

# Nadwrażliwość na leki biologiczne stosowane w pulmonologii i alergologii

## HYPERSENSITIVITY TO BIOLOGICAL DRUGS USED IN PULMONOLOGY AND ALLERGOLOGY

KAMIL MARSZAŁEK<sup>1\*</sup>, KLAUDIA DOBROWOLSKA<sup>1</sup>, ADRIANNA PIĄTKOWSKA<sup>1</sup>,  
ELIZABETH MALAYA<sup>1</sup>, MAGDALENA ADAMCZEWSKA<sup>2</sup>, MICHAŁ PANEK<sup>2</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
2. Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź Uniwersytet Medyczny w Łodzi

\* Autor korespondencyjny

### Streszczenie

Leki biologiczne to substancje wytwarzane przez żywe organizmy z wykorzystaniem inżynierii genetycznej. Należą do nich na przykład przeciwciała monoklonalne, czynniki wzrostu oraz terapie genowe i komórkowe, które są powszechnie stosowane w różnych dziedzinach medycyny – od prewencji, przez masowe szczepienia, po leczenie nowotworów złośliwych. Przeciwciała monoklonalne, należące do leków biologicznych, to sztucznie wytworzone przeciwciała wiążące się z określonym antygenem, komórką lub innym przeciwciałem. Takie połączenie wywołuje aktywację układu odpornościowego w mechanizmie cytotoxycności zależnej od dopełniacza (CDC), fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCP) oraz cytotoxycności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). Przeciwciała monoklonalne są wykorzystywane powszechnie między innymi w terapii chorób płuc, alergologii i immunologii. Niestety, z powodu ich właściwości immunogennych, mogą wywołać określoną reakcję immunologiczną. Około 1/6 działań niepożądanych leków związana jest z reakcjami nadwrażliwości, które można podzielić na natychmiastowe i opóźnione. Celem tego artykułu jest podsumowanie aktualnej wiedzy na temat reakcji nadwrażliwości na leki biologiczne stosowane w pulmonologii i alergologii, uwzględniając ich patomechanizm, rodzaje, diagnostykę oraz zasady desensytyzacji proponowane przez towarzystwa naukowe.

**Słowa kluczowe:** lek biologiczny, alergia, nadwrażliwość na lek, przeciwciała monoklonalne

### Summary

Biological drugs are substances produced by living organisms with the use of genetic engineering. These include for instance monoclonal antibodies, growth factors and gene and cell therapies which are widely used in various fields of medicine - from preventive aspects such as mass vaccination to the treatment of malignant tumours. Monoclonal antibodies are a type of biologics engineered to bind specifically to an allergen, cell, or other antibody. This connection triggers activation of the immunological system through mechanisms such as complement-dependent cytotoxicity (CDC), antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP) and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). Monoclonal antibodies are commonly used in the treatment of pulmonary diseases, in allergology and immunology. Unfortunately, due to their immunogenic character, they can induce a specific immunological reaction. Approximately, one sixth of drug-related adverse events are related to hypersensitivity reactions, which are classified as immediate and delayed. The aim of this article is to summarize the current knowledge about the hypersensitive reaction to biological drugs used in pulmonology and allergology, providing known pathomechanisms, phenotypes, and diagnostic pathways, as well as therapeutic recommendations for desensitization proposed by scientists' organisations.

**Key words:** biologics, allergy, drug hypersensitivity, monoclonal antibodies

© *Alergia Astma Immunologia* 2025, 30(4): 114-121

www.alergia-astma-immunologia.pl

**Przesłano:** 13.09.2025

**Recenzja:** 27.10.2025

**Zaakceptowano:** 12.11.2025

Licencje Creative Commons: To jest artykuł w otwartym dostępie, rozpowszechniany na warunkach Creative Commons

Uznanie autorstwa-Użycie niekomercyjne-Na tych samych warunkach 4.0 Międzynarodowe (CC BY -NC -SA 4.0). Licencja (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

**Adres do korespondencji/Address for correspondence**

Kamil Marszałek

E-mail: [kamil.marszalek@stud.umed.lodz.pl](mailto:kamil.marszalek@stud.umed.lodz.pl)

