

SESJE WYKŁADOWE - STRESZCZENIA WYKŁADÓW

Diagnostyka nieatopowej (IgE niezależnej) nadwrażliwości na pokarmy

ANNA BRĘBOROWICZ

Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej
i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Alergia pokarmowa jest jedną z postaci nieprawidłowej reakcji na pokarm, która jest uwarunkowana swoistą patologiczną odpowiedzią immunologiczną i która występuje w sposób powtarzalny po każdej ekspozycji. Podłoże immunologiczne alergii pokarmowej jest zróżnicowane i przebiega z udziałem lub bez udziału przeciwciał IgE co warunkuje odrębności przebiegu klinicznego oraz postępowania diagnostycznego. Ponieważ w rozpoznawaniu alergii pokarmowej IgE-niezależnej kluczowe znaczenie mają objawy kliniczne konieczna jest znajomość różnych jej postaci. Wśród nich wyróżnia się: zapalenie jelit indukowane białkami pokarmowymi (ang. FPIES, *Food protein-induced enterocolitis syndrome*), alergiczne zapalenie odbytnicy (ang. FPIAP, *Food protein-induced allergic proctocolitis*), enteropatię indukowaną białkami pokarmowymi (ang. FPE, *Food protein-induced enteropathy*), celiakię, zespół Heinera i niedokrwistość z niedoboru żelaza indukowaną białkami mleka krowiego. Z punktu widzenia praktyki alergologicznej znaczenie mają przede wszystkim 3 pierwsze postaci i dlatego ich omówieniu poświęcono dalszą część prezentacji. Ostatnie 2 postaci występują rzadko, celiakia

i inne postaci nietolerancji glutenu znajdują się w kręgu zainteresowań gastroenterologów.

FPIES, FPIAP i FPE są najczęściej spowodowane alergenami mleka krowiego i soi, rzadziej białkami jaj, zbóż, ryb, mięs, sezamem, kukurydzą lub innymi alergenami. Objawy występują na ogół w pierwszym roku życia z następującą remisją. Najcięższy i najbardziej dynamiczny jest przebieg FPIES z gwałtownymi wymiotami, biegunką, ciężkimi zaburzeniami ogólnoustrojowymi, błądzą, apatią, odwodnieniem, hipotonią, hipotermią, zaburzeniami metabolicznymi, aczkolwiek w przewlekłej postaci tego zespołu objawy są mniej burzliwe. Alergiczne zapalenie odbytnicy manifestuje się stolcami z domieszką świeżej krwi i śluzu przy prawidłowym przyroście masy ciała i rzadkim współistnieniu dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Występuje częściej u dzieci karmionych naturalnie i jest jedną z częstszych przyczyn obecności krwi w stolcu. W obrazie klinicznym FPE dominuje przewlekła biegunka, u większości chorych występują także wymioty, a w konsekwencji zaburzenia w odżywieniu, nie ma krwawienia z przewodu pokarmowego. W badaniach laboratoryjnych największe odchylenia stwierdza się w zespole FPIES (leukocytoza z neutrofilią, trombocytoza, u 4 do 30% dodatnie asIgE lub punktowe testy skórne). Endoskopia i biopsja mają znaczenie diagnostyczne przede wszystkim w FPE. Rozpoznanie wszystkich postaci opiera się głównie na obrazie klinicznym, teście doustnej prowokacji i wyniku diety eliminacyjnej. Istotnym elementem postępowania jest również diagnostyka różnicowa wykluczająca inne przyczyny dolegliwości.

Aktualne problemy w alergii pokarmowej dzieci i młodzieży

MACIEJ KACZMARSKI

emerytowany profesor Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Alergia pokarmowa jest przejawem niezdolności organizmu ludzkiego do wytworzenia i podtrzymywania tolerancji immunologicznej na spożywane pokarmy lub następstwem „załamania” tolerancji istniejącej już wcześniej.

Częstość występowania alergii pokarmowej ocenia się na około 6,0-8,0% wśród dzieci i na około 2,0-3,0% w wieku dorosłym. W okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym (do 3. roku życia) dominuje nadwrażliwość na białka mleka krowiego (około 2,2-3,0%) oraz na białka jaja kurzego (około 1,3-1,8%), które są odpowiedzialne za stwierdzane objawy alergiczne.

Wczesne rozpoznanie alergii pokarmowej oraz wdrożenie leczenia antyalergicznego i dietetycznego (z czasową eliminacją szkodliwego alergenu z diety chorego dziecka) winny prowadzić u około 95,0% leczonych (pomiędzy 3. a 5. rokiem życia) do wyzdrowienia, czyli nabycia tolerancji.

Jednakże, od co najmniej dwu ostatnich dekad, notuje się niepokojące zjawisko, wskazujące że znaczny odsetek dzieci z alergią na białka mleka krowiego (około 18,0-20,0%), pomimo leczenia nie „wyrasta” z tej alergii w okresie dziecięco-młodzieżowym. Przetrwiała alergia pokarmowa może utrzymywać się nawet do wieku dorosłego.

Wraz z wiekiem, dzieci z alergią pokarmową wymagają rozszerzenia diety o nowe produkty pokarmowe pozamleczne: pochodzenia zwierzęcego (mięso, ryby) oraz pochodzenia roślinnego (białka zbóż, soi, ryżu, owoce, warzywa). Zmiana sposobu żywienia u części tych chorych przyczynia się do rozwoju alergii wielopokarmowej i pyłkowo-pokarmowej. Współudział alergii wielopokarmowej

i alergii pyłkowo-pokarmowej u chorych z przetrwałą alergią na białka mleka krowiego, wydłuża proces nabywania tolerancji immunologicznej i opóźnia proces zdrowienia. Wpływa też bardzo niekorzystnie na ciężkość i charakter objawów klinicznych, które dotyczą głównie: przewodu pokarmowego, skóry i układu oddechowego. Mimo stosowanego, kompleksowego leczenia, często nie uzyskuje się zadowalającej poprawy w leczeniu farmakologicznym (zaostżenia, nawroty objawów alergicznych). Utrzymująca się nadwrażliwość na kilka pokarmów wymusza także ograniczenia dietetyczne, które są przyczyną trudności w ułożeniu prawidłowej diety, zbilansowanej jakościowo i ilościowo, co często skutkuje zaburzeniami w stanie odżywienia chorego dziecka.

Alergia na białka mleka krowiego może utrzymywać się także pomimo przestrzegania zaleceń dietetycznych, czego przyczyną jest nieświadome popełnianie błędów żywieniowych. Około 15,0% chorych boryka się z tym problemem, prezentując jednocześnie ciężki przebieg kliniczny alergii pokarmowej.

Szczegółowe analiza dietetyczna wykazuje, że chorzy ci są narażeni na nieświadome spożycie tzw. alergenów zamaskowanych. Jednym z nich jest kazeina, dodawana m.in. do: parówek, wędlin, zup, a także mleko w proszku lub mąka pszenna, dodawana np. do suszonych owoców, aby uniknąć ich sklejanja.

Brak informacji o zawartości tych składników w nabywanym produkcie spożywczym (niewłaściwe etykietowanie żywności), naraża chorych na prawdopodobieństwo wystąpienia niebezpiecznej ogólnoustrojowej reakcji anafilaktycznej, po spożyciu takich produktów.

Diagnozowanie, postępowanie dietetyczno-lecznicze, a także potrzeba edukacji środowiska medycznego i pozamedycznego, dotyczące powyższych problemów zostanie omówione na przykładzie alergii na białka mleka krowiego, czyli choroby alergicznej, pojawiającej się w życiu człowieka najwcześniej.

Indukcja tolerancji w alergii na pokarmy

ANETA KROGULSKA

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Tolerancja doustna to zjawisko fizjologiczne polegające na swoistym rozpoznaniu antygeny i rozwoju regulacyjnej odpowiedzi immunologicznej. Powstaje u większości dzieci w wyniku aktywnej supresji antygenowo-swoistej odpowiedzi immunologicznej indukowanej w przewodzie pokarmowym. U 2-8% populacji w wyniku defektu lub utraty naturalnej tolerancji rozwija się alergia pokarmowa. Mechanizmy prowadzące do powstania doustnej tolerancji są bardzo złożone i nie do końca poznane. Zasadnicze znaczenie mają: bariera jelitowa, GALT, limfocyty TregFoxp3 i komórki prezentujące antygeny (specyficzne komórki dendrytyczne, makrofagi) oraz mikrobiota jelitowa. Indukcja tolerancji doustnej to jedna z potencjalnych metod prewencji pierwotnej, możliwa we wczesnym okresie życia, kiedy układ immunologiczny się rozwija. U pacjentów, u których odpowiedź immunologiczna już się ukształtowała, indukcja tolerancji jest ważnym elementem leczenia alergii pokarmowej, choć nie jest tak skuteczna, jak wcześniej przypuszczano. W odróżnieniu od doustnej tolerancji, która charakteryzuje się brakiem odpowiedzi swoistej na alergeny pokarmowe, kliniczna tolerancja osiągnana w wyniku alergenowo-swoistej immunoterapii polega na indukcji alergenowo-swoistej odpowiedzi immunolo-

gicznej, opartej na działaniu alergenowo-swoistych IgG i limfocytów T. „Immunologiczna tolerancja” indukowana przez doustną tolerancję i „kliniczna tolerancja” osiągnana w wyniku alergenowo-swoistej immunoterapii to zupełnie różne procesy immunologiczne. Zrozumienie mechanizmów utrzymywania się tolerancji, mimo rozwoju uczulenia, stwarza nadzieję na ustalenie nowych metod prewencji czy modulacji reakcji alergicznej. Wczesne interwencje, których celem jest indukcja naturalnej tolerancji, są szczególnie istotne, bowiem mogą redukować ryzyko rozwoju uczulenia. Do czynników promujących rozwój naturalnej tolerancji należą: interwencje związane z wprowadzaniem pokarmów alergizujących do diety niemowlęcia (płodu?), modulacja mikrobioty, dieta oraz pro-pre-, syn- i post-biotyki.

Indukcja tolerancji jest nie tylko obiecującą metodą prewencji, ale także leczenia pacjentów z alergią pokarmową. Jest ona szczególnie ważna u dzieci, które mają znikome szanse na nabycie naturalnej tolerancji, np. u dzieci z alergią na orzeszki ziemne, z których jedynie 20% ma szansę „wyrósnąć” z choroby lub u dzieci z przetrwałą alergią na białka mleka krowiego lub jaja kurzego. Alergenowo-swoista immunoterapia to najbardziej obiecująca metoda leczenia, oparta na indukcji tolerancji na alergeny pokarmowe podawane drogą doustną, podjęzykową i naskórną, z zastosowaniem alergenów pokarmowych, „wypiekanych” „produktów mleka i jajek, Omalizumabu, Dupilumabu, komórek dendrytycznych, zmodyfikowanych alergenów, plazmidów, probiotyków oraz innych adjuwantów. OIT stwarza nowe perspektywy terapeutyczne, zwłaszcza u pacjentów z ciężką i permanentnie utrzymującą się alergią pokarmową. Może być skuteczną metodą desensytyzacji, niekoniecznie promującą rozwój tolerancji.

