

MAGDALENA CZARNECKA-OPERACZ, DOROTA JENEROWICZ

Sprawozdanie z Sympozjum *Drug Hypersensitivity Meeting*

Berno, Szwajcaria, 5–8 maja 2004 r.

W dniach od 5 do 8 maja 2004 r. odbyło się w stolicy Szwajcarii, Bernie, sympozjum, dotyczące niepożądanych działań leków – *Drug Hypersensitivity Meeting*.

Międzynarodowy charakter sympozjum oddawał w pełni skład Komitetu Organizacyjnego: prof. Werner J. Pichler – kierownik Kliniki Alergologii Szpitala Uniwersyteckiego Insel w Bernie, prof. Neil H. Shear – kierownik Kliniki Dermatologii Uniwersytetu w Toronto oraz prof. Tetsuo Shiohara – kierownik Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Kyorin w Tokio.

Celem sympozjum była przede wszystkim wymiana doświadczeń pomiędzy klinicystami, badaczami oraz przedstawicielami przemysłu farmaceutycznego.

Dziedzina nauki dotycząca niepożądanych działań leków ma wysoce interdyscyplinarny charakter i wymaga stałego kształcenia oraz poszerzania wiedzy.

W trakcie sympozjum odbyło się 13 sesji, podczas których zaprezentowano 42 referaty. Przedstawiono także 121 plakatów badaczy ze wszystkich kontynentów: Europy, Azji, Ameryki, a także Afryki. Tematyka sesji była zróżnicowana, oddając w pełni wagę i złożoność problemu nadwrażliwości na leki – obejmowała m.in. immunologię niepożądanych działań leków, farmako- i immunogenetykę. Osobne sesje poświęcono niepożądanym działaniom leków antyretrowirusowych oraz systemowym reakcjom polekowym. W trakcie odrębnych sesji analizie poddano także diagnostykę reakcji polekowych oraz przedstawiono spojrzenie kliniczne na niepożądane działania leków.

W trakcie wykładu otwierającego prof. Werner J. Pichler omówił immunologiczne podstawy niepożądanych reakcji polekowych. Podkreślił, iż w większości polekowych reakcji alergicznych zaangażowane są swoiste limfocyty T, uwalniające szereg cytokin (m.in. IL-5, CXCL8, IFN- γ) i reagujące cytotoksycznie wobec tkanek. Omówił także tzw. *p-i concept* – teorię farmakologicznej interakcji leków z receptorami immunologicznymi. Okazuje się bowiem, iż niektóre leki o niewielkiej cząsteczce mogą być silnymi aktywatorami immunologicznymi. Wydaje się, iż dzięki zaawansowanym i ciągle ulepszanym metodom diagnostycznym i badawczym wiedza na temat mechanizmu i etiopatogenezy reakcji polekowych stale rośnie. Nadal pozostaje jednakże szereg niejasności i pytań, wymagających odpowiedzi, np. co jest prawdziwym antygenem w reakcji polekowej: lek połączony z cząsteczką nośnikową (hapten), czy też być może sam lek bezpośrednio może stymulować określone komórki odpowiedzi immunologicznej? Jaka jest rola zjawiska reaktywacji wirusów w ciężkich alergicznych reakcjach polekowych? Co jest przyczyną obserwowanej u chorych heterogenności reakcji wywoływanych przez leki? W jakim stopniu metabolizm leku jest istotny w formowaniu odpowiedzi immunologicznej, a więc czy istotna jest przemiana cząsteczki leku w hapten czy też raczej w toksyczny



Fot. 1. Dr hab. med. M. Czarnecka-Operacz i dr med. D. Jenerowicz przy jednym z prezentowanych plakatów

metabolit, wywołujący tzw. sygnał niebezpieczeństwa (*danger signal*)? Prof. Werner J. Pichler wyraził nadzieję, że właśnie spotkania takie, jak to w Bernie pomogą wyjaśnić wiele nurtujących problemów, a tym samym pomogą uniknąć wielu groźnych i nierzadko fatalnych w skutkach reakcji polekowych.

