

Prof. Dr. Kemény Lajos tízéves tanszékvezetői jubileumára

Gyógyszerallergia: nemzetközi konszenzus

International Consensus on Drug Allergy (ICON)

ÓNODI KATINKA DR., BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és
Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A dolgozatban a szerzők magyar nyelven ismertetik a 2014-ben megjelent nemzetközi konszenzus összefoglalását a gyógyszerallergiákkal kapcsolatban. A cikk nem szó szerinti fordítás, tartalmazza a szerzők véleményét is, természetesen ez világosan kiderül a szövegből. A nemzetközi ajánlás ismerete fontos a magyar orvosoknak, betegeknek, ugyanakkor lehetőségeink, tapasztalatunk alakíthatja a magyarországi gyakorlatot. Ezért is lesz fontos a nemzetközi ajánláshoz igazodva magyar javaslatot készíteni a gyógyszerallergia témában is.

SUMMARY

In the present work the authors describe in Hungarian the summary of the Consensus on Drug Allergy, published in 2014. The paper is not a word by word translation, it consists the authors opinion and experience on the subject, however the paper clearly states what is the international consensus and what are the authors own remarks. It is important for all Hungarian physicians, patients to know about the international consensus on the subject of Drug Allergy, but local custom, experience and availabilities of lab techniques and experts could and should alter the protocoll. A Hungarian guideline on the subject is much needed.

Kulcsszavak:
gyógyszer - allergia - túlérzékenység

Key words:
drug - allergy - hypersensitivity

A bőrgyógyászati gyakorlatban szinte napi rutin a gyógyszer indukálta különböző bőrreakciókkal jelentkező betegek ellátása. Bár különösen az utóbbi 10 évben nagyon sok ismeret halmozódott fel a gyógyszer indukálta reakciókkal kapcsolatban, a gyógyszerallergia diagnosztikája, és főleg a betegek kivizsgálásának menete egyáltalán nem egyértelmű. A feladat nem egyszerű, hazánkban is inkább csak a klinikai centrumokban folyik a gyógyszerallergiás betegek kivizsgálása és a hazai gyakorlatról is elmondható, hogy nem egységes. Ezért is különösen fontos és üdvözlhető, hogy 2014-ben nemzetközi konszenzus született a gyógyszerallergiákkal kapcsolatban, mely az Allergy c. folyóiratban jelent meg (1). Különböző nemzetközi allergológus szervezetek támogatásával egy összefoglaló füzetet is kiadtak, ennek ismertetését szolgálja a jelen dolgozat. Jó volna, ha a nemzetközi konszenzus alapján meghonosítanánk a hazai centrumokban is egységes ellátást, és természetesen a nemzetközi konszenzust hazai viszonyokra adaptálva hazai ajánlást is készítenénk.

Bár korábban az allergia kifejezést elsősorban az I. típusú IgE mediálta reakciókra tartottuk fenn, a jelen konszenzus figyelembe veszi a napi szóhasználatot, vagyis minden gyógyszer indukált, immun-mediált túlérzékenységi reakciót gyógyszerallergiának nevez. Az adverz gyógyszerreakciók kb. 15%-a gyógyszerallergiának megfelelő tünetekkel jelentkezik, de ezek egy része nem valódi gyógyszerallergia. Valódi gyógyszerallergiának azokat a reakciókat nevezzük, amelyek hátterében jól definiált immunológiai mechanizmus húzódik meg. A gyógyszer indukálta reakciók egy része, bár tüneteiben hasonlít a gyógyszerallergiához, nem valódi immun-mechanizmusú túlérzékenységen alapul. A nemzetközi konszenzus azt ajánlja, hogy a gyógyszer indukálta túlérzékenység (drug induced hypersensitivity reaction: DHR) megnevezést használjuk minden olyan gyógyszer indukált reakcióra, melynek tünetei a gyógyszerallergiának megfelelnek.

