

GUIDELINES/WYTYCZNE

Postępowanie w przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości na leki

Wytyczne Sekcji Nadwrażliwości na Leki Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

Management of suspected drug hypersensitivity reactions

Guidelines of the Section of Drug Hypersensitivity of the Polish Society of Allergology

Marek L. Kowalski¹, Grażyna Bochenek², Anna Bodzenta-Łukaszyk³, Joanna Glück⁴, Michał Kurek⁵, Marita Nittner-Marszalska⁶, Grzegorz Porębski⁷, Iwona Poziomkowska-Gęsicka⁵, Barbara Rymarczyk⁴, Grażyna Sławeta⁸, Małgorzata Wiśniewska⁹, Joanna Makowska¹⁰

¹Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Pulmonologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

³Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁴Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁵Zakład Alergologii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁶Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁷Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

⁸Poradnia Alergologiczna i Poradnia Alergologiczna dla Dzieci w Starachowicach

⁹Poradnia Alergologiczna, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

¹⁰Klinika Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Przy podejrzeniu nadwrażliwości na lek niezbędna jest współpraca specjalisty alergologa z lekarzem POZ lub lekarzem prowadzącym leczenie. Dokumentacja lekarska powinna zawierać wszystkie niezbędne w diagnostyce informacje, a szczególnie nazwę, formę i dawkę leku podejrzanego o wywołanie nadwrażliwości, obraz kliniczny i dynamikę reakcji oraz listę równocześnie stosowanych leków. Specjalista alergolog powinien ustalić schemat postępowania diagnostycznego i bezpieczną terapię dla pacjenta. Niezbędne jest również wydanie choremu wyczerpującej karty informacyjnej.

SŁOWA KLUCZOWE

nadwrażliwość na leki, lek sprawczy, diagnostyka.

ABSTRACT

Cooperation between an allergist and general practitioner or another physician taking care of a patient is necessary in the case of suspicion of drug hypersensitivity. Medical history should contain information required in the diagnostic process, such as a name, a form and a dose of culprit drug, clinical symptoms, dynamics of the reaction and a list of all drugs taken at the same time. A specialist on allergology should create a diagnostic procedure scheme and a safe therapy for the patient. The patient should be delivered with a comprehensive information leaflet.

KEY WORDS

drug hypersensitivity, culprit drug, diagnostics.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. Marek L. Kowalski, Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź, tel.: +48 42 675 73 09, e-mail: Marek.Kowalski@csk.umed.pl

LEKARZ PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ LUB INNY LEKARZ STOSUJĄCY TERAPIĘ

Lekarz powinien ocenić, czy istnieje prawdopodobny związek czasowy i przyczynowo-skutkowy pomiędzy przyjęciem leku a wystąpieniem obserwowanej reakcji.

Zebranie dokładnego wywiadu przez lekarza prowadzącego umożliwi ocenę, czy mamy do czynienia z reakcją typu A (związaną z farmakologicznym działaniem leku, interakcjami farmakologicznymi, chorobami współistniejącymi zmieniającymi metabolizm leku), czy też istnieje podejrzenie, że była to reakcja typu B (reakcja nadwrażliwości).

W przypadku reakcji niepożądanego typu A lekarz jest zobowiązany odstawić lek lub zredukować jego dawkę, tego typu reakcje nie wymagają diagnostyki alergologicznej.

W przypadku podejrzenia reakcji typu B lekarz prowadzący powinien zebrać dokładny wywiad dotyczący przebiegu reakcji, udokumentować dawkę, nazwę preparatu i czas terapii. Szeroki zakres informacji, które są zazwyczaj pozyskiwane od pacjentów z wszelkimi postaciami nadwrażliwości na leki, takich jak rodzaj i czas wystąpienia objawów z uwzględnieniem ich początku i pełnego rozwinięcia się, przyczyna przyjęcia leku, jego nazwa handlowa, dawka i droga podania, nazwy innych leków jednocześnie przyjętych, umożliwi prawidłową klasyfikację nadwrażliwości. Wywiad powinien obejmować również leki tolerowane przez pacjenta po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości, informacje na temat chorób współistniejących (astma, polipy nosa, przewlekła pokrzywka, mukowiscydoza, niedobory odporności, choroby nowotworowe, choroby

alergiczne, alergia pokarmowa itp.) oraz listę innych leków przyjmowanych w czasie wystąpienia reakcji.

W celu dalszej diagnostyki lekarz podstawowej opieki zdrowotnej jest zobowiązany skierować pacjenta do poradni alergologicznej zajmującej się diagnostyką reakcji nadwrażliwości na leki (lista ośrodków jest dostępna na stronie PTA – Sekcja Nadwrażliwości na Leki).