Nowe terapie w AZS

ROMAN J. NOWICKI

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Terapia AZS zależy od stopnia nasilenia choroby lokalizacji zmian i wieku pacjenta. U pacjentów, u których terapia miejscowa nie przynosi poprawy zaleca się fototerapię lub leczenie systemowe [1, 2].

Nową erę w terapii systemowej AZS zapoczątkował w roku 2017 dupilumab - przeciwciało monoklonalne o działaniu antagonistycznym do interleukin: 4 oraz 13. Wskazaniem do jego zastosowania jest umiarkowane i ciężkie AZS. Może być statystycznie istotnej skuteczności klinicznej w zakresie poprawy objawów chorobowych mierzonych skalą EASI (75%) i IGA oraz poprawę o ≥ 4 punkty wyniku oceny świądu wg skali NRS w porównaniu z grupą kontrolną placebo. Wykazano zmniejszenie zaburzeń snu i poprawę jakości życia oraz dobrą tolerancję leku. Najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym był miejscowy odczyn po podskórnym podaniu leku oraz zapalenie spojówek. Przedstawiono wysoki profil bezpieczeństwa leku oraz brak toksyczności zależnej od dawki. Lek podaje się po raz pierwszy w dawce 600 mg w dwóch wstrzyknięciach po 300 mg i następnie 300 mg s.c. co dwa tygodnie. Wykazano jego długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo [2-4].

Aktualnie wiele nowych leków biologicznych, antagonistów fosfodiesterazy 4 (PDE4) oraz inhibitorów kinaz białkowych JAK znajduje się w fazie badań klinicznych [5-8].

Przyszłością terapii AZS wydaje się medycyna personalizowana. Na podstawie oznaczeń biomarkerów specy-

ficznych dla poszczególnych endotypów choroby możliwa będzie kwalifikacja pacjentów do odpowiednich grup terapeutycznych i wdrożenie skutecznego leczenia celowanego [9].

Piśmiennictwo:

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 657-82.
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 850-78.
3. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2017; 389: 2287-303.
4. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol* 2018; 178: 1083-101.
5. Zhong CS, Elmariah SB. Novel therapies in the treatment of atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2018; 37: 190-97.
6. Hon KL, Leung AKC, Leung TNH, et al. Investigational drugs for atopic dermatitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2018; 27: 637-47.
7. Chiricozzi A, Peroni D, Girolomoni G. Testing biologics and intracellular signaling inhibitors on pediatric atopic dermatitis: a stairway to modern therapeutic approaches. *Expert Opin Investig Drugs* 2018; 27: 699-707.
8. Edwards T, Patel NU, Blake A, et al. Insights into future therapeutics for atopic dermatitis. *Expert Opin Pharm* 2018; 19: 265-78.
9. Thijs JL, Strickland I, Buijnzeel-Koomen CAFM, et al. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: Identification of patient clusters based on serum biomarker analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 730-7.

Lokalny alergiczny nieżyt nosa

ANDRZEJ BOŻEK

Katedra i Kliniczny Oddział Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Lokalny alergiczny nieżyt nosa (LAR) odpowiada fenotypowo alergicznemu nieżytowi nosa u pacjentów, u których obserwuje się ujemne testy skórne i nieoznaczalne alergenowo-swoiste IgE w surowicy krwi. Cechami charakterystycznymi dla LAR są: dodatnie donosowe testy prowokacyjne na określony alergen, obecność nosowej frakcji alergenowo swoistej IgE (asIgE) przy jej braku w surowicy krwi na dany alergen oraz obecność alergicznego zapalenia z udziałem limfocytów Th2 w błonie śluzowej nosa. W badaniach epidemiologicznych obserwuje się występowanie LAR na poziomie od kilkunastu do kilkudziesięciu procent pacjentów z objawami przewlekłego nieżytu nosa, w zależności od badanej populacji. W polskim badaniu wieloośrodkowym potwierdzono LAR o około 17% takich pacjentów. U większości z nich rozpoznawano wcześniej niealergiczny nieżyt nosa lub inne jednostki chorobowe. Większość tych chorych nie była prawidłowo leczona.

Wśród głównych alergenów wywołujących objawy LAR należy wymienić *D. pteronyssinus* oraz pyłki traw, a w Polsce również pyłek brzozy. Pacjenci z LAR należą do różnych grup wiekowych, z częstym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób atopowych, z bardziej nasilonymi objawami kataru niż w postaciach niealergiczynej tej choroby. Wydaje się, że chorują częściej kobiety i niepalący. W diagnostyce LAR, poza dodatnim wywiadem oraz prowokacjami donosowymi, mają znaczenie takie badania jak oznaczenie asIgE w nosie czy test aktywacji bazofilów. Nie mniej te ostatnie nie są wymagane do postawienia rozpoznania.

Obecne dane wskazują, że tylko u kilku procent chorych z LAR dochodzi do naturalnej konwersji w alergiczny nieżyt nosa. Jednak u wielu pacjentów można zaobserwować współobecność astmy oskrzelowej i/lub alergicznego zapalenia spojówek.

Poza leczeniem typowo objawowym takim jak w innych postaciach alergicznego nieżytu nosa, obserwuje się pierwsze zachęcające próby alergenowej immunoterapii na roztocza kurzu domowego, traw i brzozy w ramach badań klinicznych. Wymaga to jednak dalszych obserwacji.

LAR pozostaje nadal niedodiagnozowaną i często nieleczoną chorobą.

Anafilaksja u dorosłych i u dzieci

ANNA BODZENTA-ŁUKASZYK^{1,2}, MATEUSZ ŁUKASZYK²

¹ Wyższa Szkoła Ekonomii i Innowacji w Lublinie

² Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Anafilaksja jest ciężką, zagrażającą życiu systemową lub uogólnioną natychmiastową reakcją nadwrażliwości. Częstość przypadków anafilaksji istotnie wzrosła w ciągu ostatnich 20 lat. Badania epidemiologiczne opublikowane w latach 2016-2017 wykazały, że pokarmy są najczęstszą przyczyną anafilaksji u dzieci natomiast u dorosłych – użądlenia owadów [1-3]. W prezentowanym wykładzie omówiono epidemiologię, patomechanizm i objawy kliniczne anafilaksji. Zwrócono uwagę na nieco odmiennie kryteria kliniczne w diagnostyce anafilaksji u dzieci i dorosłych, potencjalne markery laboratoryjne oraz farmakoterapię według wytycznych międzynarodowych [4-7].

Piśmiennictwo:

1. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1128-37.
2. Lee S, Hess EP, Lohse C, et al. Trends, characteristics and incidence of anaphylaxis in 2001-2010: a population based study. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 182-8.
3. Shrestha P, Dhital R, Poudel D, et al. Trends in hospitalization related to anaphylaxis, angioedema, and urticarial in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 122: 401-6.
4. Pattanaik D, Lieberman P, Liberman J, et al. The changing face of anaphylaxis in adults and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: 594-7.
5. Xing Y, Zhang H, Sun S, et al. Clinical features and treatment of pediatric patients with drug-induced anaphylaxis: a study based on pharmacovigilance data. *Eur J Pediatr* 2018; 177: 145-54.
6. Dosanjh A. Infant anaphylaxis: the importance of early recognition. *J Asthma Allergy* 2013; 6: 103-7.
7. De Schryver S, Halbrich M, Clarke A, et al. Tryptase levels in children presenting with anaphylaxis: temporal trends and associated factors. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1138-42.

Leki antycholinergiczne w leczeniu astmy

BARBARA ROGALA

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Dentystycznym, Śląski Uniwersytet Medyczny

Pomimo postępu wiedzy jaki dokonał się i dokonuje się w leczeniu astmy i rekomendacji nowoczesnych strategii terapeutycznych w leczeniu tej choroby przez międzynarodowe wytyczne ciągle jeszcze u wielu chorych na astmę obserwuje się niedostateczne opanowanie/kontrolę objawów choroby.

Truizmem jest stwierdzenie, że kortykosteroidy stanowią podstawę leczenia astmy. Leki te w połączeniu z długodziałającymi agonistami receptorów B2-adrenergicznych (LABA) znajdują zastosowania w tłumieniu objawów astmy przewlekłej, prewencji zaostrzeń choroby.

U chorych, u których obserwuje się niedostateczną skuteczność takiego postępowania zaleca się dodanie długodziałającego antagonisty receptorów muskarynowych (LAMA), bromku tiotropium. Skuteczność takiego postępowania odzwierciedla synergizm działania tych leków i jednocześnie potwierdza heterogenną patofizjologię choroby, rolę unerwienia parasympatycznego w wywoływaniu skurczu oskrzeli. Cenne są obserwacje wskazujące na większą skuteczność takiego postępowania w porównaniu do podwojenia dawki kortykosteroidów wziewnych [1-3]. Są również dane, które dowiodły porównywalnej skuteczności działania kortykosteroidu wziewnego w połączeniu z tiotropium, leku stanowiącego skojarzenie kortykosteroidu wziewnego z salmeterolem. Sugeruje się wręcz stosowanie tiotropium jako leku z wyboru w połączeniu z kortykosteroidem wziewnym u chorych wykazujących polimorfizm receptora B2 [4].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi (GINA, 2019) zaleca się stosowanie LAMA jako leku dodanego do preparatu stanowiącego połączenie kortykosteroidu wziewnego i LABA w 5-tym stopniu braku kontroli astmy. Dopuszcza się wręcz stosowanie kortykosteroidu wziewnego w połączeniu z tiotropium jako alternatywy do kortykosteroidu wziewnego z LABA w 4-tym stopniu ciężkości astmy [5]. Skuteczność takiego leczenia udowodniono niezależnie od cech demograficznych chorych (wieku, płci, masy ciała, czasu trwania i wieku ujawnienia się astmy) jak również endotypu astmy [6-8].

Skuteczność i bezpieczeństwo leków antycholinergicznych, zarówno krótko- jak i długodziałających, została dobrze udokumentowana w leczeniu przewlekłej choroby obturacyjnej płuc (POCh).