A gyógyszer indukálta túlérzékenységi reakciókat klinikai szempontból két nagy csoportra célszerű osztani: azon-

Típus	Immunmechanizmus	Klinikai tünetek	Kialakulási idő
I. típus	IgE mediálta, hízósejt, basofil degranuláció	urtikária, angioödéma és anafilaxia, bronchospasmus	1-6 óra
II. típus	IgG és komplement mediált citotoxicitás	citopénia	5-15 nap a gyógyszeresedés kezdetétől
III. típus	IgG/IgM mediálta immunkomplex reakció, FcR+ sejtek, komplement Immunkomplex depozíció	vasculitis, urtikária szérumbetegség	7-8 nap a szérumbetegség 7-21 nap a vasculitis a gyógyszeresedés kezdetétől
IVa típus	Th1-sejt (IFN-gamma) monocita infiltráció	dermatitis	1-21 nap a gyógyszeresedés kezdetétől
IVb típus	Th2-sejt (IL-5, IL-4) eozinofil infiltráció	maculopapulósus exanthema (MPE), DRESS	1-néhány nap MPE 2-6 hét DRESS a gyógyszeresedés kezdetétől
IVc típus	CD4+ / CD8+ CTL: perforin granzym B, Fas ligand citotoxicitás keratinocita elhalás	maculopapulósus exanthema, SJS/TEN	1-2 nap fix gyógyszerexanthema esetén 4-28 nap SJS/TEN a gyógyszeresedés kezdetétől
IVd típus	T-sejtes neutrofil aktiváció IL-8, IL-17, GM-CSF	Acut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP)	1-2 nap, de lehet hosszabb a gyógyszeresedés kezdetétől

1. táblázat

Az adverz gyógyszerreakciók felosztása a kialakító túlérzékenységi reakciók alapján

nali reakciók, melyek a gyógyszer expozíciót követő 1 órán belül (maximum 6 órán belül) alakulnak ki, illetve a késői reakciók, melyek tünetei 1 órán túl, de inkább 6-8 órával a gyógyszer expozíciót követően kezdenek kialakulni. A korai reakció klasszikus példája az anaphylaxia, tüneteiben urticaria, angioödéma, gasztro-intesztinális panaszok, conjunctivitis, rhinitis, bronchospasmus, súlyos esetben sokk a jellemző. Általában IgE mediált a reakció, amennyiben nem, akkor a jelen konszenzus nem a korábban használt anafilaktoid reakció elnevezést javasolja, hanem a nem allergiás túlérzékenységi reakció kifejezés használatát.

A kialakulás mechanizmusát tekintve az 1. táblázat foglalja össze a gyógyszer indukálta reakciókat.

A gyógyszerallergiák kialakulásának mechanizmusában a gyógyszerek vagy metabolitjaik fehérjéhez kötődve hapténként teljes antigénné válnak, és így indukálnak immunválaszt, vagy direkt T sejt receptor aktivációt okoznak, a T sejt receptorokhoz vagy a HLA molekulákhoz kötődve, ez a gyógyszer farmakológiai interakciója az immunreceptorokkal (p-i). A HLA kötés jelentőségét példázza az Abacavir kötődése a HLA-B*5701-hez.

Vírusok a gyógyszerreakciókhoz hasonló tüneteket okozhatnak önmagukban is, de úgy is, hogy gyógyszerekkel vagy metabolitjaikkal interakcióba lépnek. Erre példa az amoxicillin indukálta bőrreakció mononukleózisban, illetve a HHV-6 indukálta DRESS.

A nem valódi allergiás, de hasonló tüneteket okozó gyógyszerreakciókban szerepet játszó mechanizmusok:

nem specifikus histamin felszabadulás masztocitákból, bazofilekből (opiátok, vancomycin és kontrasztanyagok okoznak ilyen reakciókat); a bradikinin akkumulációja ACE gátlók hatására; komplement aktiváció protaminok hatására; az arachidonsav metabolizmus megváltoztatása NSAID, aspirin hatására; béta-blokkolók, szulfitokból felszabaduló szulfur dioxid farmakológiai hatásaként kialakuló bronchospasmus.

Klinikai tüneteit tekintve a korai reakciókra jellemző az urtikária, angioödéma, rhinitis, conjunctivitis, bronchospasmus, gasztro-intesztinális tünetek, súlyos esetben anafilaxiás sokk.

