodu).
4. Karmienie piersią.

Przeciwwskazania względne:

1. Jakiegokolwiek schorzenia współistniejące, które w ocenie lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do desensytyzacji (np. czynna choroba wrzodowa, ciężka choroba nerek, konieczność przyjmowania metotreksatu w dawce powyżej 15 mg/tydzień).
2. Aktualnie stwierdzona infekcja.
3. Leczenie β -blokerem.

Miejsce wykonania procedury (tab. 1):

Pacjent wysokiego i zwykłego ryzyka:

1. Oddział alergologiczny z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego.
2. Oddziały specjalistyczne, np. laryngologiczny, kardiologiczny, z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego przy udziale alergologa.
3. W przypadku ciąży wczesnej możliwe jest przeprowadzenie desensytyzacji na oddziale alergologicznym z możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego. W przypadku ciąży w terminie dopuszczającym rozwiązanie drogą cesarskiego cięcia – optymalnie na oddziale patologii ciąży z zabezpieczeniem anestezjologicznym przy udziale alergologa.

Personel: Lekarz alergolog z doświadczeniem w prowadzeniu desensytyzacji nadzoruje wykonanie procedury według ustalonego schematu. Pielęgniarka doświadczona w przeprowadzaniu tego typu procedur podaje choremu kolejne dawki ASA.

Konieczne wyposażenie:

1. Zestaw do monitorowania czynności życiowych.
2. Spirometr i/lub pikfłometr.
3. Leki stosowane w leczeniu reakcji alergicznej i anafilaktycznej.
4. Leki stosowane w reanimacji.
5. Wyposażenie resuscytacyjne.

Konieczność podpisania zgody: Procedura wymaga pisemnej, świadomej zgody pacjenta.

Preparaty: Kwas acetylosalicylowy do podawania doustnego (dawki przygotowywane przez aptekę szpitalną lub preparaty gotowe).

Czas obserwacji (tab. 1): Optymalnie 24 godziny od podania pełnej dawki ASA.

Uwagi:

1. Konieczne zabezpieczenie pacjenta w czasie procedury w dożylnie wklucie obwodowe.
2. Niezbędna edukacja chorego dotycząca systematycznego zażywania preparatu kwasu acetylosalicylowego w ustalonej dawce, konieczności monitorowania stanu zdrowia i natychmiastowego kontaktu z lekarzem w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów ubocznych i/lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych. W razie konieczności wykonania zabiegu wymagającego odstawienia ASA niezbędna ponowna desensytyzacja w warunkach szpitalnych.
3. Konieczne wizyty kontrolne w ośrodku przeprowadzającym desensytyzację (pierwsza po miesiącu od wykonania procedury), następnie w poradni alergologicznej (minimum 2 razy w roku).
4. Należy uwzględniać możliwe interakcje lekowe pomiędzy ASA a jednocześnie stosowanymi lekami (np. leczenie metotreksatem).
5. Przy desensytyzacji kobiety w ciąży konieczny jest stały nadzór ginekologiczno-położniczy oraz monitorowanie tętna płodu.

SYTUACJE SZCZEGÓLNE

CIĄŻA

Diagnostyka nadwrażliwości na leki w ciąży stanowi sytuację szczególną ze względu na to, że ryzyko jej przeprowadzenia dotyczy zarówno matki, jak i dziecka. W ciąży diagnostyka alergologiczna jest dopuszczalna jedynie w sytuacjach bezwzględnie koniecznych, po szczegółowej analizie stosunku ryzyka do korzyści. Ciąża stanowi przeciwwskazanie względne do wykonywania testów skórnych punktowych i śródskórnych z lekami. Prowokacje lekami, w tym prowokacja doustna i dooskrzelowa kwasem acetylosalicylowym, a także desensytyzacja lekami są bezwzględnie przeciwwskazane, z wyjątkiem jednak sytuacji, gdy stosowanie leku jest niezbędne podczas ciąży lub porodu. Przy przeprowadzaniu desensytyzacji kobiety w ciąży konieczny jest stały nadzór ginekologiczno-położniczy, a miejsce wykonania zależy od etapu ciąży. W przypadku ciąży wczesnej możliwe jest przeprowadzenie desensytyzacji na oddziale alergologicznym dysponującym możliwością natychmiastowej interwencji zespołu anestezjologicznego. Desensytyzacja w terminie dopuszczającym rozwiązanie ciąży drogą cesarskiego cięcia optymalnie powinna być przeprowadzona na oddziale patologii ciąży z bezpośrednim dostępem do bloku operacyjnego, z zabezpieczeniem anestezjologicznym, w obecności alergologa i ze stałym monitorowaniem tętna płodu.

MASTOCYTOZA ORAZ POKREWNE JEDNOSTKI CHOROBY

Brakuje dotychczas dowodów na większe ryzyko procedur wykorzystywanych w diagnostyce nadwrażliwości na leki u pacjentów z mastocytozą i innymi chorobami z jej kręgu. Ryzyko to jednak może być niedoszacowane z powodu rzadkości tych schorzeń. Z uwagi na fakt obniżonego progu aktywacji mastocytów w tych schorzeniach i częstszego występowania anafilaksji jako objawu nadwrażliwości na szereg czynników zaleca się szczególną ostrożność i wykonywanie testów z lekami w tej grupie pacjentów wyłącznie na oddziałach alergologicznych mających możliwość natychmiastowej interwencji zespołu anestezyjologicznego.