Tiotropium, długodziałający lek przeciwmuskarynowy (LAMA) jest również zalecany w leczeniu astmy.

Leki przeciwocholinergiczne wywierają działanie bronchodilatacyjne przez antagonistyczne oddziaływanie na receptor muskarynowy znajdujący się w drogach oddechowych. W eksperymencie na zwierzętach wykazano, że leki te również oddziałują supresyjnie na odczyn zapalny w drogach oddechowych poprzez hamowanie mediowanej acetylocholiną uwalnianie mediatorów o aktywności chemotaktycznej. Sugeruje się również, że zapobiegają rozwojowi przebudowy struktury oskrzeli (remodelling). Tiotropium wywiera działanie prewencyjne na proliferację mięśni gładkich i depozycję kolagenu, hamuje produkcję śluzu przez komórki kubkowe, istotne elementy patomechanizmu obturacji drzewa oskrzelowego w astmie [9, 10].

Długodziałający antagoniści receptorów muskarynowych (LAMA) są lekami o ustalonej pozycji w leczeniu przewlekłej choroby obturacyjnej płuc (POChP). Znajdują również zastosowanie w leczeniu astmy jako cenne uzupełnienie terapii preparatami stanowiącymi połączenie kortykosteroidu wziewnego i długodziałającego agonisty receptora B2-adrenergicznego przyczyniając się istotnie do optymalizacji kontroli choroby, poprawy funkcji płuc i prewencji zaostrzeń.

Piśmiennictwo:

- Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis. *Chest* 2015; 147: 388-96.
- Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CDO11721.
- Bonini M, Schichilone N. Tiotropium in asthma: back to the future of anticholinergic treatment. *Clin Mol Allergy* 2017; 15: 20.
- Peters SP, Bleecker ER, Kunselman SJ, et al. Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults. *J Allergy Immunol* 2013; 132: 1068-74.
- GINA 2019, www.ginaasthma.org.
- Hamelmann E, Berstein JA, Vandewalker M, et al. A randomized controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601100.
- Hamelmann E, Bateman ED, Vogelberg C, et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: a 1-year randomised controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 441-50.
- Kerstjens HA, Moroni-Zentgraf P, Tashkin DP, et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir Med* 2016; 117: 198-206.
- Buels KS, Jacoby DB, Fryer AD. Non-bronchodilating mechanisms of tiotropium prevent airway hyperreactivity in quinea-pig model of allergic asthma. *Br J Pharmacol* 2012; 165: 1501-14.
- Birrel MA, Bonvini SJ, Dubuis E. Tiotropium modulates transient receptor potential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves: a beneficial off-target effect? *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 679-87.

Alergia na kosmetyki

RADOSŁAW ŚPIEWAK

Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie

Kosmetyki jako grupa stanowią jedno z najistotniejszych źródeł uczuleń. W produkcji kosmetyków stosowane są setki składników – niektóre z nich są źródłem publicznego niepokoju (na przykład konserwanty), niekiedy wręcz medialnej histerii (parabeny). W tym samym czasie inne składniki, o znacznie większym potencjale uczulającym (np. substancje zapachowe) nie wzbudzają zbytniego zainteresowania. Wreszcie o innych, powszechnie uczulających składnikach kosmetyków nie wie prawie nikt – tak jest na przykład w przypadku metali.

Jedną z głównych grup uczulaczy w kosmetykach są substancje zapachowe. Wobec faktu pojawiania się nowych, dominujących haptenów zapachowych, aktualna Europejska Seria Podstawowa (2019), a w ślad za nią również zaktualizowana Polska Seria Podstawowa wzbogaciły się o wodoronadtlenki linalolu i limonenu. Związki te powstają w kosmetykach i na skórze konsumentów na skutek spontanicznej degradacji linalolu oraz limonenu i są częstą przyczyną uczuleń – wśród polskich pacjentów zakwalifikowanych do testów płatkowych uczulenie na wodoronadtlenki linalolu wykazuje 9,8%, a na wodoronadtlenki limonenu 7,7% badanych. Należy przy tym pamiętać, że linalol i limonen są istotnymi składnikami licznych olejków eterycznych, dlatego chorzy uczuleni na substancje zapachowe powinni unikać również produktów „organicznych”, „naturalnych” itp. Na przykład olejek grejpfrutowy biały (INCI: Citrus grandis (Grapefruit) Peel Oil) zawiera 92-94% limonenu, olejek mandarynki (INCI: Citrus Nobilis Peel Oil) może zawierać do 82% limonenu, olejek nasion selera (INCI: Apium Graveolens Seed Oil) do 75%, olejek cytrynowy (INCI: Citrus limonum oil) 56-66%, a olejek bergamotowy (INCI: Citrus Bergamia (Bergamot) Oil) może zawierać do 37% limonenu. Olejek miętowy zawiera izomer L limonenu. Lista olejków eterycznych zawierających linalol i limonen, ale także inne substancje o znanym działaniu uczulającym znacznie wykracza poza przytoczone tutaj przykłady.

Kolejną istotną grupę uczulających składników kosmetyków stanowią konserwanty. W poszukiwaniu nowych, „bezpieczniejszych” konserwantów, producenci sięgają po coraz to nowe związki. Dlatego Europejskie Towarzystwo Wyprysku Kontaktowego (ESCD) wydało zalecenie rozszerzenia nowej Europejskiej oraz Polskiej Serii Podstawowej między innymi o pirosiarczyn sodu, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol (Bronopol), diazolidynolan mocznika, imidazolidyno mocznik, benzoizotiazolinon, oktyloizotiazolinon. Wymienione konserwanty znalazły się w składzie nowej Europejskiej Serii Rozszerzonej oraz Polskiej Serii Rozszerzonej.

W zakresie fotoalergii na kosmetyki paradoksalnie największą rolę odgrywają filtry słoneczne, między innymi benzofenon-3. W tym zakresie należy pamiętać o częstych reakcjach krzyżowych i współuczuleniach. Na przykład pa-

cjenci z fotoalergią na benzofenon-3 mogą jednocześnie wykazywać fotoalergię na inny składnik promieniochronny oktokrylen, a ponadto na popularne leki fenofibrat i ketoprofen, ale także na alkohol cynamonowy, stanowiący „pomost” między alergią na substancje zapachowe i alergią typu IV na aromaty pokarmowe. Reakcje krzyżowe między filtrami słonecznymi, substancjami zapachowymi oraz lekami mogą wyjaśniać wiele przypadków tzw. „alergii na słońce”, w których jedynym początkowo zauważalnym wspólnym mianownikiem epizodów wyprysku może być ekspozycja na słońce, tymczasem dogłębny wywiad oraz fototesty płatkowe oferują pacjentowi szansę normalnego funkcjonowania również w słoneczne dni.

Kosmetyki są źródłem narażenia na metale. Większość lekarzy oraz konsumentów wie, że w kosmetykach może występować dwutlenek tytanu oraz tlenek cynku. Tytan jest stosunkowo neutralnym pierwiastkiem, a uczulenia na ten metal obserwuje się wyjątkowo rzadko. Cynk cechuje się silniejszym od tytanu potencjałem drażniącym i uczulającym, indukcji uczulenia na ten metal sprzyja ponadto popularność talku oraz preparatów na bazie tlenku cynku, które często stosowane są jako remedia w stanach zapalnych skóry, takich jak wyprzenia lub wyprysk pieluszkowy. Pirytionian cynku w szamponach przeciwłupieżowych może być ukrytym źródłem cynku odpowiedzialnym za alergiczny wyprysk kontaktowy powiek i twarzy oraz wyprysk za uszami, które bywają błędnie rozpoznane jako atopowe zapalenie skóry lub łojotokowe zapalenie skóry. W rutynowych testach płatkowych z chlorkiem cynku reakcje alergiczne zdarzają się dość często - w badaniach własnych pacjentów chorych na wyprysk w latach 2014-2019 obserwowana częstość uczuleń wyniosła 9,6%. W tych samych badaniach chrom uczulał 27,6% testowanych. Poszukując źródeł uczulających haptenów, oprócz przedmiotów metalowych, garbowanych skór i tekstyliów należy także uwzględnić związki chromu dodawane do kosmetyków, które ukrywają się pod niewiele mówiącymi numerami indeksów barwnych (CI 77288, CI 77289, CI 15685, CI 18690, CI 18736). Na kobalt uczulonych było 25,0% pacjentów zakwalifikowanych do testów, przy czym oprócz przedmiotów metalowych i barwników ceramicznych występuje on także w kosmetykach pod niepozornymi oznaczeniami CI 77346 lub CI pigment blue 28. Złoto jako barwnik kosmetyków kryje się pod kryptonimem CI 77480, ponadto do stosowania w kosmetykach dopuszczone są liczne związki złota (INCI: Colloidal Gold, Gold Thioctate, Gold Zeolite, Gold Thioethylamino Hyaluronic Acid, Gold Acetylmethionate i inne). W badaniach własnych pacjentów testowanych w kierunku alergii na metale (uwaga: wyselekcjonowana podgrupa) częstość występowania alergii na złoto wynosiła 17-34% w zależności od stężenia i użytej soli złota. Do stosowania w kosmetykach dopuszczone są także m. in. miedź i jej związki (INCI: CI 77400, CI 74160, CI 74160; CI 74260, CI 74260; CI 75810; CI 77400, Pigment Blue 15; Azurite – w sumie około 30 związków o różnym kolorze – częstość uczulenia w badaniach własnych 6-10%) i srebro (CI 77820, kolor biały, częstość uczulenia 3%). Innym, mało znanym przykładem metalu stosowanego jako dodatek do kosmetyków jest cyna i jej związki, na którą uczulenie w badaniach własnych wykazało aż 47,1% pacjentów zakwalifikowanych do testów płatkowych, może kryć się w składzie kosmetyków pod oznaczeniami

CI 77861, CI 77864, częstym składnikiem past do zębów jest fluorek cyny (INCI: Stannous Fluoride). Osobnym, słabo poznanym zagadnieniem są modne obecnie preparaty z nanocząsteczkami i roztworami koloidalnymi metali (srebro, złoto i inne) – taka postać może zwiększać penetrację metali do skóry, prawdopodobnie zwiększając zarazem ryzyko uczulenia.