tel.: 731800738



## Wykaz skrótów

- ADA** – Anti-Drug Antibodies – przeciwciała przeciwekowe
- ADCC** – Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity – cytotoxycznosc komorkowa zalezna od przeciwcial
- ADCP** – Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis – fagocytoza komorkowa zalezna od przeciwcial
- ADR** – Adverse Drug Reaction – dzialanie niepozadane leku
- AGEP** – Acute Generalized Exanthematous Pustulosis – ostra uogolniona osutka krostkowa
- APCs** – Antigen-Presenting Cells – komorki prezentujace antygen
- AZS** – atopowe zapalenie skory
- BAT** – Basophil Activation Test – test aktywacji bazofilow
- CDC** – Complement-Dependent Cytotoxicity – cytotoxycznosc zalezna od dopeelniacza
- CRS** – Cytokine Release Syndrome – zespol uwalniania cytokin
- CSU** – Chronic Spontaneous Urticaria – przewlekla pokrzywka spontaniczna
- DRESS** – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms – polekowa reakcja z eozynofilia i objawami ogolnymi
- EAACI** – European Academy of Allergy and Clinical Immunology – Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej
- ELISA** – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – Test immunoenzymatyczny
- FDA** – Food and Drug Administration – Amerykanska Agencja ds. Zywosci i Lekow
- HSR** – Hypersensitivity Reaction – reakcja nadwrazliwosci
- ICI** – Immune Checkpoint Inhibitors – inhibitory punktow kontrolnych
- IDT** – Intradermal Tests – testy srodskorne
- IKA** – Inhibitory konwertazy angiotensyny
- IRRs** – Infusion-Related Reactions – reakcja zwiazana z infuzja leku
- limfocyty Th** – T Helper Lymphocytes – limfocyty pomocnicze T
- mABs** – Monoclonal Antibodies – przeciwciała monoklonalne
- NNLB** – nadwrazliwosc na lek biologiczny
- SCAR** – Severe Cutaneous Adverse Reaction – ciezka niepozadana reakcja skorna
- SJS** – Stevens-Johnson Syndrome – zespol Stevensa-Johnsona
- SPT** – Skin Prick Tests – testy skorne typu prick
- TEN** – Toxic Epidermal Necrolysis – toksyczna nekroliza naskorka
- WHO** – World Health Organization – Swiatowa Organizacja Zdrowia
- α-gal** – galactose-α-1,3-galactose – galaktoza-α-1,3-galaktoza

## Wstęp

Leki biologiczne to substancje wytwarzane przy udziale zywych organizmow, wykorzystywane w medycynie do zapobiegania, diagnozowania oraz leczenia chorob [1]. Zaliczamy do nich m.in.: szczepionki, czynniki wzrostu, hormony, terapie genowe i komorkowe oraz przeciwciała monoklonalne. Preparaty te pozyskiwane sa z komorek ludzkich, zwierzcych oraz mikroorganizmow [2,3]. Mają one szerokie zastosowanie w naukach medycznych; między innymi coraz częściej są wykorzystywane w leczeniu chorob alergicznych i pulmonologicznych, dzięki lepszemu poznaniu ich molekularnego podloza

[4]. Przeciwciała monoklonalne (mABs) to pochodzące od wspólnego klonu limfocytu B przeciwciała o jednokowej swoistosci. Ich dzialanie polega na wiazaniu się ze ściśle określonymi antygenami, na przykład na powierzchni komorek, wyzwalając reakcje cytotoxycznosci zaleznej od dopeelniacza (CDC), fagocytozy komorkowej zaleznej od przeciwcial (ADCP), czy cytotoxycznosci komorkowej zaleznej od przeciwcial (ADCC). W zalezności od sposobu produkcji oraz podobienstwa do ludzkich immunoglobulin wyróżniamy ich cztery rodzaje: mysie (-omab), chimeryczne (-ksimab), humanizowane (-zumab) i ludzkie (-umab) [5].

Wszystkie leki biologiczne mogą być immunogenne, wywołując reakcje nadwrazliwosci (HSR), które polegają na nadmiernej reakcji organizmu o charakterze immunologicznym (alergia lub reakcja autoimmunologiczna) lub nieimmunologicznym (uszkodzenie tkanek) [6, 7, 8]. Klasycznie wyróżnia się cztery typy nadwrazliwosci sformulowane według Gella i Coombsa, które mogą mieć charakter natychmiastowy (np. pokrzywka, obrzek naczyneruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja) lub opozniony (np. zespol Stevensa-Johnsona (SJS), polekowa reakcja z eozynofilia i objawami ogolnymi (DRESS)) [6]. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) podzial reakcji nadwrazliwosci zostal rozszerzony do 9 podtypow, do których zaliczamy reakcje mediowane przez przeciwciała (I-III), o podlozu komorkowym (IVa-c), zalezne od tkanki (V-VI) i bezposrednie reakcje na substancje chemiczne (VII). [8]. Do czynnikow ryzyka wystapienia nadwrazliwosci na leki biologiczne (NNLB) należą czynniki osobnicze takie jak: plec zenska, obecność innych chorob towarzyszcych oraz stan odpornosci organizmu. Natomiast do czynnikow zwiazanych z leczeniem wymienia się: sklad leku (leki humanizowane rzadziej wywołują reakcje nadwrazliwosci), inne przyjmowane leki, wzor glikozytacji czasteczki leku, odstępy między dawkami oraz obecność substancji pomocniczych o potencjale alergizującym [9]. HSR występuje niezależnie od liczby dawek leku i może pojawić się zarówno przy pierwszym podaniu, jak i podczas kolejnych podań [10]. Celem artykulu jest podsumowanie aktualnej wiedzy w zakresie NNLB. Artykul przedstawia patomechanizm, diagnostykę i leczenie nadwrazliwosci na mABs stosowane w pulmonologii i alergologii – w dziedzinach medycyny, w których leki biologiczne odgrywają coraz większą rolę w terapii chorob przewleklych.