Kierując pacjenta do poradni specjalistycznej, lekarz prowadzący powinien załączyć wywiad i dokumentację reakcji (szczególnie istotne w przypadku reakcji nadwrażliwości na środki i leki stosowane w trakcie znieczulenia).

ZASADY ZBIERANIA WYWIADU W GABINECIE LEKARZA PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ

Wartość predykcyjna wywiadu w diagnostyce nadwrażliwości na leki jest niska, zwłaszcza w przypadku podejrzenia nadwrażliwości na antybiotyki, ale zebranie wywiadu pozwala na oszacowanie prawdopodobnego mechanizmu reakcji i wybranie odpowiednich badań pomocniczych w zależności od obrazu klinicznego i leku podejrzewanego o wywołanie reakcji nadwrażliwości.

Lekarz podstawowej opieki zdrowotnej lub lekarz prowadzący pacjenta powinien zebrać dokumentację reakcji i przekazać ją wraz ze skierowaniem do lekarza alergologa. Przekazana dokumentacja powinna zawierać następujące informacje przydatne w dalszej diagnostyce:

- nazwa leku podejrzanego o wywołanie reakcji nadwrażliwości (nazwa międzynarodowa i handlowa) oraz dawka i forma podania,
- obraz kliniczny i dynamika reakcji,

- czas od przyjęcia ostatniej dawki leku do wystąpienia reakcji nadwrażliwości,
- powód zastosowania leku,
- nazwy leków, które były przyjmowane przez chorego jednocześnie z lekiem podejrzanym o wywołanie reakcji,
- choroby współistniejące, zwłaszcza astma, przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, polipy nosa, niedobory odporności, mukowiscydoza i inne.

Do skierowania należy dołączyć (jeśli jest to możliwe) kopię dokumentacji medycznej, np. kartę znieczulenia pacjenta.

POSTĘPOWANIE SPECJALISTYCZNE – W PORADNI ALERGOLOGICZNEJ

Postępowanie w poradni alergologicznej powinno obejmować:

- uszczegółowienie wywiadu – pomocne może być zebranie wywiadu za pomocą kwestionariusza ENDA,
- podjęcie decyzji o kolejnych krokach diagnostycznych w celu potwierdzenia reakcji nadwrażliwości,
- ustalenie bezpiecznej terapii dla pacjenta (zazwyczaj za pomocą testów tolerancji leku),
- w nielicznych przypadkach, kiedy leku nie można zastąpić preparatem z innej grupy niereagującym krzyżowo, a terapia jest konieczna, przeprowadzenie desensytyzacji,
- zaopatrzenie pacjenta w kartę informacyjną, w której zamieszczone zostaną informacje na temat leku lub grupy leków wywołujących reakcję, jej ciężkości, leków reagujących krzyżowo, dostępnych bezpiecznych leków, zasad postępowania w przypadku wystąpienia reakcji.

OGÓLNE ZASADY ZLECANIA I WYKONYWANIA BADAŃ DODATKOWYCH W ALERGII NA LEKI

Poniżej przedstawiono ogólne wskazania do wykonywania poszczególnych badań pomocniczych. Zasady ich przeprowadzania są omówione dokładniej w podrozdziałach dotyczących nadwrażliwości na konkretne grupy leków.

TESTY SKÓRNE PUNKTOWE I ŚRÓDSKÓRNE

Testy skórne punktowe i śródskórne wykorzystywane są w diagnostyce nadwrażliwości alergicznej IgE-zależnej. Służą do stwierdzenia uczulenia na białka wielkocząsteczkowe i na związki o małej masie cząsteczkowej, zwłaszcza antybiotyki β -laktamowe, leki zwiotczające mięśnie, insulinę, protaminę, heparynę, streptokinazę, chymopapainę.

OZNACZENIE SWOISTYCH IGE W SUROWICY

Badanie stosowane w diagnostyce nadwrażliwości alergicznej IgE-zależnej ma ograniczoną przydatność z powodu małej wartości predykcyjnej wyników dodatnich i ujemnych. Dostępne są zestawy do oznaczania swoistych IgE przeciwko penicylinie (reszta penicyloilowa), insulinie, chymopapainie, niektórym lekom zwiotczającym mięśnie, tiopentalowi i protaminie.

Skórne testy punktowe i śródskórne oraz oznaczenia swoistych IgE w surowicy nie mają zastosowania w diagnostyce reakcji nieimmunologicznych oraz reakcji typu opóźnionego.