Podsumowując, kosmetyki są częstą przyczyną alergicznego wyprysku kontaktowego i istotnym źródłem substancji uczulających, w tym tak „nieoczywistych” jak metale. U każdego pacjenta zakwalifikowanego do testów płatkowych należy rozważyć wykonanie testów z własnymi kosmetykami. Kosmetyki przeznaczone do pozostawienia na skórze (leave-on) można testować w komorach tak samo, jak komercyjne substancje do testów płatkowych. W przypadku kosmetyków przeznaczonych do spłukiwania (rinse-off) wymagana jest odpowiednia wiedza i doświadczenie w prawidłowym rozcieńczaniu produktów do testów zamkniętych lub umiejętność wykonywania testów półotwartych. Pacjenci i pacjentki z wykrytą alergią na metale powinni być rutynowo informowani o możliwości ich występowania w kosmetykach oraz sposobach identyfikacji źródeł uczulających haptenu. Należy podkreślić, że w przypadku testów płatkowych z metalami rozróżnienie reakcji alergicznej od reakcji z podrażnienia może sprawiać trudności, dlatego testy powinny być wykonywane przez lekarza zgodnie z aktualnymi wytycznymi (ESCD 2015), w szczególności czas obserwacji powinien wynosić co najmniej 7 dni, w tym czasie należy przeprowadzić minimum 3 odczyty, a każdy dodatni wynik powinien być przeanalizowany pod kątem istotności klinicznej. Uwzględnienie kosmetyków jako źródeł uczulających haptenu, w tym metali, może wyjaśnić szereg przypadków wyprysku, przyczyniając się do poprawy jakości życia chorych.

Psychoneuroimmunologia – czy może być przydatna w postępowaniu w alergiach skórnych?

ANNA ZALEWSKA-JANOWSKA

Zakład Psychodermatologii, Katedra Immunologii Klinicznej i Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Psychoneuroimmunologia jako dziedzina badająca wpływ czynników psychicznych / psychologicznych / stresorów środowiskowych na układ odpornościowy i jego funkcjonowanie zaczęła się wyodrębniać w latach 70. ubiegłego wieku. Ze względu jednak na generalnie pewnego rodzaju „magiczne” podejście do zaburzeń/chorób układu nerwowego oraz przedrostka „psyche” i pewną ubogość warsztatu badawczego, przebijanie się tej dziedziny do świadomości świata nauki zajęło wiele dekad. Śmiało można nawet obecnie stwierdzić, że ten stan „przebijania się” i udowadniania wagi wzajemnych oddziaływań pomiędzy układem odpornościowym, endokrynnym oraz ośrodkowym i obwodowym układem nerwowym w utrzymaniu homeostazy organizmu nadal trwa. Badania ostatnich lat wskazują na istnienie bardzo ważnych „szlaków komunikacyjnych” zarówno pomiędzy skórą, a układem nerwowym w postaci „osi skóra-mózg”, jak i „osi mózg-jelita”. Modna ostatnio teoria wskazuje na istotną rolę wpływu mikrobioty jelitowej na nasze samopoczucie i zachowanie.

Skóra, nasz największy widoczny organ, jest odpowiedzialna za funkcję barierową ze środowiskiem, zachowanie integracji organizmu, a także jest jego „wizytówką” zgodnie z powiedzeniem „jak cię widzą, tak cię piszą”. Dlatego też wygląd skóry wpływa na samopoczucie, poczucie własnej wartości, skuteczności i funkcjonowanie człowieka w społeczeństwie. Wspólne pochodzenie anatomiczne

skóry i układu nerwowego z zewnętrznego listka zarodkowego – ektodermy, obecność wolnych zakończeń nerwowych w zewnętrznej warstwie skóry czyli w naskórku, a licznych upostaciowanych w skórze właściwej, jak i związków czynnościowych, czyli działanie licznych neurohormonów i neurotransmiterów zarówno za pośrednictwem receptorów, jak i na drodze pozareceptorowej na komórki skóry oraz układu odpornościowego zapewniają skuteczną komunikację pomiędzy tymi organami.

Powiązania pomiędzy ośrodkowym układem nerwowym (OUN), a układem odpornościowym ogólnie opierają się na 2 filarach – najsilniejszej osi stresu czyli podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN) oraz autonomicznym układzie nerwowym. W skórze postuluje się istnienie skórnej osi stresu. Badania epidemiologiczne wskazują, że u około 30% ambulatoryjnych chorych dermatologicznych oraz ok. 60% hospitalizowanych na oddziałach chorych stwierdza się różnorodne zaburzenia psychiczne. Pod wpływem stresorów środowiskowych przekraczających zdolności adaptacyjne/neutralizujące skóry oraz całego organizmu, dochodzi o zaburzenia produkcji płaszcza lipidowego oraz zwiększenia podatności skóry na działanie różnorodnych czynników zewnętrznych, jak ma to miejsce w wyprysku, czy atopowym zapaleniu skóry (AZS). Pod wpływem stresu dochodzi także do obniżenia progu świadomego. W ten sposób mniej nasilony bodziec jest w stanie wywołać/zaostriżyć świad skóry, co występuje w pokrzywce, wyprysku czy AZS. Interakcje układu odpornościowego oraz nerwowego wielokrotnie prowadzą do indukcji/zaostrenia przebiegu odczynu zapalnego w postaci zapalenia neurogenego czyli odnerwowego. U wielu pacjentów kierowanych do alergologów z podejrzeniem tzw. alergii skóry wielokrotnie nie udaje przy pomocy dostępnych metod, wykryć czynnika sprawczego. Rodzi to liczne nieporozumienia i rozczarowania zarówno u chorych, jak i ich lekarzy. I tutaj z pomocą przychodzą stresory środowiskowe wraz z psychoneuroimmunologią, których wielopoziomowe interakcje przedstawione pacjentowi, niewątpliwie w sposób uroszczony, ale skuteczny, pomagają w przystosowaniu się do warunków choroby przewlekłej zgodnie z bio-psycho-społecznym modelem opieki medycznej.

Obrzęki bradykinino-zależne: kryteria diagnostyczne i leczenie podskórne w codziennej praktyce

GRZEGORZ PORĘBSKI

Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej,
Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium
Medicum w Krakowie

Do obrzęków naczynioruchowych bez pokrzywki zaliczane są wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1 inhibitora typu I i II (HAE-1, HAE-2), wrodzone obrzęki naczynioruchowe spowodowane mutacją w genie czynnika XII (HAE-FXII), genie angiopoetyny-1 (HAE-ANG) i genie plazminogenu (HAE-PLG) oraz wrodzony obrzęk naczynioruchowy o nieznanym podłożu (U-HAE); a także nabyte obrzęki indukowane inhibitorami konwertazy angiotensyny (AAE-ACE-I), wtórnym niedoborem C1 inhibitora (AAE-C1-INH) oraz idiopatyczny histaminozależny i histaminoniezależny nabyty obrzęk naczynioruchowy (odpowiednio AAE-IH i AAE-InH). HAE-1, HAE-2, HAE-FXII, HAE-ANG i HAE-PLG rozpoznaje się w oparciu o typowe objawy kliniczne i badania dodatkowe (układu dopełniacza i mutacji w odpowiednich genach). Do rozpoznania U-HAE konieczny jest dodatni wywiad rodzinny przy braku odchyłań w badaniach dodatkowych. O rozpoznaniu AAE-ACE-I decyduje reakcja na włączenie/odstawienie ACE-I. AAE-C1-INH charakteryzuje się brakiem dodatniego wywiadu rodzinnego, obniżeniem aktywności C1-INH i stężenia C4. U większości pacjentów stwierdza się obniżenie C1q i/lub przeciwciała przeciw C1-INH oraz współistnienie choroby podstawowej, limfoproliferacyjnej lub autoimmunologicznej. Idiopatyczne obrzęki naczynioruchowe są rozpoznawane po wykluczeniu znanych przyczyn obrzęku i przy braku dodatniego wywiadu rodzinnego na podstawie ustępowania nieustępowania dolegliwości po leczeniu pełną rekomendowaną dawką (czterokrotność dawki podstawowej) leków przeciwhistaminowych drugiej generacji (odpowiednio AAE-IH/AAE-InH).

Cennych informacji o codziennej praktyce rozpoznawania i leczenia obrzęków naczynioruchowych dostarczył europejski rejestr obserwacyjny (IOS, *Icatibant Outcome Survey*) pacjentów leczonych ikatibantem. W 2013 mediana opóźnienia w rozpoznaniu HAE-1/HAE-2 wynosiła 8,5 roku i nieco zmniejszyła się w późniejszym okresie. Jednak u około 50% chorych początkowo postawiono nieprawidłową diagnozę, najczęściej obrzęku alergicznego lub ostrego zapalenia wyrostka, co opóźniło ich prawidłowe leczenie. Obserwacje ataków obrzęku leczonych ikatibantem wykazały, że szybkie podanie leku, szczególnie w ciągu pierwszej godziny po wystąpieniu napadu, znacząco skraca czas jego trwania w porównaniu z czasem trwania napadów, w których lek podawano z opóźnieniem. W konsekwencji także samodzielne podawanie leku przez chorych, jako szybsze niż podanie przez pracownika medycznego, okazało się skuteczniejsze w leczeniu napadów obrzęku. Analiza bezpieczeństwa stosowania ikatibantu w 3025 napadach u 557 chorych wykazała, że lek jest dobrze tolerowany.

Przypadki kliniczne pacjentów leczonych w programie lekowym

IZABELA KUPRYŚ-LIPIŃSKA

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

W praktyce od 2013 roku funkcjonuje program lekowy leczenia ciężkiej astmy oskrzelowej finansowany przez NFZ. Początkowo w programie dostępny był jeden lek biologiczny – omalizumab – zarejestrowany do leczenia ciężkiej astmy alergicznej. Od 2018 w programie leczenia są również pacjenci chorzy na ciężką astmę eozynofilową preparatem mepolizumab.

Kryteria włączenia do obu terapii są ściśle określone w załączniku B.44 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Wiadomo jednak, że fenotypy astmy alergicznej i eozynofilowej w pewnym stopniu nakładają się i istnieje grupa chorych, która potencjalnie może odnieść korzyść z zastosowania obu terapii biologicznych. Wówczas pojawia się dylemat, którą z terapii pacjentowi przydzielić. W obecnej chwili nieznane są biomarkery, które pozwalają przewidzieć odpowiedź chorego na terapię biologiczną, dlatego w praktyce klinicznej wybór leczenia biologicznego należy opierać przede wszystkim na indywidualnej ocenie pacjenta i jego potrzeb, analizie jego wywiadu w kierunku reakcji alergicznych, wyników badań dodatkowych oraz dotychczasowego przebiegu choroby i oceny czynników etiologicznych zaostrzeń.

W oparciu o przypadki kliniczne przedstawiona będzie propozycja praktycznej stratyfikacji pacjentów do leczenia biologicznego.