## Nadwrazliwosc na leki biologiczne stosowane w pulmonologii i alergologii

### Patomechanizm reakcji nadwrazliwosci na leki biologiczne

Patomechanizm reakcji alergicznej na leki biologiczne nie zostal dokladnie poznany [9]. Lek biologiczny, jako obcy epitop o wlasnosciami immunogennych, wprowadzony do ludzkiego organizmu może wywołac immunologiczną odpowiedź o podlozu komorkowym lub humoralnym [9,11]. Podstawową rolę w NNLB odgrywają komorki prezentujace antygen (APCs), limfocyty B i T. APCs prezentują fragmenty leku z udzialem czasteczek glownego ukkladu zgodności tkankowej (MHC) limfocytom T. Komorki B, które produkują przeciwciała przeciwko lekom biologicznym (ADA), mogą być aktywowane w obu mechanizmach T-zalezny i T-niezalezny, również przez te same przeciwciała

[12]. Częstość występowania reakcji nadwrażliwości zależy od leku, dla rituksimabu natychmiastowe HSR wynosi 5-10%, dla infliksimabu 2-3%, a 3-22% dla cetuksimabu [9]. Reakcje alergiczne na leki biologiczne możemy podzielić na natychmiastowe, które pojawiają się w przeciągu 6h od kontaktu z alergenem i opóźnione – do 14 dni od podażu leku [9,13]. Zastosowanie powszechnego podziału wg Gella i Coombsa nie odzwierciedla wszystkich postaci klinicznych nadwrażliwości na te leki. Pichler w 2006 roku zaproponował podział niepożądanych reakcji na leki biologiczne na 5 podtypów, który uwzględnia także HSR. Reakcja alfa wynika z nadmiernej aktywności cytokin prozapalnych, jak zespół uwalniania cytokin (CRS), beta - jest mediowana przy udziale przeciwciał IgE/IgG lub limfocytów T, gamma - wynika z autoimmunizacji, niedoborów odporności i chorób atopowych, delta – z reakcji krzyżowej na inny epitop, a epsilon – nie ma podłoża immunologicznego [14, 15]. Uzupełnieniem tej klasyfikacji, od której rezygnuje się, jest nowszy podział z 2022, który uwzględnia poziom biomarkerów i składa się z 6 endotypów: reakcja typu I (IgE-zależna lub nie),

reakcja związana z infuzją leku (IRRs), zespół uwalniania cytokin, reakcja mieszana (o jednoczesnym charakterze CRS i reakcji typu I), choroba kompleksów immunologicznych i reakcja typu IV [9,13]. Dodatkowo, ze względu na przyczynę, reakcje takie mogą powstawać przy udziale ADA lub bez ich udziału. Mogą one wywołać natychmiastową odpowiedź immunologiczną, mediowaną przez IgE, lub odpowiedź opóźnioną, taką jak choroba posurowicza. Reakcje alergiczne przebiegające bez udziału ADA występują pod postacią CRS lub aktywują układ dopełniacza z uwolnieniem anafilatoksyn C3a oraz C5a [9]. Mimo niepełnej wiedzy na temat patomechanizmów nadwrażliwości na leki biologiczne, reakcje te – niezależnie od mechanizmu czy endotypu – w ciężkich przypadkach mogą doprowadzić do stanu zagrożenia życia wymagającego hospitalizacji – wstrząsu anafilaktycznego [9, 10, 13, 16]. Dokładny opis wszystkich rodzajów NNLB wraz z przykładami i opisanymi objawami klinicznymi przedstawiono w tabeli numer 1.

**Tabela 1.** Rodzaje nadwrażliwości na leki biologiczne [7,9,14,17,18]. Skróty: przeciwciała ADA – przeciwciała przeciwekowe; SJS – zespół Stevensa-Johnsona; AGEP – ostra uogólniona osutka krostkowa; DRESS – polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi; EP – rumień guzowaty.

Typ reakcji	Udział przeciwciał ADA	Klasyfikacja wg Pichlera	Endotyp reakcji alergicznej	Opis	Objawy i postacie	Przykład leku biologicznego
reakcja natychmiastowa	tak	typu beta	reakcja typu I	Reakcja nadwrażliwości przebiegająca z degranulacją mastocytów i bazofilów przy udziale przeciwciał IgE lub nie.	zaczerwienienie i świąd skóry, wysypka, pokrzywka, duszność, ucisk w gardle, bóle brzucha, biegunka.	cetuksimab infliksimab
	nie	typu alfa	reakcja związana z infuzją leku	Reakcja nadwrażliwości występująca podczas podażu leku, o niejasnej patogenezie z udziałem cytokin prozapalnych. Wynika z niespecyficznego uwalniania cytokin prozapalnych: IL-6, TNF-alfa i IFN-gamma. Ustępuje stopniowo wraz z podawaniem kolejnych dawek leku.	zaczerwienienie skóry, dreszcze, tachykardia, gorączka, duszność,	rituksimab infliksimab
	nie	typu alfa	zespół uwalniania cytokin	Zespół uwalniania cytokin to zagrażająca życiu uogólniona odpowiedź organizmu na obcy antygen, prezentująca się nadmiernym uwalnianiem cytokin prozapalnych (zwiększone poziomy TNF-alfa i IL-6 we krwi).	zaczerwienienie skóry, ucisk w gardle, objawy grypopodobne, zawroty głowy, spadek ciśnienia tętniczego, wymioty, biegunka	belimumab transtuzumab
	tak	typu alfa/beta	reakcja mieszana	Reakcja nadwrażliwości z obecnością przeciwciał IgE i cechami zespołu uwalniania cytokin. Biomarkerami reakcji są zwiększone poziomy przeciwciał, tryptazy oraz IL-6.	objawy grypopodobne, bóle głowy, ból pleców, zawroty głowy, drgawki i desaturacja	rituksimab