AKTUALNE LECZENIE β -BLOKEREM I/LUB INHIBITOREM KONWERTAZY ANGIOTENSYNY

β -blokerzy mogą potencjalnie zwiększać ryzyko anafilaksji, nasilać objawy i utrudniać jej leczenie. Z tego powodu zalecana jest ostrożność w przeprowadzaniu wszystkich procedur diagnostycznych nadwrażliwości na leki u pacjentów obecnie leczonych β -blokerami, takich jak testy skórne, prowokacje oraz desensytyzacja lekami. W przypadku każdej z wymienionych procedur należy rozważyć odstawienie β -blokerów na co najmniej 72 godziny. Gdy modyfikacja leczenia i odstawienie powyższych leków nie jest możliwe lub wiąże się z ryzykiem nasilenia objawów schorzenia będącego wskazaniem do ich stosowania, powinno się ocenić indywidualnie korzyści płynące z przeprowadzenia określonej procedury diagnostycznej, ryzyko zagrożenia anafilaksją w przebiegu każdej z nich oraz konsekwencje czasowego odstawienia β -blokerów.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) nie mają udokumentowanego wpływu na występowanie, przebieg oraz leczenie anafilaksji poza możliwym, ale obecnie kwestionowanym, niekorzystnym wpływem na objawy nadwrażliwości na jad owadów i immunoterapię jadem owadów. Stosowanie ACEI nie jest przeciwwskazane w diagnostyce nadwrażliwości na leki.

Nie można jednak wykluczyć, że jednoczesne zażywanie leków z grupy β -blokerów i ACEI może zwiększać ryzyko związane ze stosowaniem β -blokerów w trakcie diagnostyki nadwrażliwości na leki.

DIAGNOSTYKA NADWRAŻLIWOŚCI NA LEKI ZNIECZULENIA MIEJSCOWEGO

W przypadku leków znieczulenia miejscowego dopuszczalne jest przeprowadzenie kolejnych etapów prowokacji lekiem w poradni alergologicznej.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Broyles AD, et al.; Steering Committee Authors; Review Panel Members. Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: A WAO committee statement. *World Allergy Organ J* 2022; 15: 100640.
2. Banerji A, Solensky R, Phillips EJ, et al. Drug allergy practice parameter updates to incorporate into your clinical practice. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11: 356-68.e5.
3. Barbaud A, Castagna J, Soria A. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: a review and update. *Contact Dermatitis* 2022; 86: 344-56.
4. Barbaud A, Romano A. Skin testing approaches for immediate and delayed hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2022; 42: 307-22.
5. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, et al.; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321-8.
6. Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy* 2022; 77: 39-54.
7. Blumenthal KG, Phillips EJ. Positioning drug allergy delabeling as a critical tool for precision medicine, quality improvement, and public health. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 2916-19.
8. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy* 2019; 74: 14-27.
9. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al.; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702-12.
10. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: specific drugs. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(9S): S16.
11. Broyles AD, Banerji A, Castells M. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: general concepts. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(9S): S3-15.
12. Cortellini G, Caruso C, Romano A. Aspirin challenge and desensitization: how, when and why. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017; 17: 247-54.
13. Cortellini G, Romano A, Santucci A, et al.; EAACI Drug Interest Group on Challenge and Desensitization Procedures with Aspirin in CAD; Dionicio Elera J, Lippolis D, Voltolini S, Grosseto D. Clinical approach on challenge and desensitization procedures with aspirin in patients with ischemic heart disease and nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy* 2017; 72: 498-506.
14. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-37.
15. Eraso I, Sangiovanni S, Morales EI, et al. Aspirin desensitization in NSAID-exacerbated respiratory disease and its outcomes in the clinical course of asthma: a systematic review of the literature and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0247871.

16. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* 2019; 74: 1872-84.
17. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, et al. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1597-601.
18. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 309-16.
19. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: a 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150: 1333-93.
20. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy* 2019; 74: 28-39.
21. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J* 2016; 9: 33.
22. Kowalski ML, Bochenek G, Bodzenta-Łukaszyk A, et al. Postępowanie w przypadku podejrzenia nadwrażliwości na leki. *Pol J Allergol* 2018; 5: 58-61.
23. Kupczyk M, Świerczyńska-Krępa M, Kuna P, et al. Donosowe próby prowokacyjne z aspiryną lizynową. *Adv Dermatol Allergol* 2010; 27: 219-22.
24. Standardy w alergologii. Wydanie III. Kruszewski J, Kowalski ML, Kulus M (ed.). Termedia, Poznań 2019.
25. Makowska J, Bochenek G, Glück J, et al. Nadwrażliwość na niesterydowe leki przeciwzapalne. Wytyczne Sekcji Nadwrażliwości na Leki Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Allergol Pol* 2018; 1: 10-22.
26. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-8.
27. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2022; 77: 388-403.
28. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, et al. Controversies in drug allergy: testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 66-73.
29. Samoliński B, Rapiejko P, Krzych-Fałta E, et al. Standardy wykonywania donosowych prób prowokacyjnych. *Adv Dermatol Allergol* 2010; 27: 149-61.
30. Stevens WW, Jerschow E, Baptist AP, et al. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 827-44.
31. Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy* 2021; 76: 1325-39.
32. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy* 2020; 75: 1300-15.
33. Woodruff CM, Botto N. The role of patch testing in evaluating delayed hypersensitivity reactions to medications. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022; 62: 548-61.