Zapalenie jako cel leczenia astmy - rola eozynofila

MACIEJ KUPCZYK

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

U podłoża rozwoju astmy oskrzelowej leży przewlekłe zapalenie toczące się w drogach oddechowych. Obecnie wyróżnia się kilka kluczowych fenotypów astmy oskrzelowej. Najczęściej mówi się o fenotypie astmy alergicznej o wczesnym początku choroby, gdzie objawy astmy współistnieją z innymi chorobami alergicznymi (np. alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, atopowym zapaleniu skóry). W tym przypadku podstawowe elementy patomechanizmu rozwoju choroby to alergizacja, produkcja swoistych IgE, połączenie IgE z receptorem na powierzchni komórek tucznych i degranulacja komórek tucznych po ponownej ekspozycji na alergen, z napływem eozynofili i w konsekwencji rozwojem przewlekłego zapalenia. Najnowsze badania sugerują, że do rozwoju zapalenia eozynofilowego w drogach oddechowych może dojść w mechanizmach niezależnych od alergizacji. Wykazano, że alarminy: interleukina 25, 33 i TSLP produkowane przez komórki nabłonka dróg oddechowych pod wpływem czynników uszkodzających: zanieczyszczenia powietrza, dymu papierosowego, patogenów bakteryjnych i wirusowych, mają zdolność aktywacji naturalnych komórek limfoidalnych typu 2 (ILC2) i indukcji zapalenia eozynofilowego. W patomechanizmach astmy wyróżnia się więc endotyp eozynofilowy, neutrofilowy (związany z aktywacją komórek Th17 oraz produkcją cytokin: CXCL8 oraz GM-CSF), a także endotyp mieszany i ubogokomórkowy. W analizie kohort pacjentów z rozpoznaną astmą ciężką w rozkładzie endotypów dominował endotyp eozynofilowy (55%), a następnie neutrofilowy (21%), ubogo granulocytarny (18%) i mieszany (6%). W badaniach klinicznych wykazano, że grupę pacjentów z astmą niekontrolowaną i częstymi zaostrzeniami choroby charakteryzuje wyższy odsetek eozynofili w płwocinie indukowanej, wyższy poziom tlenu azotu w powietrzu wydychanym, wyższa dawka zalecanego glikokortykosteroidu wziewnego i glikokortykosteroidu doustnego. W kolejnych analizach zauważono, że wysoka eozynofilia jest wiodącym czynnikiem związanym z większym ryzykiem wystąpienia zaostrzeń astmy. Eozynofilia jest wartością zmienną nawet przy ocenie w krótkich okresach czasu, ale endotyp eozynofilowy wydaje się być stabilny pomimo stosowania GKS systemowych i wziewnych. Z tego powodu eozynofilia obwodowa jest kluczowym biomarkerem, który wpływa na alokację do nowoczesnych metod terapii, w tym leczenia biologicznego, u pacjentów z astmą oskrzelową.

Benralizumab z perspektywy lekarza i chorego

EWA PISARCZYK-BOGACKA

Dobrostan - Ośrodek Badań Klinicznych we Wrocławiu

Możliwość zastosowania leku biologicznego w astmie otwiera nową erę w terapii tej choroby. Najwięcej nadziei wiążemy ze skutecznością terapii biologicznej w najcięższych postaciach astmy. Astma ciężka stanowi tylko 5-10% wszystkich chorych na astmę ale ten rodzaj astmy dominuje nad życiem pacjentów, ograniczając znacznie ich jakość życia, zwiększając ryzyko wielochorobowości i śmiertelności. Opieka nad pacjentem z astmą ciężką generuje również największe koszty opieki medycznej. Jednym z fenotypów astmy ciężkiej jest astma eozynofilowa SEA (*severe eosinophilic asthma*), w której dowiedziono istotnej roli IL5 w promowaniu i nasilaniu zapalenia eozynofilowego. Charakteryzuje się nawracającymi zaostrzeniami, złą kontrolą objawów astmy i parametrów spirometrycznych pomimo właściwego leczenia i właściwej współpracy pacjenta (wg Ortega). Aktualnie w leczeniu astmy eozynofilowej najbardziej zaawansowane badania dotyczą 3 preparatów, skierowanych przeciwko aktywności IL5: mepolizumab (Nucala), benralizumab (Fasenra) i resmalizumab (Cinqero), z czego dwa pierwsze uzyskały rejestrację w Polsce. Wszystkie trzy leki redukują istotnie ilość zaostrzeń astmy, benra- i mepo- redukują zapotrzebowanie na doustne kortykosteroidy (OCS, *oral corticosteroids*) do 50%, resma- i benralizumab istotnie poprawiają funkcję płuc a mepo- i benralizumab dodatkowo zmniejszają współistniejące polipy nosa. Dlatego najnowsza GINA zaleca terapię anty IL5 w 5 stopniu ciężkości astmy.

W moim ośrodku miałam możliwość prowadzenia 5 badań z benralizumabem w astmie ciężkiej: Calima, Zonda i Bora, a dwa następne są aktualnie kontynuowane. Dzięki tym badaniom mam w 7-letniej obserwacji 16 pacjentów po leczeniu verum (benralizumabem). W tym czasie 4 pacjentów leczonych wcześniej stale OCS mogło po leczeniu benralizumabem zredukować je o 66% a 2 - całkowicie je wycofać. Większość wykazywała poprawę jakości życia, wydolności fizycznej i parametrów spirometrycznych. 4 osoby pomimo przerwania leczenia benralizumabem od 3 lat, mają astmę umiarkowaną. Te doświadczenia, zgodne z opublikowanymi danymi z badań Calima, Sirocco i Zonda, dają podstawę do zalecania tej terapii pacjentom nie tylko z SEA, ale również z polipami nosa i stałą OCS, niezależnie od wielkości eozynofilii obwodowej. Są szansą na istotną poprawę życia a niektórym z nich na zmianę klasyfikacji choroby z bardzo ciężkiej na umiarkowaną i zmniejszanie lub odstawienie OCS.

Dodatkowym atutem leczenia benralizumabem z perspektywy 7 lat wydaje się być bezpieczeństwo – nie odnotowano dotychczas poważnych powikłań infekcyjnych, autoimmunologicznych czy nowotworzenia. W wykładzie przedstawię historie pacjentów, którzy istotnie skorzystali z kuracji benralizumabem.

Czy ciężkie ataki obrzęku u chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym muszą być powikłane zgonami?

MARCIN STOBIECKI

Katedra Toksykologii i Chorób Środowiskowych, Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w Krakowie

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*, HAE) jest rzadką chorobą genetyczną, o częstości występowania szacowanej na ok 1:50000. Wiodącym objawem są nawracające napady obrzęku skóry i/lub błon śluzowych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. W mechanizmie powstawania obrzęków główną rolę odgrywa bradykinina. Zidentyfikowano ponad 450 różnych mutacji genu SERPING1 odpowiedzialnego za kodowanie C1 inhibitora i wystąpienie HAE. Nowe zachorowania – pojawienie się mutacji w pierwszym pokoleniu – stanowią istotny udział 20%-25% wszystkich chorych. U ok. 95% chorych pierwsze objawy choroby występują do 20 r.ż. najczęściej w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania. Napady obrzęku skórno-błonowego, mogą być bolesne, uciążliwe i wykluczać chorych z aktywności życiowych takich jak nauka i praca zawodowa. Obrzęki błon śluzowych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego stanowią potencjalne zagrożenie dla życia chorego. Lokalizacja obrzęku w obrębie górnych dróg oddechowych może prowadzić do całkowitej ich niedrożności i uduszenia. Może, ale nie musi im towarzyszyć obrzęk twarzy. Obrzęk krtani doświadcza przynajmniej co 2-gi pacjent z HAE. W przypadku chorych z nieustalonym rozpoznaniem są one śmiertelne nawet w 30-50%. Brzuszne napady obrzęku, obok skórnych, występują najczęściej. Skala objawów w przebiegu napadów brzusznych sięga od bólu brzucha do objawów ostrego brzucha, niedrożności, wstrząsu hipowolemicznego. W przeszłości nieleczone napady brzuszne wymagały interwencji chirurgicznej lub prowadziły do zgonu.

W napadach HAE czynniki prowokujące napady są często nieprzewidywalne. W opiece nad chorymi kluczowe jest potwierdzenie choroby i zabezpieczenie ich w leki ratunkowe (koncentraty ludzkiego lub rekombinowanego C1-INH lub icatibant – antagonist receptoru bradykininowego). W przypadku zagrażających życiu napadów wczesne podanie leku jest gwarancją szybkiego ustąpienia objawów i zapobiega ciężkim powikłaniom. W ostatnich latach w Polsce odnotowano 8 przypadków zgonów chorych w napadzie HAE, dla tego świadomość istnienia tej choroby oraz mechanizmów patogenetycznych leżących u jej podłoża umożliwia prawidłową, szybką diagnostykę i leczenie chorych.

Prewencja alergii i astmy w okresie płodowym

IWONA STELMACH

III Katedra Pediatrii, Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

W związku z wzrastającą na świecie zapadalnością na choroby alergiczne istotną jest identyfikacja czynników, które powodują to zjawisko, oraz podjęcie działań w celu zapobiegania epidemii chorób alergicznych. Rozwój choroby alergicznej i jej przebieg zależny jest od interakcji genotypu z czynnikami środowiskowymi. Dziecko, u którego w rodzinie rozpoznano chorobę allergiczną, należy do grupy ryzyka rozwoju alergii.

W wykładzie zostaną przedstawione czynniki środowiskowe działające w okresie płodowym, które zwiększają ryzyko choroby alergicznej, a także możliwości prewencji alergii. Omówione zostaną wyniki badań własnych oraz rekomendacje towarzystw naukowych dotyczące profilaktyki pierwotnej alergii, która ma na celu zmniejszenie częstości występowania chorób alergicznych w populacji ogólnej. W prezentowanych badaniach wykazano również udział mikroelementów i witamin, które zapobiegają powstawaniu stresu oksydacyjnego, w rozwoju chorób alergicznych. Stres oksydacyjny to taki stan ustroju, w którym zaburzona jest równowaga pomiędzy wytwarzaniem przez organizm wolnych rodników, a ich neutralizacją przez przeciwutleniacze.

Podstawowym elementem prewencji chorób alergicznych jest unikanie narażenia na dym tytoniowy, zanieczyszczenia powietrza (spaliny samochodowe) oraz, co wynika z badań własnych, na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne i ftalany. Coraz większą uwagę poświęca się prawidłowej diecie kobiet ciężarnych oraz utrzymaniu prawidłowej masy ciała. Trwają badania nad wykorzystaniem korzystnego działania mikrobioty jelitowej i próby prewencji alergii poprzez wprowadzanie do diety odpowiednich pre- i probiotyków, mających wpływ na dojrzewanie układu odpornościowego oraz rozwój immunotolerancji. Kładzie się także nacisk na porody siłami natury, które warunkują prawidłowy skład flory jelitowej od pierwszych dni życia oraz ograniczenie antybiotykoterapii szerokowidmowej i przyjmowania paracetamolu, a także unikanie stresu matczyne.