reakcja opóźniona	tak	typu beta	reakcja typu III	Reakcja nadwrażliwości przebiegająca z aktywnością układu dopełniacza, aktywowana przez kompleksy ADA-lek biologiczny, które odkładają się w tkankach.	gorączka, osłabienie, bóle stawów, ból żuchwy, rumień, pokrzywka, plamica,	rituksimab omalizumab
	nie	typu beta	reakcja typu IV	Reakcja nadwrażliwości, w której udział biorą makrofagi i limfocyty T.	osutka plamisto-grudkowa, zespół SJS, AGEP, DRESS, EP	bewacizumab adalimumab

### Opis leków biologicznych stosowanych w ramach programów lekowych w pulmonologii i alergologii

W ramach polskich programów lekowych refundowanych przez Ministerstwo Zdrowia na rok 2025, dysponujemy mAbs w terapii AZS (B.124), astmy ciężkiej alergicznej i eozynofilowej (B.44) oraz przewlekłej pokrzywki spontanicznej (CSU) (B.107). W pulmonologii wykorzystuje się również leczenie biologiczne nowotworów, które jest nakierowane na punkty kontrolne śmierci komórkowej. W leczeniu astmy ciężkiej refundowane są następujące preparaty: omalizumab (anty-IgE), mepolizumab (anty-IL-5),

benralizumab (anty-IL5R alfa), dupilumab (anty-IL4R alfa) oraz tezepelumab (anty-TSLP). Reslizumab (anty-IL-5), mimo że jest zarejestrowany do leczenia astmy ciężkiej, nie został uwzględniony w tym świadczeniu. W Polsce, w leczeniu AZS wykorzystuje się dupilumab, tralokinumab (anty-IL-13) i lebrikizumab (anty-IL-13). W przewlekłej pokrzywce spontanicznej (CSU) jedynym mAbs zatwierdzonym do terapii jest omalizumab. [19, 20]. Szczegółowy rozwinięty opis leków biologicznych, wraz z częstością występowania reakcji nadwrażliwości i opisanymi przykładami postaci alergii, przedstawiono w tabeli numer 2.

**Tabela 2.** Opis leków biologicznych wraz z częstością występowania i postaciami nadwrażliwości w alergologii i pulmonologii [9, 10, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. Skróty: AZS – atopowe zapalenie skóry; CRSwNP – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa; CSU – przewlekła pokrzywka spontaniczna; EGPA – ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń; EoE – eozynofilowe zapalenie przełyku; HES – zespół hipereozynofilowy; HSR – reakcja nadwrażliwości; IL-4R alfa – receptor alfa dla interleukiny 4; IL-5R alfa – receptor alfa dla interleukiny 5; POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; TSLP – limfopoetyna podścieliska grasicy

Przeciwciało	Jednostka chorobowa	Cząsteczka docelowa	Częstość HSR	Przykłady
omalizumab	ciężka astma CSU CRSwNP	IgE	<0,2%	wstrząs anafilaktyczny choroba posurowicza obrzęk naczynioruchowy
mepolizumab	ciężka astma CRSwNP EGPA HES	IL-5	0-2%	osutka pokrzywka
benralizumab	ciężka astma	IL-5R alfa	3%	wstrząs anafilaktyczny obrzęk naczynioruchowy pokrzywka
reslizumab	ciężka astma	IL-5	<1%	wstrząs anafilaktyczny
dupilumab	ciężka astma CRSwNP, AZS EoE świerzbicząca guzkowa POChP	IL-4R alfa	0,1-4,3%	Pokrzywka wstrząs anafilaktyczny choroba posurowicza rumień wielopostaciowy obrzęk naczynioruchowy rumień guzowaty
tezepelumab	ciężka astma	TSLP	brak informacji	osutka, alergiczne zapalenie spojówek
tralokinumab	AZS	IL-13	13.2%	wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy
lebrikizumab	AZS	IL-13	0-0,9%	wstrząs anafilaktyczny obrzęk naczynioruchowy pokrzywka