A késői reakciók különböző bőrtünetekkel jelentkeznek. Ilyenek a késői urtikária, urtikária vasculitis, vasculitis, maculopapuláris exanthéma (MPE), fix reakció, hólyagos bőrtünetek, multiforme jellegzetes tünetei (TEN) (Toxic Epiderma Necrolysis), SJS (Stevens-Johnson Syndrome), generalizált fix gyógyszer exanthema, ami lehet hólyagos is, AGEP (Acute Exanthematous Pustulosis), inertriginózus, flexurális szimmetrikus gyógyszer indukálta exanthema (Symmetrical Drug-related Intertriginous Flexural Exanthema: SDRIFE). A belső szervek érintettsége is előfordul, ami nagyon ritkán bőrtünetek nélkül is jelentkezhet: hepatitis, pneumonitis, veseelégtelenség, anaemia, neutropenia, thrombocitopenia. Bel-szervi érintettség elsősorban DRESS/HSS/DiHS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndromes, Hypersensitivity Syndrome, Drug induced Hypersensiti-

vity Syndrome) szindrómában, vasculitis és a SJS/TEN eseteiben fordul elő.

Nem biztos, hogy az IgE mediálta gyógyszerérzékenység életre szóló, bár évekig is fennállhat. A késői, sejt mediálta reakciók hosszabb életűek, mindenesetre ajánlott a kiváltó gyógyszer és a vele esetleg keresztreakgáló gyógyszerek életen át tartó teljes kerülése.

A gyógyszerallergia diagnózisa alapos anamnézis, standardizált bőrpróbák, megbízható in vitro tesztek és provokáció alapján állítható fel. A gyógyszerallergia diagnózis téves felállítása a betegre nézve sokkal kevésbé előnyös, mint a gyógyszerallergia teljes kivizsgálása, ugyanakkor szűrővizsgálat gyógyszerallergia irányába anamnesztikus adatok nélkül nem javasolt.

Mikor javasolt a gyógyszerallergia kivizsgálása?

