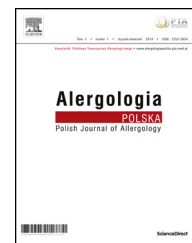


Dostępne online www.sciencedirect.com**ScienceDirect**journal homepage: www.elsevier.com/locate/alergo**Praca poglądowa/Review****Nadwrażliwość na leki – rekomendacje wobec praktyki*****Drug hypersensitivity – recommendations set up for practice*****Mateusz Kaczmarczyk, Grzegorz Porębski***

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

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 04.09.2017

Zaakceptowano: 16.09.2017

Dostępne online: 27.09.2017

Słowa kluczowe:

- alergia na leki
- nadwrażliwość na leki
- zalecenia
- klasyfikacja
- farmakogenetyka
- prewencja

Keywords:

- Drug allergy
- Hypersensitivity to drugs
- Recommendations
- Classification
- Pharmacogenetics
- Prevention

A B S T R A C T

Drug hypersensitivity reactions (DHRs) are an important public health concern related to the safety of individuals and the costs incurred in consequence for the health care system. DHRs are functionally and clinically heterogeneous. They are classified according to the timing of symptom appearance (immediate and nonimmediate reactions) or the type of mechanism (nonallergic or allergic, when the immune mechanisms are involved). Several guidelines and literature regarding the general and specific drug classes that induce hypersensitivity reactions have been recently published to assist in the management of DHRs. In this article, we highlight the key messages of the current recommendations and discuss the advances in knowledge of the mechanisms for the diagnosis and prevention of drug hypersensitivity reactions.

© 2017 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej UJ CM, ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków, Polska.
Tel./Fax: +48 12 423 11 22.

Adres email: g.porebski@uj.edu.pl (G. Porębski).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2017.09.004>

2353-3854/© 2017 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Przyjmowanie leków jest podstawową metodą współczesnej terapii w większości schorzeń. Zarówno lekarze, jak i pacjenci, stosują farmakoterapię na co dzień. Jej nieodłącznym elementem są działania niepożądane, które dotyczą ponad 7% osób z populacji ogólnej [1]. Około 1/6 działań niepożądanych leków związana jest z reakcjami nadwrażliwości [2]. Reakcje nadwrażliwości na leki (*drug hypersensitivity reaction*; DHR) są zatem istotnym problemem dotyczącym każdej specjalności lekarskiej. Przyczyniają się do niższej skuteczności leczenia z powodu niechęci i niestosowania przez pacjentów leków wywołujących objawy alergiczne, konieczności stosowania innych środków, nie zawsze równie skutecznych jak lek wyjściowy, oraz wzrostu kosztów leczenia. W skrajnych przypadkach nadwrażliwość na lek może doprowadzić do pogorszenia stanu chorego, a nawet jego śmierci. Nadwrażliwości na leki jest trudnym wyzwaniem dla współczesnej alergologii i, szerzej, medycyny, ponieważ wykazuje wielką różnorodność objawów klinicznych, za które odpowiadać mogą wszystkie znane typy reakcji alergicznych, ale także patomechanizmy wykraczające poza klasyczne reakcje immunologiczne. Stale wprowadzane są również nowe leki, w ostatnim czasie szczególnie leki biologiczne. Wraz z nimi pojawiają się nowe działania niepożądane wymagające odpowiedniego postępowania. W ostatnim czasie ukazały się liczne wytyczne i rekomendacje poświęcone tematyce nadwrażliwości na leki: międzynarodowe [3] i krajowe [4, 5], ogólne i dotyczące określonych procedur diagnostycznych [6] albo podgrup chorych wyselekcjonowanych ze względu na wiek [7] czy grupę leków wywołujących DHR [8, 9]. W niniejszej pracy prezentujemy wybrane zagadnienia poruszane w aktualnych wytycznych w odniesieniu do codziennej praktyki alergologicznej.