## **Metody diagnostyczne i sposoby postępowania u pacjentów z uczuleniem na leki biologiczne**

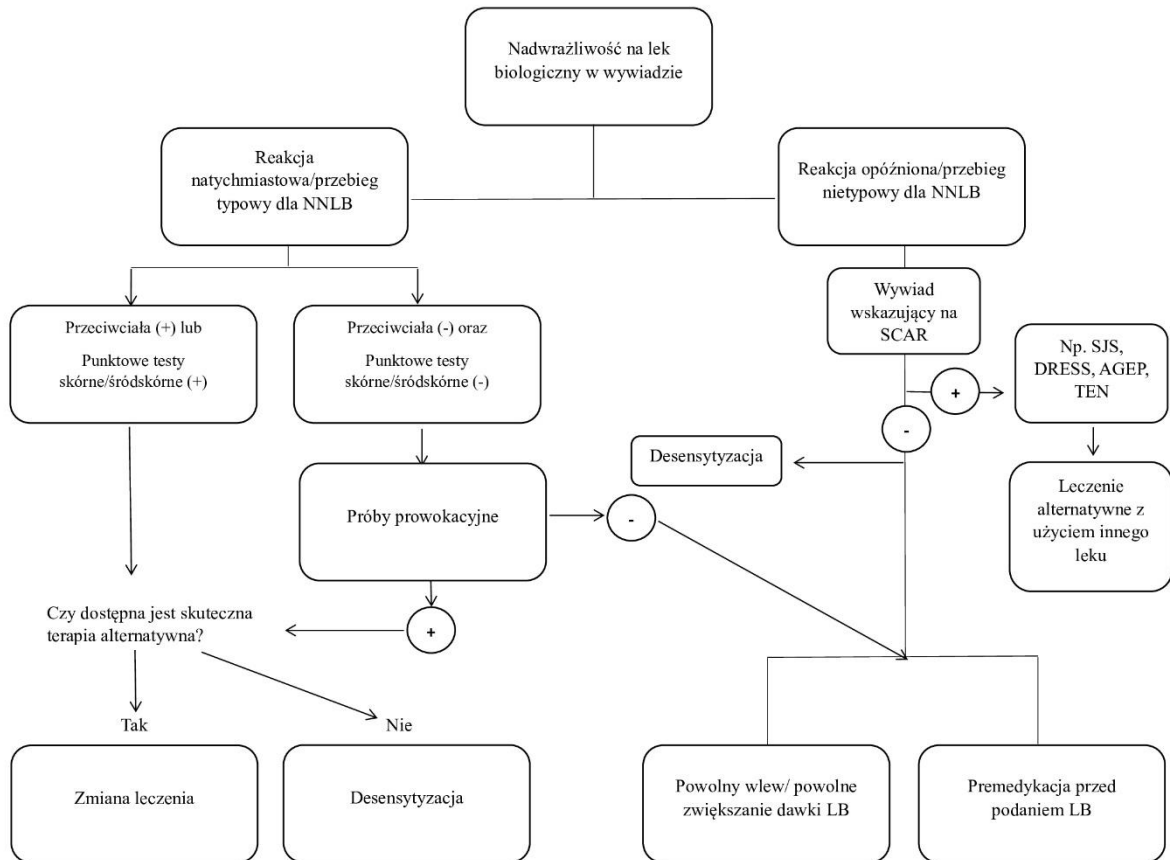
### *Diagnostyka nadwrażliwości na leki biologiczne*

Obowiązujące polskie wytyczne dotyczące postępowania z pacjentami, u których wystąpiła NNLB, zostały sporządzone przez Sekcję Nadwrażliwości na Leki Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) w 2018 roku [6], natomiast najnowsze rekomendacje przedstawiła EAACI w 2022. W przypadku podejrzenia NNLB wskazane jest wykonanie określonych testów skórnych: prick (SPT), śródskórnych (IDT) i płatkowych. Wytyczne EAACI wskazują problem braku wystandaryzowanych stężeń leków podczas testów skórnych, jak i niezbadanego jak dotąd odstępu czasu od przeprowadzenia testu do odczytania wyniku [9, 25]. Sugeruje się rozpoczęcie testów skórnych poprzez wykonanie SPT nierozcieńczonym roztworem przeciwciała monoklonalnego. Jeżeli test jest negatywny, kontynuujemy diagnostykę testem śródskórnym lekiem w objętości 0,03 ml w rozcieńczeniu 1:100, a następnie w rozcieńczeniu 1:10. Za wynik dodatni uznaje się powstanie bąbla o 3 mm większego niż w próbie kontrolnej [10]. Możliwe jest również zbadanie obecności specyficznych ADA klasy IgE, IgG, IgM w surowicy krwi, które można wykryć z wykorzystaniem testów immunoenzymatycznych ELISA. Czulość i swoistość tych technik zależy od leku biologicznego - dla cetuksymabu wynosiła odpowiednio 68 i 92%, a dla infliksymabu 26% i 90%. [6, 16]. W diagnostyce NNLB można zastosować również test na obecność przeciwciał IgE przeciwko disacharydowi galaktozy- $\alpha$ -1,3-galaktozy ( $\alpha$ -gal). Przeciwciała te mogą reagować krzyżowo z lekami, takimi jak cetuksymab, infliksymab czy reslizumab, a ich wykrycie może pozwolić zapobiec wystąpieniu HSR [20]. Obecnie podkreśla się również znaczenie testu aktywacji bazyfilów (BAT) w wykrywaniu alergii na leki biologiczne, który mierzy ekspresję markerów degranulacji (CD63 i CD203c) na bazyofilach krwi przed i po inkubacji z alergenem. Powinien on być wykonany przy ujemnych wynikach badań skórnych 4-6 tygodni po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości [6,9,17,26]. W określeniu rodzaju reakcji nadwrażliwości na lek biologiczny wskazany jest również pomiar cytokin: IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$  oraz składowych dopełniacza: C5a, C3a, CH50 [9]. Warto oznaczyć także poziom tryptazy w osoczu krwi pobranej w ciągu 30-120 minut od wystąpienia objawów wstrząsu anafilaktycznego, aby odróżnić go od IRR i CRS, choć w niektórych przypadkach stężenie tryptazy może pozostawać w normie [27]. W diagnostyce niejasnych NNLB konieczne jest również poszerzenie poszukiwań w stosunku do substancji dodatkowych stosowanych w leku, które także są alergenami. Jednak wiedza na ich temat w patogenezie NNLB jest nadal ograniczona i wymaga dalszych badań [20].