Badania wykazały związek ekspozycji na alergeny zwierzęce z ryzykiem uczulenia i astmy, wyniki są sprzeczne. Stanowiska Towarzystw Alergologicznych w kwestii wpływu zwierząt domowych na ryzyko rozwoju alergii są podobne: osoby nienależące do grupy ryzyka wystąpienia alergii nie powinny unikać posiadania zwierząt domowych. Nie ma jednoznacznych dowodów, że psy zwiększają ryzyko chorób alergicznych, natomiast niektóre towarzystwa zalecają unikanie ekspozycji na alergeny kota w grupach wysokiego ryzyka. Wielokierunkowe strategie unikania ekspozycji alergenowej w czasie ciąży mogą być skuteczne, jednakże nie są dokładnie określone i brak jest wystarczających dowodów do sformułowania zaleceń.

Jak (ie) środowisko może uchronić dziecko przed alergią?

BARBARA SOZAŃSKA

I Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Od prawie 30 lat, kiedy narodziła się hipoteza higieniczna gromadzone są dowody na to, że warunki środowiskowe w jakich się wychowujemy we wczesnym dzieciństwie mają wpływ na częstość atopii i chorób alergicznych. Pomimo coraz lepszego zrozumienia interakcji pomiędzy czynnikami genetycznymi i środowiskiem nadal skuteczna profilaktyka pierwotna chorób alergicznych jest bardzo ograniczona. Obecne kierunki badań dotyczą roli mikrobiomu środowiskowego, diety czy unikania narażeń środowiskowych zwiększających ryzyko jak ekspozycja na dym tytoniowy czy zanieczyszczenia powietrza. Prowadzone są w populacjach wiejskich, o niskim wskaźniku zachorowań na choroby alergiczne, ale także w dużych miastach. W prezentacji przedstawione zostaną wyniki najnowszych badań dotyczących możliwości profilaktyki pierwotnej chorób alergicznych prowadzonych na świecie a także wyniki badań własnych.

Prewencyjne działanie immunoterapii alergenowej – jak wcześniej zacząć?

RADOSŁAW GAWLIK

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii, Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Choroby alergiczne są dużym problemem zdrowia publicznego. Częstość występowania wzrasta dotykając prawie 40% populacji. Dolegliwości alergiczne ujawniają się już w dzieciństwie, a wyrażone w różnej formie utrzymują się nierzadko przez całe życie. Pomimo, że dysponujemy skutecznymi metodami leczenia poza stosowaniem immunoterapii alergenowej nie dysponujemy przyczynowymi metodami leczenia. Skuteczność leków stosowanych aktualnie w celu uzyskania kontroli objawów alergii nie jest pełna zaś w chwili zaprzestania stosowanie objawy nawracają. Dlatego jest zasadnym podejmowanie prób zapobiegania rozwojowi alergii już w najmłodszym wieku. Aktualnie właściwe podejście do prewencji alergii powinno obejmować identyfikację zagrożonych dzieci, redukcję narażenia na alergen oraz o ile to możliwe zapobieganie rozwojowi uczulenia i przywracanie prawidłowej reakcji organizmu na alergen. Tą ostatnią rolę wypełnia immunoterapia alergenowa w leczeniu alergicznego nieżyty nosa, astmy, alergii na jad owadów. Od kilku lat pojawiają się doniesienia mówiące o rzadszym występowaniu astmy czy też nowych uczuleń u dzieci odczulanych z powodu nieżyty nosa. Pierwsze dowody przedstawione przez Grembiale i wsp. w 2000 roku a następnie badanie PAT dostarczyły dowodów na skuteczność SCIT w zapobieganiu przejściu alergii w choroby o cięższej postaci.

Zastosowanie immunoterapii alergenowej wiąże się z występowaniem objawów niepożądanych, dlatego według aktualnych wytycznych stosowana jest w formie iniekcyjnej od 5. roku życia. Dostępność immunoterapii podjęzykowej pozwala na wcześniejsze jej rozpoczęcie. Zrodziło to pomysł profilaktycznego zastosowania ITA u zagrożonych alergią dzieci jeszcze przed wystąpieniem jakichkolwiek objawów.

W 2013 roku Holt i wsp. przedstawili wyniki badań z profilaktycznym zastosowaniem podjęzykowo roztworu alergenów u 18-30 miesięcznych dzieci zagrożonych alergią. Kolejne badania Zolkipli i wsp. niemowlaków z grupy ryzyka rozwoju alergii wykazało rzadsze występowanie uczulenia na jakikolwiek alergen w grupie SLIT w porównaniu do placebo. Prezentowane w aktualnym piśmiennictwie wyniki nie są jednoznaczne.

Jedynym wyraźnym dowodem na prewencyjny efekt odczulania jest immunoterapia jadem owadów błonkoskrzydłych. Czy ITA może skutecznie „wyłączyć” rozwój alergii wymaga nadal dalszych badań naukowych.

Jak oceniać kontrolę astmy w gabinecie alergologicznym?

MARCIN KUROWSKI

Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kontrola, czyli opanowanie objawów astmy jest oczywistym celem działań diagnostycznych i terapeutycznych podejmowanych przez alergologów oraz lekarzy niektórych innych specjalności. Wynik oceny stopnia kontroli objawów astmy stanowi „drogowskaz” uzasadniający modyfikację terapii bądź podjęcie interwencji innych niż farmakologiczna. Działania zmierzające do osiągnięcia kontroli astmy prowadzone winny być w dwu obszarach: kontroli objawów oraz oceny i ewentualnej modyfikacji czynników ryzyka zaostrzeń choroby lub jej postępu w kierunku nieodwracalnej obturacji oskrzeli.

Kwestionariusze są narzędziem pozwalającym na szybką i wiarygodną, potwierdzoną badaniami walidacyjnymi, ocenę stopnia opanowania objawów astmy. Najczęściej stosowane w codziennej praktyce kwestionariusze to; test kontroli astmy (ACT) i kwestionariusz kontroli astmy (ACQ). Ocena kontroli astmy na podstawie tych kwestionariuszy opiera się na kryteriach klinicznych zawartych w wytycznych GINA. Ponadto, kwestionariusz ACQ w jednej ze swych wersji bierze pod uwagę wartości parametrów wentylacyjnych.

Kwestionariusz ACT nie tylko odzwierciedla kontrolę objawów astmy, ale dostarcza również informacji na temat prawdopodobieństwa zaostrzenia choroby. Jako jego wadę podnosi się mniejszą wiarygodność u chorych ze współistniejącymi przewlekłymi schorzeniami zapalnymi górnych dróg oddechowych, np. przewlekłym zapaleniem zatok lub polipowatością nosa. Wartości punktowe uzyskane z kolei na podstawie kwestionariusza ACQ korelują z ocenianą klinicznie dobrą kontrolą choroby, a także pozwalają (z prawdopodobieństwem 88%) zidentyfikować chorych, u których kontrola astmy jest niezadowolająca.

W codziennej praktyce klinicznej szersze zastosowanie znajduje kwestionariusz ACT, natomiast kwestionariusz ACQ jest bardziej odpowiednim narzędziem oceny kontroli astmy w badaniach klinicznych i naukowych.

Podsumowując, kwestionariusze są prostym i efektywnym narzędziem oceny opanowania objawów choroby a ich stosowanie powinno być zalecane nie tylko w specjalistycznej praktyce alergologicznej bądź pulmonologicznej, lecz także wśród personelu podstawowej opieki zdrowotnej.

Jak wykorzystać Internet w edukacji pacjenta?

MACIEJ CHAŁUBIŃSKI

Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Internet może służyć jako źródło informacji, narzędzie komunikacji między jednostką służby zdrowia a pacjentem oraz między samymi pacjentami, jak również może być sposobem monitorowania stanu zdrowia chorego. Według badań blisko 90% użytkowników Internetu chorujących na astmę korzysta ze stron internetowych dotyczących zdrowia.

Informacje uzyskiwane w Internecie dotyczą objawów, diagnostyki i sposobów leczenia chorób. Np. najczęstsze zapytania na Youtube dotyczące alergii obejmują kwestie: „Jak stosować aerozol do nosa?”, „Jak stosować inhalator w astmie?”, „Na czym polega alergia?”. Na świecie powstają profesjonalne blogi prowadzone przez jednostki służby zdrowia, które ułatwiają edukację pacjenta. Algorytm takiego postępowania zakłada, że lekarz podczas wizyty w gabinecie przedstawia pacjentowi zasady korzystania z takiego bloga, następnie pacjent w domu zapoznaje się z materiałami zamieszczonymi na blogu (wykłady, materiały wideo, animacje, etc) – w razie potrzeby pacjent może wysłać zapytanie do swojego lekarza, na które on udziela mu odpowiedzi przez Internet. Zaobserwowano, że taki sposób edukacji chorego przekłada się na poprawę jakości życia, umożliwia lepsze zrozumienie jego potrzeb, ułatwia budowanie relacji między lekarzem i pacjentem oraz pozwala na zmniejszenie liczby wizyty w oddziałach ratunkowych i szpitalach.

Komunikacja drogą Internetu ułatwia tworzenie grup społecznościowych (Facebook) pacjentów z danym schorzeniem (np. astma, alergia), wymianę doświadczeń związanych z chorobą i wsparcie. Jest to szczególnie ważne dla osób, u których dopiero rozpoznano chorobę. Internet umożliwia również bezpośrednie monitorowanie pacjenta przez ośrodki specjalistyczne – szczególną rolę odgrywa tutaj telemedycyna oraz aplikacje na smartfony. Użytkownik-astmatyk może wykonać sobie popularny test kontroli astmy (*Asthma Control Test*, ACT) – aplikacja wskaże mu stopień „kontroli” choroby i zakwalifikuje do odpowiedniej grupy. Następnie na podstawie odpowiedzi na serię pytań skierowanych do pacjenta, przeprowadzi odpowiedni „coaching” chorego. Badania wykazują, że takie postępowanie pozwala na znaczną poprawę kontroli astmy bez konieczności bezpośredniego spotkania z lekarzem.