Działania niepożądane leków są podzielone na dwie grupy: typ A (reakcje przewidywalne, związane z dawką i efektem farmakologicznym leku, np. sedacja po leku przeciwhistaminowym) oraz typ B (reakcje nieprzewidywalne, alergiczna i niealergiczna nadwrażliwość na leki) [10]. Postulowane jest stosowanie jednolitego systemu nazewnictwa, w którym reakcją nadwrażliwości nazywa się działanie niepożądane leku o prawdopodobnym mechanizmie immunologicznym i objawach klinicznych sugerujących alergię, natomiast alergią określa się reakcję o udowodnionym podłożu immunologicznym [11]. Trzeba jednak mieć na uwadze, że postęp wiedzy na temat DHR najpewniej spowoduje z czasem aktualizację przyjętych klasyfikacji. Na przykład HLA-zależne reakcje nadwrażliwości na karbamazepinę łączą cechy reakcji typu A i B, gdyż są w znacznej części przewidywalne i przebiegają z zaangażowaniem mechanizmów farmako-immunologicznych [12, 13].

Patogeneza i objawy DHR

Alergia na leki może przebiegać pod postacią każdego typu reakcji alergicznej według klasyfikacji Gella-Coombsa [14], jednakże najczęstsze są przypadki reakcji typu I, czyli odpowiedzi IgE-zależnej oraz typu IV, odpowiedzi komórkowej

z udziałem limfocytów T. Klinicznie rozróżniamy reakcję natychmiastową (wywołowaną np. przez leki zwiotczające, leki biologiczne, beta-laktamy, pochodne platyny) i opóźnioną (powodowaną m.in. przez leki przeciwpadaczkowe, allourynol, abakawir, cefalosporyny). Warto zaznaczyć, że jeden lek może wywołać odpowiedź w kilku mechanizmach, np. beta-laktamy. Za punkt odcięcia rozróżniający oba kliniczne rodzaje nadwrażliwości przyjęto czas jednej godziny od przyjęcia leku do wystąpienia objawów nadwrażliwości [15]. Reakcja natychmiastowa występuje zwykle w ciągu pierwszej godziny od podania leku, natomiast reakcja opóźniona (nienatychmiastowa) po godzinie od podania leku, przy czym najczęściej objawia się ona po kilku dniach leczenia. Arbitralnie przyjęty punkt odcięcia (1 h) dla rozróżnienia reakcji natychmiastowych i nienatychmiastowych nie odzwierciedla w pełni zmienności reakcji polekowych obserwowanych w codziennej praktyce. Dlatego wyróżniono – idąc za propozycją Birchera i Scherer [16] – opóźnione reakcje natychmiastowe (1–6 h) i przyspieszone reakcje nienatychmiastowe [3].

Reakcja natychmiastowa IgE-zależna objawia się m.in. pokrzywką, nieżytem nosa, obrzękiem naczyń ruchowych, objawami ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, ból brzucha), skurczem oskrzeli, a także wstrząsem anafilaktycznym. Niektóre leki powodują niealergiczne reakcje nadwrażliwości o objawach podobnych do anafilaksji wynikające z nieswoistej degranulacji mastocytów (opioidy, blokery płytki nerwowo-mięśniowej, wankomycyna) i pośredniego uwalniania mediatorów komórki tucznej poprzez generowanie anafilatoksyn (immunoglobuliny, kompleksy aktywujące składowe dopełniacza) albo wolno narastające obrzęki spowodowane akumulacją bradykininy (inhibitory konwertazy angiotensyny). Nie jest w tych przypadkach konieczna wcześniejsza ekspozycja na dany lek, a reakcja zwykle nasila się przy zwiększeniu dawki [3, 17].

W reakcji opóźnionej, zależnej od komórek T, wiodące objawy dotyczą zwykle skóry. Najczęściej jest to osutka płamisto-grudkowa. Z kolei rzadkie, ale ciężkie klinicznie objawy reakcji opóźnionych obejmują zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczną nekrolizę naskórka (*toxic epidermal necrolysis*; TEN), ostrą uogólnioną osutkę krostkową (*acute generalized exanthematous pustulosis*; AGEP) i osutkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; DRESS) [3, 18, 19]. Możliwe są również odczynny narządowe, jak zapalenie wątroby, zapalenie płuc, niewydolność nerek. Objawy ze strony narządów wewnętrznych mogą występować jako izolowane bądź razem z objawami skórnymi. Rzadsze reakcje typu II przejawiają się zaburzeniami hematologicznymi (trombocytopenia, leukopenia, anemia), a reakcje typu III zapaleniami naczyń i chorobą posurowiczą [3].