### *Postępowanie w nadwrażliwości na leki biologiczne*

W postępowaniu klinicznym u pacjentów z NNLB należy rozważyć premedykację oraz uwzględnić desensytyzację lub wybór leku alternatywnego. Desensytyzacja to procedura polegająca na wielokrotnym podawaniu leku odpowiedzialnego za wywołanie HSR w określonych odstępach czasowych w coraz większych dawkach aż do osiągnięcia dawki terapeutycznej [29]. PTA rekomenduje zastosowanie odczulania w przypadku reakcji nadwrażliwości IgE-zależnej potwierdzonej testami skórnymi oraz w innych postaciach reakcji natychmiastowych u pacjentów stosujących lek biologiczny, którego zastosowanie jest konieczne z uwagi na stan zdrowia z brakiem możliwości leczenia zastępczego [6]. Przeciwwskazania do przeprowadzenia desensytyzacji dzielimy na względne (stosowanie leków z grupy  $\beta$ -adrenolityków lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (IKA), niestabilna choroba przewlekła) i bezwzględne (SJS, zespół DRESS, toksyczna nekroliza naskórka (TEN) AGEP, reakcje II i III typu). Przed aplikacją leku wywołującego reakcję nadwrażliwości można rozważyć premedykację, wykorzystując leki przeciwhistaminowe I lub II generacji lub glikokortykosteroidy [6,9,17]. W przypadku, gdy podczas pierwotnej reakcji nadwrażliwości na lek biologiczny wystąpił skurcz oskrzeli oraz rumień, do schematu premedykacji można włączyć kwas acetylosalicylowy i montelukast. [9, 28]. Desensytyzację należy poprzedzić uzyskaniem dodatnich wyników testów wykrywających swoiste przeciwciała przeciwko lekom lub dodatnich wyników testów punktowych skórnych i śródskórnych. Gdy powyższe badania mają wynik ujemny, pacjent powinien zostać poddany próbom prowokacyjnym, od których wyniku zależy kontynuacja leczenia lub rozpoczęcie desensytyzacji (rycina I) [9].

Desensytyzację wykonuje się przed podaniem każdej dawki leku [6]. Wytyczne PTA rekomendują 12-stopniowy protokół desensytyzacji "Brigham and Women's Hospital" z Bostonu, który polega na podawaniu leku co 15 minut, przy czym każda kolejna dawka jest 2-2,5 razy większa. Stopień odnosi się do kolejnych etapów odczulania, który każdy kolejny cechują się wyższą dawką alergenu. Ostatni najdłuższy etap trwa do osiągnięcia dawki terapeutycznej leku [6]. Wytyczne uwzględniają także możliwość zastosowania 16-stopniowych lub 20-stopniowych protokołów desensytyzacji w przypadku ciężkiej anafilaksji [30]. U dzieci z historią anafilaksji, dawka początkowa powinna wynosić 1/1,000,000-1/10,000 stężenia leku [17]. W przypadku pacjentów, u których reakcje nadwrażliwości nie są natychmiastowe, desensytyzacja jest również wskazana, z wyjątkiem tych reakcji prezentujących się jako SCAR (ciężka niepożądana reakcja skórna) - SJS, DRESS, AGEP, TEN. W takim przypadku zaleca się zastosowanie innej opcji terapeutycznej, z pominięciem leku wywołującego tę reakcję. W sytuacji, jeżeli historia reakcji pacjenta jest niespójna z przebiegiem HSR, bezpieczniej ponownie podać lek pacjentowi w wolniejszym tempie infuzji, z zastosowaniem lub bez premedykacji. [31, 32].



**Rycina I.** Proponowany przez autorów schemat postępowania u pacjentów z nadwrażliwością na lek biologiczny na podstawie źródeł: 9, 31, 32. Skróty: AGEP - ostra uogólniona osutka krostkowa; DRESS - polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi; LB-lek biologiczny; NNLB - nadwrażliwość na lek biologiczny; SCAR - ciężka niepożądana reakcja skórna; SJS - zespół Stevensa-Johnsona; TEN – toksyczna nekroliza naskórka

## Dyskusja

W niniejszym artykule dokonano przeglądu literatury z zakresu NNLB stosowanych w pulmonologii i alergologii z ostatnich 10 lat. W przeglądzie opisano leki biologiczne stosowane w leczeniu astmy ciężkiej alergicznej i eozynofilowej, AZS oraz CSU – najczęstszych chorób spotykanych w pulmonologii i alergologii, w których wykorzystuje się terapię biologiczną. Starsze publikacje zostały uwzględnione w celu uporządkowania chronologii zmian w terminologii, klasyfikacji i odkryciach dotyczących mechanizmów HSR. W artykule wykorzystano bazy danych: PubMed, Google Scholar, Willey Online Library z następującymi słowami kluczowymi: „lek biologiczny”, „alergia na leki”, „nadwrażliwość”, „przeciwciało monoklonalne”. Artykuł przytacza również informacje ze stron internetowych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Polskiego Ministerstwa Zdrowia.