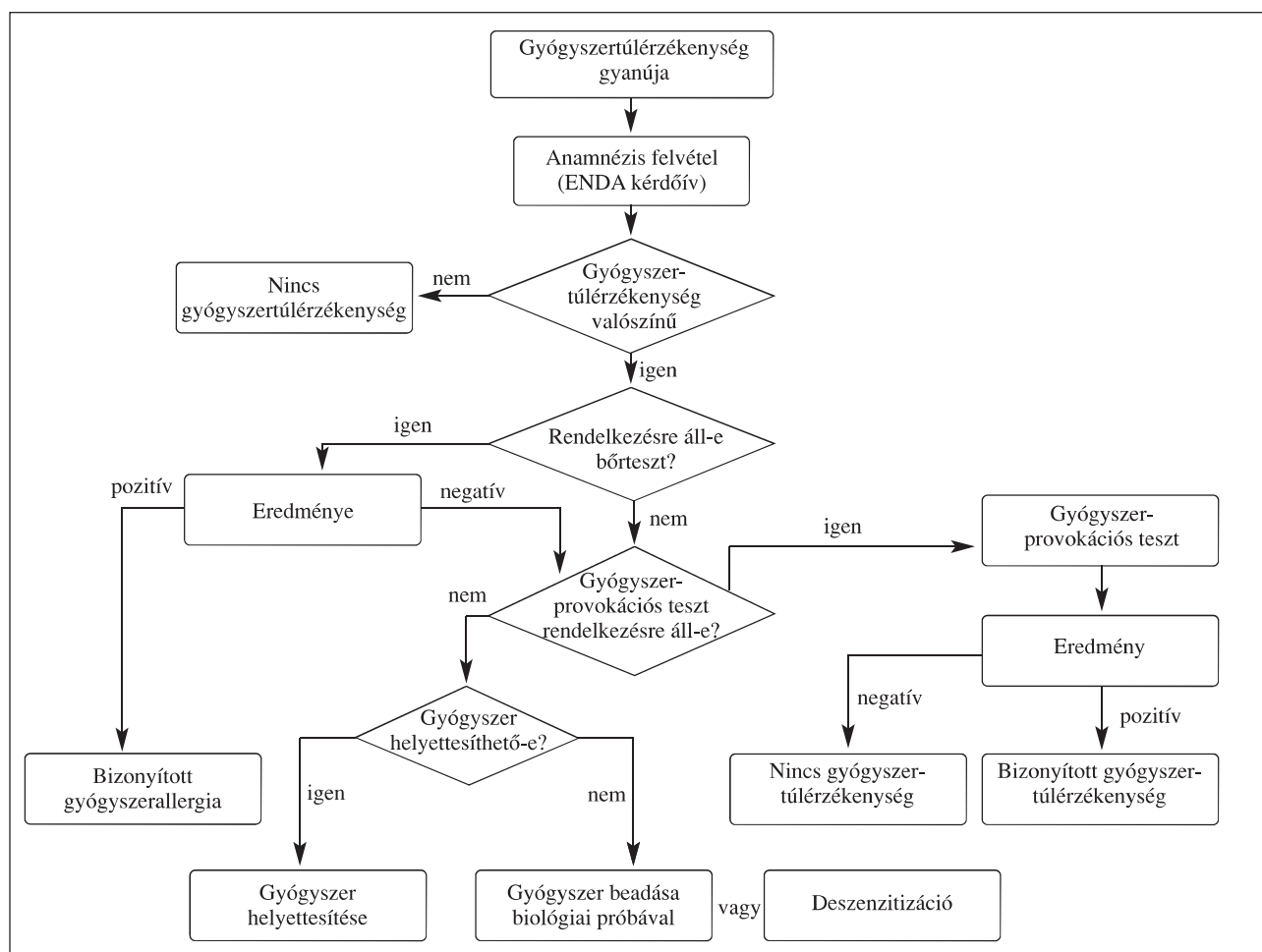
1. Ha anamnesztikus adatok vannak a gyógyszerallergia vonatkozásában és szükség van a gyógyszerre, ami nem helyettesíthető más, szerkezetileg különböző alternatív terápiával. A kockázat/előny (risk/benefit) arány pozitív.
2. Ha nagyon súlyos gyógyszerallergiás megbetegedés fordult elő, a betegre nézve fontos a valódi kiváltó gyógyszer felfedése, ezáltal óvjuk meg későbbi veszélyes reakciók kialakulásától.

Mikor nem javasolt a gyógyszerallergia kivizsgálása?

1. Bizonytalan anamnézis (bizonytalan tünettan, bizonytalan kapcsolat a gyógyszerhasználat és a tünetek között, reakciók kialakulása gyógyszerhasználat nélkül, gyógyszerhasználat reakciók kialakulása nélkül).
2. Ha biztos alternatív diagnózisunk van, például krónikus urtikária vagy herpes vírus infekció.
3. Gyógyszerprovokációt ne végezzünk akkor, ha nagyon súlyos, nem kontrollálható, életveszélyes reakciója volt a betegnek.