Wiele DHR jest indukowanych powszechnie stosowanymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Obok najlepiej udokumentowanego mechanizmu hamowania cyklooksygenazy-1 związanego z triadą aspirynową (współistnienie astmy oskrzelowej, polipów nosa i krzyżowej nadwrażliwości na NLPZ), wyróżniono obrzęko-pokrzywkę występującą po zastosowaniu różnych NLPZ lub zaostrzającą się po ich stosowaniu [9]. Opisany podział odnosi się przede wszystkim do dorosłych. U dzieci te fenotypy nadwrażliwości na NLPZ trudno wyróżnić, a klasyczna triada aspirynowa

występuje rzadko i dotyczy raczej nastolatków [20]. Dlatego zaproponowano, by traktować je łącznie jako niealergiczną nadwrażliwość na NLPZ z krzyżową reaktywnością [21]. Zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, obserwuje się również obrzeko-pokrzywki i anafilaksję indukowaną pojedynczym NLPZ najprawdopodobniej na podłożu IgE-zależnym oraz typowe opóźnione reakcje (np. osutki płamisto-grudkowe) indukowane niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Z praktycznego punktu widzenia kluczowe znaczenie ma szybkie zidentyfikowanie objawów alarmowych DHR: (i) nagły początek, jednoczesne dolegliwości z kilku układów (np. skóra, układ oddechowy i pokarmowy), spadek ciśnienia tętniczego krwi (podejrzenie systemowej anafilaksji); (ii) stridor wdechowy i dysfonia (podejrzenie obrzęku krtani); (iii) tkliwość skóry, szarofioletowe wykwity tarczowate, nadżerki błon śluzowych, objaw Nikolskiego (podejrzenie SJS); (iv) gorączka, limfadenopatia, eozynofilia krwi obwodowej (podejrzenie DRESS) [3].

Diagnostyka DHR

Proces diagnostyczny powinien być przeprowadzony najlepiej w okresie 4–6 tygodni po całkowitym ustąpieniu wszystkich objawów klinicznych reakcji [3], ponieważ odroczenie diagnostyki może spowodować negatywizację testów. Ważnym elementem wspólnych wytycznych EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*), AAAAI (*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*), ACAAI (*American College of Allergy, Asthma and Immunology*) oraz WAO (*World Allergy Organization*) jest wskazanie sytuacji klinicznych, w których należy podejmować diagnostykę przyczynową DHR, a w których z niej zrezygnować [3]. Diagnostykę wykonuje się, gdy epizod DHR dotyczył kluczowego dla terapii leku i nie ma możliwości jego zamiany na tak samo działający lek o innej strukturze chemicznej, a korzyści z ewentualnego dalszego stosowania podejrzanego leku przewyższają ryzyko związane z diagnostyką. W praktyce sytuacja taka dotyczy zwykle antybiotyków beta-laktamowych, NLPZ czy środków znieczulających miejscowo i każdorazowo wymaga indywidualnej oceny. Zidentyfikowanie po ciężkiej DHR leku sprawczego jest optymalnym sposobem ochrony pacjenta przed kolejną reakcją. Nie podejmuje się diagnostyki, jeśli wywiad w oczywisty sposób wskazuje na brak związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy przyjętym lekiem i reakcją alergiczną, np. brak związku czasowego, podejrzan lek był przyjmowany ponownie po epizodzie DHR z dobrą tolerancją albo objawy pojawiały się także bez związku z przyjęciem leku.