Działanie niepożądane leku (ADR) to szkodliwe lub niezamierzone działanie środka leczniczego, które w praktyce klinicznej dotyka od 15 do 25% pacjentów. ADR dzielimy na dwa rodzaje - typu A, jak przedawkowanie lub interakcje lekowe oraz typu B, cechujące się brakiem przewidywalności, zależności od dawki, niezwiązane z farmakodynamiką i farmakokinetyką leku [33]. Nadwrażliwość na leki,

należąca do typu B reakcji, stanowi istotny problem kliniczny, wymagający przerwania farmakoterapii z ogólną częstością występowania 7% wśród populacji ogólnej. [34]. Przed rozpoczęciem diagnostyki HSR wymagany jest dokładny wywiad lekarski, który powinien zawierać szczegółowy opis objawów, czas od podania leku do wystąpienia reakcji, jego nazwę i dawkę [6]. Diagnoza HSR na leki biologiczne wymaga stwierdzenia zbieżności czasowej i przyczynowej zgłaszanych przez pacjentów objawów [35].

Obecny stan wiedzy dotyczący NNLB jest wciąż niewystarczający do pełnego poznania tego zjawiska. Wiele mechanizmów alergii na leki biologiczne pozostaje niewyjaśnionych; problem stanowi także adekwatne sklasyfikowanie postaci alergii na te leki z powodu różnorodnych form patogenezy, jak również podobnej prezentacji objawów klinicznych między poszczególnymi typami reakcji alergicznych [9]. Trudność sprawia także nazewnictwo tych reakcji oraz opracowanie jednej, pełnej klasyfikacji NNLB. Temat tego artykułu skupia się głównie na reakcjach typu I–IV oraz diagnostyce i desensytyzacji w NNLB, z podaniem przykładów leków biologicznych stosowanych w alergologii i pulmonologii. Nowsza terminologia proponowana przez EAACI pokrywa się częściowo z endotypami wymienionymi w wytycznych autorstwa Bavbek S et al. z 2021. Autorzy nie znaleźli udokumentowanych reakcji typu V, VI czy VII, które mogłyby być wywoływane przez leki

biologiczne. Jednak, nie są one również jednoznacznie wykluczone – wykazano bowiem związek na przykład między leczeniem przeciwciałami monoklonalnymi z grupy inhibitorów punktów kontrolnych (ICI), a występowaniem eozynofilii oraz eozynofilowego zapalenia przetyku, żołądka i jelita grubego (zapalenie typu 2 (IVb) i uszkodzenie bariery nabłonkowej (V)) [36].

Autorzy wskazują na istotny brak literatury, która precyzyjnie opisuje częstość poszczególnych postaci klinicznych alergii na te leki. Dodatkowo, wytyczne EAACI dotyczące diagnostyki NNLB podkreślają brak standaryzacji stężeń leków stosowanych w testach skórnych oraz niewyjaśnioną dotąd optymalną długość czasu pomiędzy ich wykonaniem a odczytem wyniku. Istotnym wyzwaniem pozostaje także opracowanie dla każdego z nowych leków biologicznych szczegółowych schematów dawkowania w procedurach desensytyzacji i ujęcie ich w formie oficjalnych wytycznych.

### Wnioski

We współczesnej farmakoterapii chorób alergicznych i płuc dużą rolę odgrywają leki biologiczne będące substancjami wytwarzanymi przez żywe organizmy przy wykorzystaniu metod biotechnologicznych. Stanowią one często ostatnią linię leczenia, gdy inne opcje terapeutyczne nie przynoszą oczekiwanych rezultatów. W Polsce leczenie lekami biologicznymi jest refundowane w ramach programów lekowych w chorobach takich jak: ciężka astma, przewlekła pokrzywka spontaniczna czy atopowe zapalenie skóry. Niestety, jako obce antygeny, mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości, zarówno natychmiastowe, zagrażające życiu – na przykład w postaci wstrząsu anafilaktycznego, jak i opóźnione. W diagnostyce uczulenia na leki biologiczne wykorzystuje się: testy skórne, testy aktywacji bazofilów czy pomiary stężenia specyficznych przeciwciał. Standardem leczenia nadwrażliwości na leki biologiczne jest desensytyzacja, która polega na ściśle określonym podawaniu alergizującego leku w coraz większych dawkach.