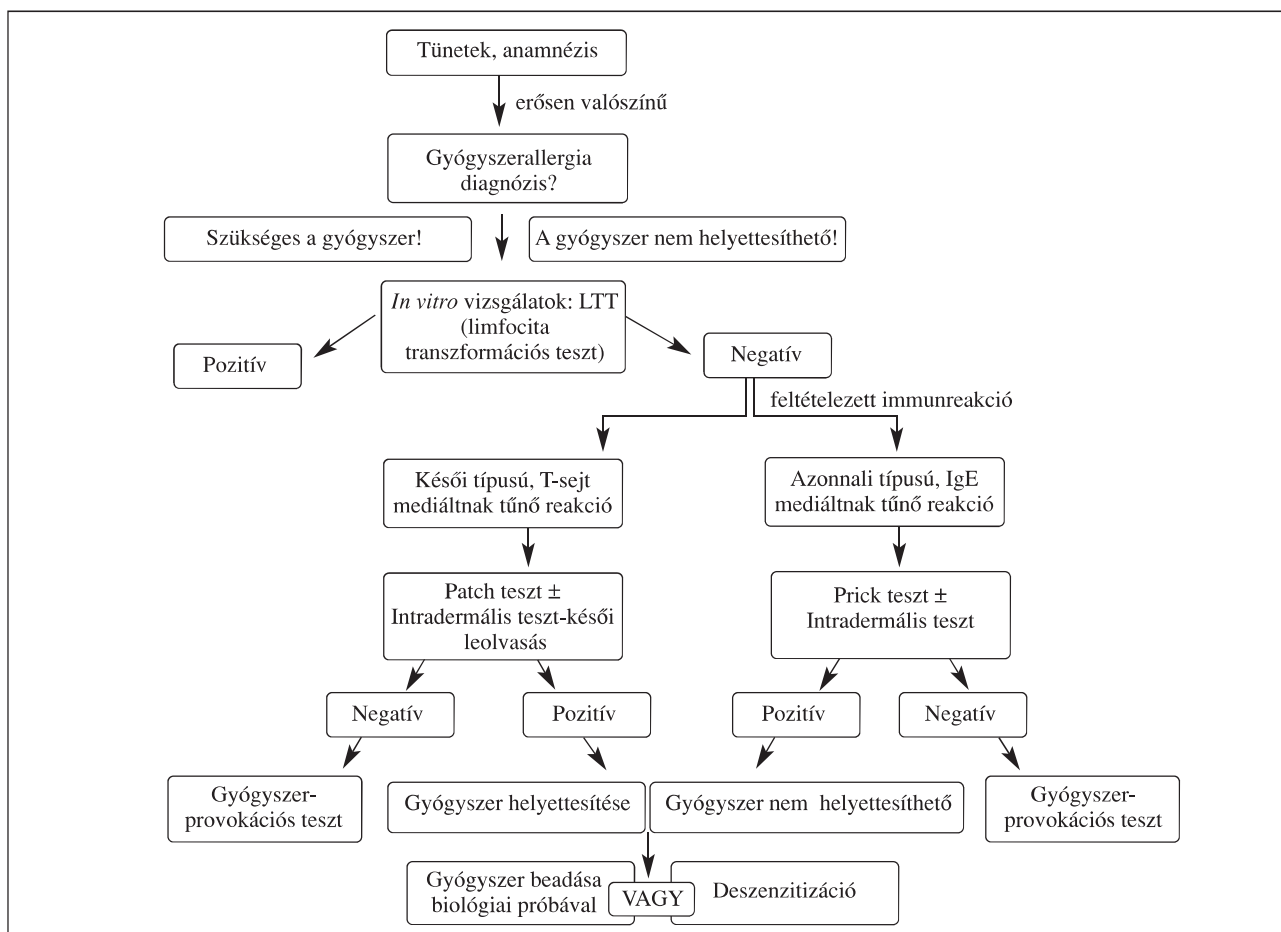
A kivizsgálás javasolt ideje: 4-6 héttel a betegség teljes gyógyulását követően.

Az 1. ábra mutatja a nemzetközi ajánlás gyógyszerallergia kivizsgálásának menetét. A 2. ábrán a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján eddig alkalmazott gyógyszerallergia kivizsgálás menetét tüntettük fel. Alapvető eltérést jelent a kivizsgálás menetében, hogy klinikánk speciális immunológiai laboratóriumában nagy hagyománya van az *in vitro* limfocita transzformációs vizsgálat elvégzésének, mely a gyógyszerreakciókban résztvevő T sejtek vizsgálatára szolgál. Ez a vizsgálat világméretben is csak néhány specializált laboratóriumban érhető el, ezért nincs benne a nemzetközi ajánlásban, bár jelzik, hogy ez az *in vitro* vizsgálómódszer a legígéretesebb a gyógyszerallergia kivizsgálásában.



1. ábra

A gyógyszerallergia kivizsgálásának menete a nemzetközi ajánlások szerint



2. ábra

A gyógyszerallergia kivizsgálásának menete a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján

A klinikai diagnózis felállítását egységesíti és egyszerűsíti az ENDA (European Network of Drug Allergy) kérdőív alkalmazása (2).