Rekomendowany algorytm diagnostyczny składa się z trzech podstawowych etapów: wywiadu i badania fizykalnego, testów skórnych i laboratoryjnych oraz prób prowokacyjnych [3]. Podczas wywiadu konieczne jest uzyskanie od pacjenta informacji o zażywanych lekach, dawkach i trwaniu leczenia oraz dokładnego opisu objawów. Dla zidentyfikowania leku przyczynowego zasadnicze znaczenie ma ustalenie zależności czasowych pomiędzy przyjmowanymi lekami a objawami nadwrażliwości. Usystematyzowany wywiad w postaci formularza dla przypadków DHR został przygotowany przez Europejską Sieć Badania Alergii

na Leki (*European Network of Drug Allergy*; ENDA) [22] i jest dostępny w wersji polskiej [23]. W badaniu fizykalnym należy zwrócić uwagę na wymienione wyżej objawy alarmowe. W praktyce alergolog często bada pacjenta w okresie bezobjawowym kilka tygodni lub miesięcy po DHR. Dlatego w przypadku powtarzających się reakcji podejrzewanych o polekowe podłoże istotne jest pouczenie chorego o konieczności samoobserwacji i fotografowania zmian skórnych, co w dobie smartfonów nie jest trudne.

W kolejnym etapie diagnostyki wykonywane są testy skórne. Testy skórne punktowe i śródskórne rekomendowane są, jeśli podczas DHR wystąpiły polekowe objawy o charakterze natychmiastowym, jak anafilaksja, skurcz oskrzeli, nieżyt nosa, pokrzywka lub obrzęk. Natomiast testy płatkowe i późne odczyty testów śródskórnych wykonuje się w diagnostyce nienatychmiastowych DHR, takich jak osutka płamisto-grudkowa, kontaktowe zapalenie skóry czy rumień trwały [24]. W tym ostatnim przypadku wykonanie testu płatkowego w miejscu pierwotnej zmiany może przynieść dodatnią reakcję, nawet gdy test nałożony w okolicy międzyłopatkowej jest ujemny. W ciężkich skórnych reakcjach polekowych (AGEP, DRESS, SJS/TEN) nie wykonuje się testów śródskórnych, a testy płatkowe są „uzasadnione pod szczególnymi warunkami” [25], przede wszystkim należy rozpocząć testowanie od stężeń 100 (10)-krotnie niższych niż rutynowe [26]. Testy płatkowe przeprowadzone na dużej grupie pacjentów z ciężkimi skórными reakcjami polekowymi wykazały dobry profil bezpieczeństwa [27].

Testy skórne punktowe charakteryzują się stosunkowo wysoką czułością, niskimi kosztami wykonania, prostotą procedury i szybko uzyskiwanym wynikiem. Testy śródskórne – stosowane, gdy test punktowy jest negatywny – są czulsze, ale mniej swoiste od testów punktowych, a także trudniejsze w wykonaniu i interpretacji. Podobnie testy płatkowe wymagają doświadczenia w prawidłowej interpretacji wyników, a optymalne punkty czasowe odczytu – poza dniem 2. i 3. (4.) od założenia – obejmują też dzień 7. [28]. Istotnym ograniczeniem testów skórnych jest brak wiarygodnej walidacji stężeń testowych dla większości leków. Wytyczne EAACI rekomendują stężenia jedynie dla kilku grup leków (beta-laktamów, leków okołoooperacyjnych, heparyn, soli platyny i środków kontrastowych), jako wystarczająco udokumentowane [6]. Dodatni wynik testu skórznego oznacza uznanie chorego za bezterminowo uczulonego, z drugiej strony ujemny wynik testu nie wyklucza oczywiście rozwinięcia się alergii na dany lek w przyszłości [3].

Gdy testy skórne są negatywne bądź niedostępne, pomocne mogą być badania laboratoryjne: w reakcjach typu I oznaczanie stężeń lekowo-swoistych IgE (dostępne dla dużej liczby substancji, ale w większości bez odpowiedniej walidacji) oraz test aktywacji bazofilów (pomocnicze znaczenie w wybranych grupach leków); w reakcjach typu II i III pomiar stężenia przeciwciał IgM i IgG, test Coombsa, hemolizy, oznaczanie krążących kompleksów immunologicznych i składowych dopełniacza; w reakcjach typu IV najlepiej udokumentowaną wartość diagnostyczną ma test transformacji blastycznej (aktywacji) limfocytów (ze względu na wymagającą procedurę wykonywany w wyspecjalizowanych laboratoriach) [19, 29], aczkolwiek wiele markerów powierzchniowych i cytokin wydzielanych pod wpływem aktywacji