**Finansowanie:** Brak finansowania.

**Konflikt interesów:** Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu.

### Bibliografia

1. National Cancer Institute. Biological drug [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2011. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biological-drug>
2. World Health Organization. Biologicals [Internet]. Geneva: World Health Organization; <https://www.who.int/health-topics/biologicals>
3. U.S. Food and Drug Administration. What are “biologics”? Questions and answers [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; <https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/what-are-biologics-questions-and-answers>
4. Eggel A, Pennington LF, Jardetzky TS Therapeutic monoclonal antibodies in allergy: Targeting IgE, cytokine, and alarmin pathways. *Immunol Rev*. 2024;328:387-411
5. Malik B, Ghatol A. Understanding how monoclonal antibodies work. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572118/>
6. Bodzenta-Lukaszyk A, Kowalski ML, Ciebada M, et al. Hypersensitivity to biological drugs: guidelines of the Section of Drug Hypersensitivity of the Polish Society of Allergology. *Alergol Pol - Pol J Allergol*. 2018;5(2):45–50.
7. Abbas M, Moussa M, Akel H. Type I hypersensitivity reaction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560561/>
8. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*, 78(11):2851–2874
9. Bavbek S, Ortega-Martell JA, Atanaskovic-Markovic M, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: an EAACI position paper. *Allergy*. 2022;77(1):39–54.
10. Sitek A, Chiarella SE, Pongdee T. Hypersensitivity reactions to biologics used in the treatment of allergic diseases: clinical features, diagnosis and management. *Front Allergy*. 2023;4:1219735.
11. de las Vecillas L, Castells M. Non-IgE adverse reactions to biologics. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1204–6.
12. Leach MW, et al. Immunogenicity/hypersensitivity of biologics. *Toxicol Pathol*. 2013;41(2):294-312.
13. Isabwe GAC, de Las Vecillas Sanchez L, Castells M. Management of adverse reactions to biologic agents. *Allergy Asthma Proc*. 2017 Nov 1;38(6):409-418.
14. Waldron JL, Schworer SA, Kwan M. Hypersensitivity and immune-related adverse events in biologic therapy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Jun;62(3):413-431.
15. Pichler WJ Adverse side-effects to biological agents. *Allergy*. 2006;61(8):912–920
16. Chow TG, Franzblau LE, Khan DA. Adverse reactions to biologic medications used in allergy and immunology diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022;22(5):195.
17. Mori F, Cianferoni A, Novembre E, et al. Hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies in children. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(12):232
18. Arvanitis P, Tziotis A, Papadimitos S, et al. Pathogenesis, diagnosis, and management of cytokine release syndrome in patients with cancer: focus on infectious disease considerations. *Curr Oncol*. 2025;32(2):198.
19. Ministerstwo Zdrowia. Programy lekowe [Internet]. Warszawa: Ministerstwo Zdrowia; <https://www.gov.pl/web/zdrowie/programy-lekowe>
20. Gülsen A, Wedi B, Jappe U Hypersensitivity reactions to biologics (part I): allergy as an important differential diagnosis in complex immune-derived adverse events. *Allergo J Int*. 2020;29(4):97-125.
21. Jackson K, Bahna SL. Hypersensitivity and adverse reactions to biologics for asthma and allergic

- diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Mar;16(3):311-319.
22. Carlsson M, Braddock M, Li Y, Wang J, Xu W, White N, Megally A, Hunter G, Colice G. Evaluation of Antibody Properties and Clinically Relevant Immunogenicity, Anaphylaxis, and Hypersensitivity Reactions in Two Phase III Trials of Tralokinumab in Severe, Uncontrolled Asthma. *Drug Saf*. 2019 Jun;42(6):769-784
23. U.S. Food and Drug Administration. *Drugs* [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration.
24. Menzies-Gow A, Hostrup M, Fetih G, et al. Tezepelumab (Tezspire) [Internet]. In: *Clinical review – Tezepelumab (Tezspire)*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2023
25. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Maggi E. Hypersensitivity Reactions to Biologicals: True Allergy? *Curr Treat Options Allergy*. 2016;3(3):147–57
26. Mayorga C, Çelik GE, Pascal M, et al. Flow-based basophil activation test in immediate drug hypersensitivity. An EAACI task force position paper. *Allergy*. 2024 Mar;79(3):580–600.
27. Akarsu A, Soyer O, Sekerel BE. Hypersensitivity reactions to biologicals: from bench to bedside. *Curr Treat Options Allergy*. 2020;7:71–83
28. Yang BC, Castells MC. Utilizing biologics in drug desensitization. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023;23(1):1–11
29. Bochenek G, Chełmińska M, Gluck J, et al. Safety of performing selected allergological procedures in drug hypersensitivity. Position of the Drug Hypersensitivity Section of the Polish Society of Allergology. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology*. 2023;10(3):152-166.
30. Caimmi S, Caffarelli C, Saretta F, et al. Drug desensitization in allergic children. *Acta Biomed*. 2019;90(3-S):20-29.
31. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1333-1393
32. Yang BC, Castells M. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of drug hypersensitivity reactions to biologicals, 2024 update. *Allergy*. 2025;80(5):1534-1539
33. Jeimy S, Wong T, Ben-Shoshan M, et al. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2024;20(Suppl 3):78
34. Bochenek G, Chełmińska M, Gluck J et al. Safety of performing selected allergological procedures in drug hypersensitivity. Position of the Drug Hypersensitivity Section of the Polish Society of Allergology. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology*. 2023;10(3):152-166.
35. Ashok N. Drug allergy – Review article. *Karnataka Paediatr J* 2022;37:111-6
36. Westdorp H, Sweep MW, Gorris MA, Hoentjen F, et al. Mechanisms of immune checkpoint inhibitor-mediated colitis. *Front Immunol*. 2021;12:768957.