A kérdőívben a tünettan kiemelten fontos: a tünetek kialakulásának pontos ideje a gyógyszeresedés kezdetéhez viszonyítva, azon gyógyszerek pontos kiderítése, melyeket a beteg egyidejűleg szed vagy szedett, valamint az anamnézisben szereplő korábbi allergiás megbetegedések pontos rögzítése.

Korai reakció esetén prick teszt végzése javasolt, amennyiben ez negatív, akkor a bőrteszt szenzitivitása intradermális teszt végzésével fokozható. A bőrpróba szenzitivitása, prediktív értéke nem egységes, a különböző gyógyszerek nagyon eltérő eredményt mutatnak. A teszt jól működik béta laktám antibiotikumok, izomrelaxánsok, heparin és platina só esetén, más gyógyszereknél kevésbé megbízhatóak az eredmények.

A késői reakciók esetén patch teszt és/vagy késői leolvasás intradermális teszt elvégzése javasolt. Sajnos a legtöbb gyógyszerre nincs standardizált, validált tesztelési módszer kidolgozva. Sokszor nem az eredeti gyógyszer, hanem annak metabolitja felelős a tünetek kialakulásáért, ilyen esetekben egyértelműen gyógyszerprovokáció ajánlott.

A gyógyszerprovokáció a gyógyszerallergia diagnosztikájának „arany standardja”. Különösen ajánlott elvégezni

a béta laktám antibiotikumok, az NSAID (non-steroidal antiinflammatory drugs), a lokális anaesztetikumok, illetve nem béta laktám antibiotikumok esetében, főleg akkor, ha a bőrteszt negatív. Ha az anamnézis megbízható, akkor a provokáció direktben alternatív gyógyszerrel végezhető. A gyógyszerprovokáció preferált módja a per os provokáció. A gyógyszerprovokációval kapcsolatban az alábbi szabályok betartása ajánlott:

1. *Kontraindikált*, ha súlyos, életveszélyes, nem kontrollálható reakciója volt a betegnek:
 - SJS (Stevens-Johnson Syndrome), TEN (Toxic Epidermal Necrolysis), vasculitis, DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), AGEP (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis)
 - belszervi érintettség bármely esete
 - anafilaxia tesztelhető, de csak a kockázat/előny megfelelő arányát figyelembe véve.
2. *Nem javasolt* a gyógyszerprovokáció
 - ha a kiváltó gyógyszer alkalmazása nem feltétlenül szükséges, illetve szerkezetileg különböző alternatív gyógyszerek rendelkezésre állnak
 - súlyos egyéb betegsége van a betegnek vagy terhes, hacsak a gyógyszer alkalmazása ilyen kondíciók mellett is életfontosságú.

3. Gyógyszerprovokáció csak a legmagasabb biztonságossági tényezők betartása esetén végezhető

- megfelelően képzett, a súlyos reakciók felismerésében és kezelésében jártas személyzet rendelkezésre áll
- újraélesztésre alkalmas felszereltség és képzettség rendelkezésre áll.

A gyógyszerprovokáció negatív eredménye nem bizonyítja egyértelműen a gyógyszerallergia hiányát, de a negatív prediktív érték béta laktámok esetén 94-98%, NSAID esetén 96% körülire becsült.

A provokáció deszenzitizáló hatását említi az irodalom, de nincsenek egyértelmű adatok ezzel kapcsolatban.

A béta laktám antibiotikumok esetén a provokáció hatására kialakuló allergia (negatív provokációt követően kialakuló pozitív bőrteszt) előfordulhat (0,9-27,9%-ban közölt adatok az irodalomban), ezért súlyos reakciót követő negatív bőrpróba és provokáció esetén ismételt bőrpróba végzése megfontolandó a provokációt követő 2-4 héten.

Az in vitro tesztek közül az LTT a legjobb, a specifikus IgE meghatározás a legtöbb gyógyszer esetében nem validált, általában nem megbízható, a triptáz és hisztamin meghatározás a beteg szérumból akkor segít, ha kétséges a korai reakció (anafilaxia) klinikai diagnózisa. Gyógyszer indukálta II. és III. reakciókban Coombs teszt, in vitro haemolízis teszt, komplement faktorok, immunkomplexek meghatározása elvégezhető, gyógyszer specifikus IgM, IgG esetleg gyógyszer indukálta citopeniákban, vacináláskor jelentkező III. típusú reakciókban dextrán allergia esetén végezhető, de nincsenek validált adatok a teszt értékére vonatkozóan.