lekiem komórek immunokompetentnych ma potencjalne znaczenie diagnostyczne [30, 31]. Należy przy tym pamiętać, że większość testów *in vitro* stosowanych w DHR charakteryzuje się wysoką swoistością i niską czułością, a ich wyniki należy interpretować w kontekście całego obrazu klinicznego. Testy *in vitro* są szczególnie pomocne, gdy pacjent stosował równocześnie kilka leków, a diagnozowana reakcja miała ciężki, zagrażający życiu przebieg i próba prowokacyjna jest przeciwwskazana [30].

Koncepcja farmako-immunologiczna wyjaśniająca podłoże niektórych DHR [32] zaowocowała wprowadzeniem do diagnostyki badań laboratoryjnych o charakterze prewencyjnym. Wykazano związek pomiędzy ekspresją odpowiednich alleli układu HLA a występowaniem nadwrażliwości na wybrane leki [33]. Dla naszego regionu geograficznego istotna jest zależność między występowaniem HLA-B*5701 (u około 6–8% przedstawicieli rasy białej) a reakcją na abakawir prowadzącą do wystąpienia DRESS [34]. Innym ważnym związkiem jest występowanie HLA-B*1502 w populacji chińskiej (około 10%) a reakcją na karbamazepinę powodującą TEN lub SJS [35]. Stwierdzenie obecności allelu ryzyka jest przeciwwskazaniem do podania leku i pozwala uniknąć DHR o ciężkim przebiegu. Oznaczanie alleli ryzyka w zakresie HLA stanowi wyjątek od ogólnej zasady, by nie wykonywać diagnostyki tzw. profetycznej u osób bez wywiadu osobniczego w kierunku DHR.

Dodatni wynik testów skórnych lub testów *in vitro* jest podstawą do unikania testowanego leku, natomiast wynik ujemny wymaga weryfikacji próbą prowokacyjną (*drug provocation test*; DPT) uznawaną za „złoty standard” w diagnostyce DHR.

Celem próby prowokacyjnej jest identyfikacja leku sprawczego. Odtworzenie podczas próby objawów DHR potwierdza związek przyczynowo-skutkowy z przyjmowaniem leku, a brak objawów wyklucza taki związek. W zależności od przyjętej strategii diagnostycznej próba może też posłużyć ocenie tolerancji leku alternatywnego, np. preferencyjnego COX-2 inhibitora w podejrzeniu nadwrażliwości na NLPZ. Przyjmuje się, że lek podejrzewany o wywoływanie reakcji nadwrażliwości powinien być podany tą samą drogą, jaką był przyjmowany podczas wystąpienia epizodu DHR, aczkolwiek preferowana jest droga doustna, o ile to możliwe [3].

Zaleca się, by DPT był przeprowadzany przez doświadczony personel przeszkolony w zakresie rozpoznawania i leczenia ostrych reakcji alergicznych oraz stanów nagłych, z dostępem do zestawu resuscytacyjnego [3, 25]. W niedawno opublikowanym stanowisku WAO sprecyzowano bardziej szczegółowo warunki wykonywania testu (personel – alergolog, miejsce – ambulatorium lub szpital zależnie od oceny ryzyka, czas obserwacji – co najmniej 2 h po stabilizacji ewentualnych objawów) [36]. Warto też nadmienić, że aktualne stanowisko EAACI dotyczące populacji pediatrycznej wprowadza, istotną z praktycznego punktu widzenia, modyfikację do najbardziej rozpowszechnionego schematu diagnostycznego (wywiad – testy skórne i laboratoryjne – prowokacja). Mianowicie w przypadkach łagodnych reakcji nienatychmiastowych (tj. osutki plamistogrudkowe) dopuszcza się pominięcie przed wykonaniem DPT bolesnych i źle tolerowanych przez dzieci testów skórnych, a szczególnie śródskórnych [37].