SKÓRNE PRÓBY PŁATKOWE I TESTY ŚRÓDSKÓRNE Z OPÓŹNIONYM ODCZYTEM

Badania te wykorzystuje się do rozpoznania reakcji typu opóźnionego (nadwrażliwości typu IV wg Gella i Coombsa), reakcji kontaktowych, osutek plamisto-grudkowych, ostrej uogólnionej osutki krostkowej (*acute generalized exanthematous pustulosis* – AGEP) i rumienia trwałego.

TESTY AKTYWACJI KOMÓREK *IN VITRO*

Testy aktywacji bazoofilów stosowane są w diagnostyce reakcji natychmiastowych na leki. Polegają na cytometrycznej ocenie ekspresji wskaźników aktywacji, takich jak CD63 lub CD202c na bazoofilach krwi obwodowej po stymulacji komórek badanym lekiem. Wykorzystywane są głównie w rozpoznawaniu reakcji nadwrażliwości typu I, chociaż nie są wystandaryzowane.

Testy proliferacji limfocytów przeprowadza się w diagnostyce reakcji opóźnionych na leki (nadwrażliwość typu IV). Polegają one na ocenie proliferacji (metodą radioizotopową, immunoenzymatyczną) lub wzrostu aktywacji (lub zmiany ekspresji markerów CD69, CD25 lub CD71 na powierzchni komórek) limfocytów z krwi chorego po inkubacji z lekiem podejrzanym o wywołanie reakcji. Testy te nie są jednak wystandaryzowane w diagnostyce nadwrażliwości na leki.

PRÓBY PROWOKACYJNE

Próby prowokacyjne stanowią złoty standard w przypadku większości reakcji nadwrażliwości na leki. Mają najwyższą wartość predykcyjną dodatnią i ujemną ze wszystkich badań pomocniczych. Ich istotnym ograniczeniem jest ryzyko wystąpienia ciężkiej reakcji w trakcie ich przeprowadzania.

Wskazaniami do wykonania próby prowokacyjnej są: reakcja nadwrażliwości nieimmunologiczna (jedy-

ne dostępne badanie dodatkowe), ujemny lub wątpliwy wynik testów skórnych w przypadku reakcji immunologicznych, brak przeciwwskazań do próby prowokacyjnej. Przeciwwskazania obejmują: ciężką reakcję nadwrażliwości, zagrażającą życiu, niestabilną chorobę podstawową (m.in. astma oskrzelowa, choroby układu krążenia).

Najczęściej przeprowadza się próby prowokacji doustnej, chociaż w niektórych przypadkach możliwe są próby dożylna, donosowe i wziewne.

PRÓBY DOUSTNEJ TOLERANCJI LEKU

Próba tolerancji leku wykonywana jest, gdy lekarz zaleca stosowanie alternatywnego leku, którego prawdopodobny mechanizm nadwrażliwości jest zbliżony do znanego mechanizmu leku wywołującego uprzednio reakcję, a zatem nie ma pewności co do jego pełnego bezpieczeństwa.

DESENSYTYZACJA (WYTWARZANIE TOLERANCJI NA LEKI)

Desensytyzacja jest możliwa w przypadku reakcji nadwrażliwości IgE-zależnej. Tolerancję można również wytworzyć w niektórych postaciach nadwrażliwości nieimmunologicznej (nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne). Wskazaniem do desensytyzacji jest bezwzględna konieczność kontynuacji terapii, gdy nie można zastosować bezpiecznych leków alternatywnych, niereagujących krzyżowo lub gdy lek wywołujący reakcję nadwrażliwości jest istotnie skuteczniejszy od leków alternatywnych. W każdym przypadku należy przeprowadzić indywidualną analizę ryzyka i korzyści.

PRZECIWWSKAZANIA

Przeciwwskazania bezwzględne obejmują:

- ciężką lub zagrażającą życiu reakcją skórną wywołaną przez lek (SJS/TEN, DHS/DIHS/DRESS, AGEP),
- zapalenie naczyń,
- choroby autoimmunologiczne wywołane przez leki,
- narządowe reakcje polekowe (zapalenie wątroby, zapalenie nerek, cytopenie polekowe, zapalenie płuc polekowe),
- choroby kompleksów immunologicznych (choroba posurowicza).

Przeciwwskazania względne obejmują:

- leczenie β -adrenolitykami lub inhibitorami konwertazy angiotensyny,
- niestabilną chorobę współistniejącą (astma, choroba niedokrwienna serca).

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.