Genetikai vizsgálatok: HLA B*5701 meghatározás végzése kötelezően javasolt abacavir alkalmazás előtt (a teszt pozitív prediktív ereje 55%, a negatív 100%, ha a patch teszt negatív). A HLA B*1502 asszociáció Han kínaiakban a carbamazepinnel 100%, ebben a populációban a genetikai vizsgálat fontos.

Az LTT és a basophil aktivációs teszt értéke ítéltető a legmagasabbnak az in vitro tesztek közül, de mindkettőre igaz, hogy nem eléggé validált az értékük az egyes gyógyszerre vonatkozóan.

A gyógyszerallergia kezelése

Az anafilaxia azonnali terápiát igényel, a kiváltó gyógyszert azonnal le kell állítani. Nem anafilaxia esetén a gyógyszer leállítás akkor indokolt, ha a kockázat/előny

analízisben a gyógyszer folytatásának nagyobb a veszélye, mint a leállításnak. Alarmizáló tünetek, melyek súlyos gyógyszerreakció kialakulását jelzik: gyorsan kialakuló többszervi tünetek, nehézlégzés, dysphonia, sialorrhoea, bőrfájdalom, atípusos target bőrléziók, különös tekintettel a hólyagképződésre, nyálkahártyaeróziók, láz, 50%-nál nagyobb bőrfelületű bőrtünet, purpuriform papulák, necrosis. Ezen tünetek jelentkezésekor szükséges egyéb teendők: vérnyomásellenőrzés, vérkép (citopeniák, eosinophilia, atípusos limfociták), vesefunkció (urea, kreatinin), májfunkció (transzaminázok), proteinuria, hypokomplementemia meghatározása. Ezekkel a vizsgálatokkal tudjuk a súlyosabb reakciók kialakulását megerősíteni.

A gyógyszerallergiás betegeknek adjunk listát az alternatív gyógyszer lehetőségekről. Az alternatív terápia beállítását esetenként hospitalizációhoz kötött gyógyszerterheléssel kell elvégezni, ha az új gyógyszer szerkezetileg nagyon hasonló. Minden orvosnak kötelező a gyógyszerallergiával kapcsolatban az anamnesztikus adatok felvétele, mielőtt bármilyen gyógyszert rendel a betegnek. Premedikáció szteroid és antihisztamin adásával elsősorban a nem allergiás reakciók esetén jön szóba, annak tudatával kell alkalmazni, hogy ez nem biztos, hogy megakadályozza az anafilaxia kialakulását.

Gyógyszer deszenzitizáció: alkalmazása elsősorban I. típusú reakciók esetén jön szóba, a nem korai típusú gyógyszer indukálta reakciók esetén a gyógyszer deszenzitizációról egyelőre nincsenek megbízható adatok.

A gyógyszer deszenzitizálás elsősorban az alábbi esetekben jön szóba: HIV betegeknek szulfonamidokkal, cisztás fibrózisban quinolonokkal, béta laktámokkal, amennyiben más antibiotikumtól nem várható hatás, antituberkulotikumokkal, tetanus vaccinnal, desferoxaminnal haemochromatosisban, taxan, platina alapú kemoterápiás szerekkel tumorokban, monoklonális ellenanyagokkal hematológiai és nem hematológiai eredetű daganatos betegségekben, aspirin deszenzitizálás szelektált betegeknél.

IRODALOM

1. Demoly P., Adkinson N. F., Brockow K. és mtsai.: International Consensus (ICON) on Drug Allergy. Allergy (2014) 69, 420-437.
2. Demoly P., Kropf R., Bircher A. és mtsai.: Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. Allergy (1999) 54, 999-1003.

Érkezett: 2014. 07. 21.

Közlésre elfogadva: 2014. 08. 01.