Niewątpliwie ograniczenia DPT, poza oczywistym ryzykiem nawrotu objawów DHR, to możliwość resensytyzacji na lek sprawczy, uzyskania wyniku zarówno fałszywie ujemnego (desensytyzacja w trakcie prowokacji, brak kofaktorów, zbyt krótka obserwacja), jak i fałszywie dodatniego (chory subiektywnie ocenia objawy takie jak świąd lub duszność w trakcie testu). DPT jest przeciwwskazany, jeśli ewentualne odtworzone objawy mogą być trudne do kontroli (SJS/TEN, AGEP, DRESS, zaburzenia hematologiczne, zajęcie narządu wewnętrznego), a także w ciąży, przy braku współpracy z chorym, współistniejących ciężkich schorzeniach [3, 25].

Postępowanie po reakcji nadwrażliwości i wtórna profilaktyka

Postępowanie w polekowych reakcjach nadwrażliwości uzależnione jest od typu reakcji. W przypadku reakcji natychmiastowych należy odstawić lek odpowiedzialny za reakcję i natychmiast wdrożyć standardowe leczenie objawowe. W reakcjach nienatychmiastowych lek należy odstawić w przypadku wspomnianych wyżej objawów alarmowych lub jeśli ryzyko związane z objawami nadwrażliwości przewyższa korzyści z kontynuacji terapii [3].

Unikanie leku, który wywołał reakcję nadwrażliwości, i leków wykazujących reaktywność krzyżową jest zalecane przez całe życie pacjenta. Zalecenie to otrzymało jednak niski poziom rekomendacji ekspertów, ze względu na słabo poznaną odległą reaktywność na lek sprawczy u chorych z przebytym DHR [3]. Pacjent powinien otrzymać pisemną informację wskazującą lek sprawczy wraz z listą leków, których nie może zażywać, oraz listę z bezpiecznymi lekami alternatywnymi [37]. Również zgłoszenie działania niepożądanego leku jest ważnym elementem postępowania. Choć wiąże się z dodatkowymi czynnościami administracyjnymi, to niekiedy jest głównym źródłem informacji o nietypowych lub groźnych reakcjach polekowych, szczególnie w przypadku nowych preparatów. Przed wypisaniem recepty należy pamiętać o zapytaniu chorego o ewentualne alergie na leki.

Prewencja za pomocą premedykacji systemowymi glikokortykosteroidami i lekami przeciwhistaminowymi jest pomocna głównie w niealergicznych DHR (np. indukowanymi wankomycyną czy jodowymi środkami kontrastowymi). Innym sposobem postępowania w DHR jest desensytyzacja (indukcja przejściowego stanu tolerancji na lek sprawczy). Jest ona stosowana w wyjątkowych sytuacjach, kiedy lek wywołujący DHR jest niezbędny do terapii i brak równorzędnego pod względem skuteczności i/lub bezpieczeństwa leku alternatywnego. Typowe przykłady zastosowań desensytyzacji to nadwrażliwość na sulfonamidy w infekcji HIV, sole platyny i taksany w schorzeniach nowotworowych, penicylinę w kile u ciężarnej, czy aspirynę u chorych ze wskazaniem do leczenia przeciwplatekowego. Opublikowano wiele protokołów desensytyzacji [38], a jednym z najczęściej wymienianych w literaturze jest protokół zaproponowany przez Castells [39], który składa się z 12 etapów. Ogólną zasadą wszystkich protokołów jest stopniowe zwiększanie dawki leku poczynawszy od bardzo

małej, aż do osiągnięcia dawki terapeutycznej. Tolerancja utrzymuje się dopóki lek jest stale podawany.

Podsumowanie

Polekowe reakcje nadwrażliwości stanowią ważny problem z punktu widzenia systemu opieki zdrowotnej, ale również pojedynczego pacjenta. Ze względu na wysoką częstość generują one wysokie bezpośrednie i pośrednie koszty związane z diagnostyką i leczeniem, absencją pacjentów w pracy, stosowaniem alternatywnych – mniej skutecznych, mniej bezpiecznych albo droższych leków, co wpływa negatywnie na jakość życia chorych. Niekorzystne jest zarówno niedoszacowanie występowania DHR (ryzyko zignorowania zagrożenia związanego z reekspozycją na lek sprawczy), jak i przeszacowania (stosunkowo częste zjawisko obawy przed stosowaniem całych grup leków, np. antybiotyków po jednorazowym epizodzie nadwrażliwości wywołanym jednym lekiem).