Należy jednak pamiętać, że Internet niesie ze sobą zagrożenia. Są nimi: nieprawdziwe informacje, natłok wiedzy, negatywne oddziaływanie pacjentów na siebie czy brak profesjonalizmu. Badania wykazują, że tylko 15% filmów na kanale Youtube w odpowiedzi na zapytanie: „Jak stosować inhalator w leczeniu astmy?” pokazywało prawidłową technikę jego zastosowania. Dlatego należy korzystać z wiarygodnych źródeł informacji w Internecie.

Opóźniona reakcja systemowa po testach skórnych w alergii na penicyliny

ALEKSANDRA WARDZYŃSKA

Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Antybiotyki z grupy β -laktamów należą do leków, które najczęściej powodują reakcje nadwrażliwości. Jednocześnie są powszechnie stosowanymi antybiotykami o dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa i stanowią pierwszą linię terapii w przypadku wielu infekcji bakteryjnych. Objawy nadwrażliwości na antybiotyki z tej grupy są zgłaszane przez pacjentów często, dotyczy to nawet 7% populacji, jednak po wykonaniu diagnostyki obejmującej testy skórne oraz w razie potrzeby próby prowokacyjne, 95% przypadków podejrzenia alergii na β -laktamy okazuje się nieuzasadniona. W ostatnich latach podkreśla się potrzebę wykonywania diagnostyki potwierdzającej lub wykluczającej wstępne rozpoznanie nadwrażliwości na penicyliny. Pacjenci z podejrzeniem alergii na tę grupę leków leczeni są antybiotykami z innych grup, co jest związane z większą częstością niepowodzenia terapii, występowania skutków ubocznych czy też generowania szczepów antybiotykooopornych, co przekłada się na koszty leczenia. Proces diagnostyczny nadwrażliwości na β laktamy zależy od dynamiki reakcji: objawy mogą wystąpić natychmiast po zastosowaniu leku, lub mogą mieć charakter reakcji opóźnionych, ponadto cechują się bogatą symptomatyką.

Przedstawiony przypadek dotyczy wystąpienia uogólnionej, opóźnionej reakcji po wykonaniu punktowych testów skórnych i śródskórnych u pacjentki z wywiadem reakcji po amoksylicynie.

Czy alergia na penicyliny jest na całe życie?

MARTA CHEŁMIŃSKA

Klinika Alergologii Katedry Pneumonologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Nadwrażliwość na penicyliny, stanowi istotny problem kliniczny, między innymi z powodu bardzo szerokiego stosowania. Poza najczęstszymi objawami skórnymi, mogą wystąpić objawy zagrażające życiu. Konieczne jest zatem przeprowadzenie diagnostyki, która pozwala na potwierdzenie lub odrzucenie rozpoznania i obejmuje poza dokładnie zebrany wywiadem, wykonanie testów skórnych, badań *in vitro* oraz prób prowokacyjnych. Zaleca się wykonywanie badań u osób, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości po leku, który nie ma odpowiednika, a jego zastosowanie jest konieczne oraz w przypadku, w którym o wywołanie reakcji podejrzanych jest wiele leków. Nie należy wykonywać badań w sytuacji gdy nie stwierdza się związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zastosowaniem leku a wystąpieniem objawów (np. czas reakcji, następane przyjęcie leku nie wywołuje objawów, reakcje występują także bez związku ze stosowaniem leku). Pierwszy etap to testy punktowe, które jeśli zostaną ocenione jako ujemne, rozszerza się o testy śródskórne. Zarówno testy punktowe jak i śródskórne zarezerwowane są dla diagnostyki reakcji natychmiastowych, natomiast w przypadku reakcji nie natychmiastowych wykonuje się testy śródskórne o opóźnionym odczycie oraz testy płatkowe. Ujemny wynik testów skórnych punktowych powoduje konieczność wykonania prób prowokacyjnych. Przeciwwskazane jest wykonywanie testów prowokacyjnych w przypadkach chorych, u których wcześniej wystąpiła po podaniu leku zagrażająca życiu reakcja. Uzupełnieniem testów skórnych

i prób prowokacyjnych są badania *in vitro*, które niestety nie mają jednoznacznych rekomendacji, jednak w przypadku alergii na penicylinę stanowią cenne uzupełnienie diagnostyki. Czułość i swoistość sIgE zależy od zastosowanej metody i waha się odpowiednio w przedziale 42,9-75% oraz 67,7-83,3%. Kolejną metodą *in vitro* jest test aktywacji bazofilów, którego czułość i swoistość dla penicyliny wynosi odpowiednio 22-55%, oraz 79-96%. Rozpoznanie alergii na penicylinę utrudnione może być także z powodu możliwych reakcji krzyżowych pomiędzy penicylinami i cefalosporynami. Konieczne jest wówczas poszerzenie diagnostyki, o wykorzystanie poszczególnych determinant antygenowych penicyliny, których reprezentacja jest aktualnie niekompletna. Osoby, u których potwierdzono alergię na penicylinę, powinny o tym każdorazowo informować lekarza podczas przepisywania leku, powinny także nosić przy sobie informację na ten temat, np. w postaci „nieśmiertelnika”.

Piśmiennictwo:

1. Brockow K, Gavey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702-12.
2. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-37.
3. Kleris RS, Lugar PL. Things we do for reason: failing to question a penicillin allergy history. *J Hosp Med* 2019; 14: E1-E3.
4. Mayorga C, Celik G, Rouzairi P, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016; 71: 1103-34.
5. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, et al. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systemic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 1288-96.
6. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, et al. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA* 2019; 321: 188-99.

Niepożądane reakcje na antybiotyki nie-betalaktamowe

EWA CICHOCKA-JAROSZ

Klinika Chorób Dzieci, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Antybiotyki nie-betalaktamowe (ANB) wywołujące niepożądane reakcje to głównie chinolony i sulfonamidy, a dalszej kolejności glikopeptydy, aminoglikozydy, makrolidy, tetracykliny, klindamycyna, lipopeptydy, oksazolidynony i leki p-gruźlicze. Niepożądane reakcje na ANB w porównaniu do reakcji na antybiotyki betalaktamowe (AB), dotyczą mniejszego odsetka (10-20%) odczynów poantybiotykowych, co wynika z rzadszego ich stosowania. Objawy niepożądane mogą mieć charakter odczynów toksycznych, w tym fototoksycznych, bądź alergicznych. Przykłady toksyczności dotyczą aminoglikozydów i glikopeptydów (oto- i nefotoksyczność), rifampicyny i tetracyklin (hepatotoksyczność), lipopeptydów (neurotoksyczność), chloramfenicolu i oksazolidynonów (mielotoksyczność), makrolidów i chinolonów (kardiotoksyczność).

Odczyny alergiczne po podaniu ANB najczęściej mają postać łagodnych odczynów skórnych typu osutki plamisto-grudkowej i rumienia trwałego. Uogólnione reakcje alergiczne, choć rzadsze, mogą mieć ciężki przebieg i zróżnicowanych patomechanizm. Dany lek może wywoływać objawy o różnym patomechanizmie. W przypadku ANB reakcje natychmiastowe mają raczej charakter reakcji nieimmunologicznych wskutek bezpośredniej aktywacji mastocytów (wankomycyna, fluorochinolony) i opóźnionych reakcji komórkowych (IVa-IVd) (sulfonamidy, fluorochinolony, makrolidy) o charakterze ciężkich odczynów

wielonarządowych w postaci SJS/TEN, DRESS, AGEP, stanowiących potencjalne zagrożenie życia. Anafilaksja zależna od IgE występuje w przypadku ANB znacznie rzadziej niż po podaniu AB.

Diagnostyka w wyspecjalizowanym ośrodku obejmuje szczegółowy wywiad, testy skórne (mniej wystandaryzowane w porównaniu do AB), nieliczne badania in vitro, w tym BAT i LIT, biopsję skóry, próbę prowokacji z lekiem (złoty standard diagnostyczny poza ciężkimi odczynami na ANB). Podejmowane są próby genotypowania HLA w wybranych przypadkach ANB. Każdorazowo dobór metod diagnostycznych należy ustalić indywidualnie, oszacowując ryzyko postępowania. Pomocne w oszacowaniu prawdopodobieństwa reakcji niepożądanej na ANB są skale przeznaczone do oceny odczynów poantybiotykowych (np. skala Narajo, skala Schumocka i Thorntona, RegiSCAR (dla DRESS i AGEP), SCORTEN (dla SJS/TEN)).

W leczeniu reakcji niepożądanych na ANB stosuje się postępowanie objawowe, prewencja w uzasadnionych przypadkach wiąże się z trwałym zakazem stosowania antybiotyku danej grupy oraz z zaproponowaniem nie reagującego krzyżowo leku alternatywnego.

Szczególną sytuacją, jest odczyn polekowy na antybiotyki będący celowanym lekiem dla danego pacjenta. Przykład stanowią chorzy na CF uczuleni na aminoglikozydy, chorzy na tbc uczuleni na leki p-prątkowe (gł. na rifampicynę), chorzy immunologicznie niekompetentni, a wymagający stosowania sulfonamidów. Takie sytuacje, choć rzadko spotykane, wymagają wytworzenia tolerancji na drodze desensytyzacji z zachowaniem wszelkich procedur bezpieczeństwa.

Raportowane zdarzeń niepożądanych po podaniu ANB ma kluczowe znaczenie dla poszerzenia wiedzy w tym obszarze.

Anafilaksja okołooperacyjna

MARITA NITTNER-MARSZALSKA

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

Badania epidemiologiczne dowodzą, że anafilaksja rzadko ma miejsce w okresie około operacyjnym, ale jej wystąpienie znacząco zwiększa częstość poważnych powikłań i zgonów w trakcie i po zabiegu operacyjnym. Częstość tych reakcji wynosi od jednego przypadku na 356-18 600 zabiegów wykazując znaczące różnice geograficzne. Raportowana częstość takich zdarzeń może być w wielu rejonach niedoszacowana. Wynika to ze szczególnych okoliczności wystąpienia objawów anafilaksji (brak kontaktu z pacjentem) i niecharakterystycznej symptomatologii (bronchospazm, hipotonia) mogącej sugerować związek z procedurami anestetycznymi, chirurgicznymi lub niepożądanym działaniem leków anestetycznych szczególnie u pacjenta obciążonego schorzeniami układu krążenia lub oddechowego.