N. Yawalkar (Klinika Dermatologii Szpitala Uniwersyteckiego Insel w Bernie) przedstawił referat dotyczący osutek plamisto-grudkowych, stanowiących najpowszechniejszy obraz reakcji polekowej. Według autora istotne znaczenie w patomechanizmie tego typu reakcji mają specyficzne wobec leków CD4⁺ limfocyty T, wykazujące ekspresję cytotoksycznych białek (perforyny, granzym B), mogących doprowadzać do zniszczenia keratynocytów. U niektórych chorych stwierdza się ponadto wysoką eozynofilię obwodową, związaną ze wzmożoną aktywnością IL-5 i eotaksyny. Natomiast w przypadkach ostrej uogólnionej osutki krostkowej (*acute generalized exanthematous pustulosis*) stwierdza się zwiększoną produkcję IL-8, co tłumaczy rekrutację neutrofilii w tym schorzeniu.

Dużo miejsca w trakcie sympozjum poświęcono zespołowi Stevensa-Johnsona oraz toksycznej nekrolizie naskórka (TEN). Reakcje te zaliczono do tzw. grupy SCAR (*severe cutaneous reactions* – ciężkie reakcje skórne). Podkreślono wysoką śmiertelność, zwłaszcza w przypadku TEN, sięgającą 40%. M. Mockenhaupt (Klinika Dermatologii Szpitala Uniwersyteckiego we Freiburgu) przedstawił badania epidemiologiczne, dotyczące leków najczęściej odpowiedzialnych za wywołanie tego typu reakcji. Na podstawie badań SCAR-Study (1989–1995), EuroSCAR-Study (1997–2001) oraz RegiSCAR-Study (rozpoczęte w 2002 r. i nadal trwające) do grupy szczególnie odpowiedzialnych preparatów zaliczono sulfonamidy, karbamazepinę, allopuryinol i niesteroidowe leki przeciwzapalne.

K. Scherer i A. Bircher (Klinika Dermatologii i Alergologii Szpitala Uniwersyteckiego w Bazylei) przedstawili ciekawe doniesienia na temat niepożądanych reakcji wywołanych przez leki, należące do grupy brokerów pompy protonowej, w szczególności omeprazol, pantoprazol oraz benzimidazol. Najczęściej opisywane reakcje skórne po zastosowaniu tych preparatów obejmują osutki plamisto-grudkowe, pokrzywkę, zespół Stevensa-Johnsona i TEN. Autorzy opisali ponadto przypadki 5 chorych, u których doszło do wstrząsu anafilaktycznego po zastosowaniu pantoprazolu. Podkreślono, iż u 2 z 5 opisanych chorych stwierdzono dodatni test potarcia i/lub test śródskórny z podejrzanym preparatem, co może wskazywać na zaangażowanie reakcji IgE-zależnej w opisanych przypadkach.

W trakcie sympozjum zaprezentowane zostały prace z Katedry i Kliniki Dermatologii AM w Poznaniu:

1. W. Silny, M. Czarnecka-Operacz, D. Jenerowicz: *Aspirin-induced urticaria – results of treatment with*

an elimination diet and induction of tolerance to acetylsalicylic acid.

2. D. Jenerowicz, M. Czarnecka-Operacz, W. Silny: *Corticosteroid phobia in patients with atopic dermatitis.*

Stolica Szwajcarii – Berno – jest miastem szalenie urokliwym, leżącym u podnóża Alp, z licznymi zabytkami wpisanymi na listę światowego dziedzictwa UNESCO. Klinika Alergologii Szpitala Uniwersyteckiego w Bernie szczyci się długą tradycją prowadzonych badań nad etiopatogenezą niepożądanych reakcji polekowych, jednakże opisane międzynarodowe sympozjum zorganizowano tu po raz pierwszy. Zważywszy na dużą wartość i zasadność tego przedsięwzięcia, należy mieć nadzieję na kolejne spotkania.