Większość badań nad DHR prowadzona była na małych i/lub niejednorodnych pod względem objawów klinicznych oraz leków sprawczych grupach chorych. Wnioski z nich płynące wymagają potwierdzenia w badaniach na dużych i dobrze zdefiniowanych klinicznie grupach pacjentów. Wiele aspektów DHR pozostaje słabo poznanych, np. wpływ infekcji wirusowych na występowanie i przebieg polekowych reakcji nadwrażliwości. Inne wymagają szerszej implementacji do codziennej praktyki (czynniki ryzyka związane z HLA), a nowo wprowadzane leki niosą kolejne wyzwania dla badaczy.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309–316.
- [2] Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597–1601.
- [3] Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420–437.
- [4] Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int* 2015;24:94–105.
- [5] National Clinical Guideline Centre (UK). Drug Allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Sep.
- [6] Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702–712.
- [7] Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al., on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016;71:149–161.
- [8] Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PA, Farooque S, et al. Standards of Care Committee of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2015;45:300–327.
- [9] Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011;66:818–829.
- [10] Porębski G. *Alergia na Leki*. W: Obtulowicz K, red. *Alergologia*. Warszawa: PZWL; 2016. p. 438–450.
- [11] Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–836.
- [12] Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:166–179.
- [13] de Las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. *Int J Mol Sci* 2017;18(6).
- [14] Coombs PR, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. W: Gell PG, red. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford: Oxford University Press; 1968. p. 575–596.
- [15] Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3 Suppl): S67–S73.
- [16] Bircher AJ, Scherer Hofmeier K. Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:263–264.

- [17] Bieńkiewicz B, Kowalski ML. Alergia na leki. W: Kowalski ML, red. Immunologia kliniczna. Łódź: Mediton; 2000. p. 297–328.
- [18] Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683–693.
- [19] Porebski G. In Vitro Assays in Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Are They Still Research Tools or Diagnostic Tests Already? *Int J Mol Sci* 2017;18(8).
- [20] Cousin M, Chiriac A, Molinari N, Demoly P, Caimmi D. Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:743–748.
- [21] Ameratunga R, Randall N, Dalziel S, Anderson BJ. Samter's triad in childhood: a warning for those prescribing NSAIDs. *Pediatr Anesth* 2013;23:757–759.
- [22] Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54:999–1003.
- [23] Jenerowicz D, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Diagnostyka niepożądanych reakcji polekowych – modyfikacja kwestionariusza European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Drug Hypersensitivity i European Network of Drug Allergy. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2005;XXII(3):112–118.
- [24] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45–51.
- [25] Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854–863.
- [26] Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321–328.
- [27] Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013;168:555–562.
- [28] Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73:195–221.
- [29] Porebski G, Gschwend-Zawodniak A, Pichler WJ. In vitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2011;41:461–470.
- [30] Porebski G, Pecaric-Petkovic T, Groux-Keller M, Bosak M, Kawabata TT, Pichler WJ. In vitro drug causality assessment in Stevens-Johnson syndrome – alternatives for lymphocyte transformation test. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1027–1037.
- [31] Porębski G, Czarnobilska E, Bosak M. Cytotoxic-based assays in delayed drug hypersensitivity reactions induced by antiepileptic drugs. *Pol Arch Med Wewn* 2015;125:823–834.
- [32] Gerber BO, Pichler W. The p-i Concept: Evidence and Implications. W: Pichler W, red. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007. p. 66–73.
- [33] Pavlos R, Mallal S, Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2012;13:1285–1306.
- [34] Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568–579.
- [35] Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126–1133.
- [36] Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J* 2016;9:33.
- [37] Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Bavbek S, Bircher A, Bilo B, et al. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy* 2016;71:1533–1539.
- [38] Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357–1366.
- [39] Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. *Curr Pharm Des* 2008;14:2892–2901.