W rozpoznaniu anafilaksji w okresie okołooperacyjnym pomocna jest ocena stężenia tryptazy w surowicy (sBT). Należy mieć na uwadze, że podwyższona wartość sBT może występować w anafilaksji ale także u pacjentów z urazem wielonarządowym, w wieku podeszłym, schorzeniami hematologicznymi czy niewydolnością nerek. Za wartość sBT dowodzącą aktywacji mastocytów uznaje się jej stężenie w okresie objawów większe od wartości $2 + 1,2$ stężenia tryptazy w okresie bezobjawowym. Ostatnio przeprowadzona ocena wartości oznaczenia sBT w anafilaksji okołooperacyjnej wg tej formuły, wykazała czułość, specyficzność, wartość predykcyjną dodatnią i ujemną wynoszącą odpowiednio: 78%, 91%, 98% i 44%.

Trudności sprawia nie tylko rozpoznanie, ale i diagnostyka anafilaksji okołooperacyjnej. Wynika to zarówno ze złożoności patomechanizmu anafilaksji jak mnogości czynników, które mogą ją wyzwolić w tym czasie. Wśród potencjalnych mechanizmów należy brać pod uwagę reakcję zależną od przeciwciał klasy IgE, aktywację mastocytu przez p/ciała IgG, aktywację niezależną od p/ciał: np. receptory swoiste dla leków (MRGPRX2) bądź przez aktywację komplementu (generacja C3a i C5a wiążących się z C3aR/C5aR na MC lub bazofilach). Jako potencjalne czynniki etiologiczne należy uznać wszystkie leki stosowane w okresie około operacyjnym z uwzględnieniem m.in: antybiotyków, leków znieczulenia miejscowego, dezynfekcyjnych, przeciwbólowych, stosowanych do premedykacji, wprowadzenia i prowadzenia znieczulenia ogólnego, kolidów oraz lateksu.

Dostępne metody diagnostyczne ograniczają się w znacznej mierze do diagnostyki reakcji nadwrażliwości indukowanych przez swoiste przeciwciała IgE. Wykorzystuje się tu metody *in vivo*: SPT, IDT w rekomendowanych zakresach stężeń leku oraz *in vitro*: sIgE przeciwko lekom (od 0,1 kU/L), przeciwko ich głównym epitopom (jak grupa NH₃ leków zwiotczających mięśnie poprzecznie prążkowane) i BAT (ocena markerów powierzchniowych CD 63, 203c, 300a wykorzystywana głównie w reakcjach na leki zwiotczające mięśnie poprzecznie prążkowane). W interpretacji rezultatów należy brać pod uwagę ograniczoną wartość predykcyjną ich wyników, szczególnie w sytuacji wykonania badania po upływie kilku miesięcy od zdarzenia. Innym ograniczeniem diagnostyki jest brak możliwości wykorzystania z przyczyn etycznych próby prowokacyjnej do potwierdzenia diagnozy jak i typowania bezpiecznego leku alternatywnego jak w wypadku podejrzenia nadwrażliwości na leki zwiotczające lub anestetyki wziewne.

Nadwrażliwość na heparyny i inne leki przeciwzakrzepowe

JOANNA GLÜCK

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

We współczesnej medycynie istotne miejsce zajmują leki przeciwzakrzepowe. Heparyna niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowa, półsyntetyczne heparynoidy oraz tradycyjne i nowe leki przeciwzakrzepowe mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości. Opisano zarówno nadwrażliwość typu natychmiastowego, jak i opóźnionego na wiele z wymienionych leków.

W przypadku heparyny drobnocząsteczkowej charakterystyczne i względnie częste są nienatychmiastowe zmiany rumieniowe lub wypryskowe w miejscu podania leku. Znacznie rzadziej może rozwinąć się anafilaksja. Nadwrażliwość może mieć charakter krzyżowy między heparyną niefrakcjonowaną, heparynami drobnocząsteczkowymi oraz heparynoidami. Wykazano jednak, że wielu chorych z potwierdzoną nadwrażliwością na heparyny drobnocząsteczkowe wykazuje dobrą tolerancję heparyny niefrakcjonowanej podawanej dożylnie, co stanowi cenną alternatywę terapeutyczną w przypadku bezwzględnej konieczności stosowania tej metody leczenia przeciwzakrzepowego, szczególnie podczas diagnostyki i terapii inwazyjnej. Dla heparyny niefrakcjonowanej i rzadziej dla heparyny drobnocząsteczkowej potencjalnym powikłaniem o charakterze nadwrażliwości jest małopłytkowość indukowana immunologicznie.

Nowe leki przeciwkrzepliwe będące selektywnymi inhibitorami trombiny takie jak dabigatran lub inhibitorami czynnika Xa takie jak rywaroksaban, apiksaban czy edoksaban mogą być przyczyną reakcji nadwrażliwości alergicznej należących do wszystkich czterech typów reakcji wg Gella i Coombsa. Najczęściej wywoływane są przez riwaroksaban i dabigatran i są to zwykle zmiany skórne. Należą do nich – wyprysk alergiczny, DRESS, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń. Obserwowano krzyżowość między lekami tej grupy.

Diagnostyka nadwrażliwości na leki przeciwzakrzepowe przeprowadzana jest zgodnie z wytycznymi EAACI/ENDA. Przy wyprysku kontaktowym wywołwanym przez nowe leki przeciwkrzepliwe wykorzystywane są testy płatkowe z lekiem o ustalonym stężeniu niedrażniącym - 30% z odczytem późnym po pięciu dniach.

Reakcje skórne na NLPZ

GRAŻYNA BOCHENEK

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

Obraz kliniczny reakcji skórnych na NLPZ, jak też ich patomechanizm jest zróżnicowany. Umiejętne rozpoznanie każdego z typów nadwrażliwości na NLPZ pozwala na odpowiednie postępowanie z pacjentem.

Choroba skóry zaostrzana przez NLPZ objawia się pokrzywką/obrzękiem naczynioruchowym i występuje u osób z samoistną przewlekłą pokrzywką w wywiadzie. Objawy pojawiają się do kilku godzin po zażyciu leku. Pacjenci mają jednocześnie objawy samoistnej pokrzywki, która może być zaostrzana przez inne niż NLPZ czynniki wyzwalające. Ta postać choroby reprezentuje krzyżowy typ reakcji nadwrażliwości niealergicznego związanej z hamowaniem COX-1. W diagnostyce należy wykonać doustny test prowokacyjny z kwasem acetylosalicylowym, celem potwierdzenia lub wykluczenia reakcji krzyżowej. W razie reakcji dodatniej, wykonać doustny test prowokacyjny z lekiem alternatywnym z grupy inhibitorów COX-2. Zaleca się unikania wszystkich NLPZ będących inhibitorami COX-1.

Pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy wyzwalany przez NLPZ występuje u osób bez objawów pokrzywki przewlekłej w wywiadzie i jest wyzwalana przez NLPZ należące do co najmniej dwóch różnych grup chemicznych. Reakcje pojawiają się do kilku godzin od zażycia leku i oprócz

NLPZ, nie są wyzwalane przez żadne inne czynniki. Sugeruje się krzyżowy typ niealergiczej nadwrażliwości na leki. Diagnoza powinna zostać potwierdzona dodatnim wynikiem testu prowokacyjnego z lekiem wywołującym reakcję. Jeśli był nim kwas acetylosalicylowy, należy wykonać test z innym silnym inhibitorem COX-1 w celu wykluczenia lub potwierdzenia reakcji krzyżowej. Zaleca się unikać inhibitorów COX-1. Jako leki alternatywne, zalecić inhibitory COX-2, po uprzednim wykonaniu doustnego testu tolerancji z lekiem z tej grupy.

Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy lub anafilaksja wyzwalane przez pojedynczy NLPZ lub leki należące do tej samej grupy chemicznej. Chorzy dobrze tolerują NLPZ o odmiennych strukturach chemicznych i nie mają w wywiadzie przewlekłej pokrzywki. Objawy pojawiają się w ciągu kilku minut od zażycia leku. Patomechanizm tych reakcji jest immunologiczny, związany z typem I reakcji. Celem wykluczenia reakcji krzyżowej powinno się wykonać doustny test prowokacyjny z silnym inhibitorem COX-1, niepowiązany strukturalnie z lekiem podejrzanym. W celu potwierdzenia mechanizmu IgE-zależnego można wykonać testy skórne z lekiem wywołującym reakcję, chociaż ich dostępność, z wyjątkiem pyrazolonów, jest ograniczona.

Opóźnione reakcje nadwrażliwości wyzwalane przez pojedynczy NLPZ manifestują się różnorodnymi zmianami skórnymi, od łagodnych do bardzo ciężkich lub innymi objawami specyficznymi narządowo występującymi w czasie powyżej 24 godzin od przyjęcia leku. Patomechanizm jest związany z typem IV (opóźnionym) reakcji alergicznej. Diagnoza w tych przypadkach opiera się głównie na wywiadzie. Nie istnieją wystandaryzowane protokoły testów prowokacyjnych. Zaleca się unikanie leku podejrzanego o wywołanie reakcji.

N-ERD - stanowisko EAACI

ALEKSANDRA WARDZYŃSKA

Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Choroba dróg oddechowych zaostrzana przez NLPZy (N-ERD, *NSAIDS exacerbated respiratory disease*) jest zespołem obejmującym współwystępowanie astmy oskrzelowej, przewlekłego zapalenia zatok z polipami oraz nadwrażliwości na NLPZ. Występuje u blisko kilkunastu procent chorych na astmę, częściej w grupie pacjentów z astmą ciężką i niekontrolowaną. U podłoża tego schorzenia leżą zaburzenia metabolizmu kwasu arachidonowego objawiające się nadmierną syntezą mediatorów prozapalnych, przede wszystkim leukotrienów cysteinylowych i jednocześnie deficytem produkcji ochronnych eikozanoidów. W wywoływaniu i podtrzymywaniu tego procesu istotną rolę odgrywają czynniki zakaźne, wirusowe oraz bakteryjne. Przeprowadzone w ostatnich latach badania wskazują, że pacjenci z N-ERD mogą się różnić pod względem obrazu klinicznego, a pod względem patogenetycznym proces zapalny w drogach oddechowych jest heterogenny, co może być podstawą do rozwoju terapii celowanej (min. leki biologiczne).

W 2018 roku grupa ekspertów pod auspicjami *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* opracowała stanowisko dotyczące postępowania w N-ERD, oparte na analizie dostępnego piśmiennictwa. W dokumencie odniesiono się do danych dotyczących częstości występowania zespołu, poruszono kwestię diagnostyki schorzenia, podsumowano zalecenia odnośnie leczenia zarówno astmy jak i przewlekłego zapalenia zatok z polipami. Podano też siłę zaleceń oraz jakość danych, na których je oparto.

Omawiany dokument został przez Autorów zadedykowany pamięci profesora Andrzeja Szczeklika (1938–2012) w uznaniu jego ogromnego wkładu w badania nad mechanizmami, diagnostyką i leczeniem N-ERD.