

Diagnostyka niepożądanych reakcji polekowych – modyfikacja kwestionariusza *European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Drug Hypersensitivity* i *European Network of Drug Allergy*

Adverse drug reactions diagnostics – modification of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Drug Hypersensitivity and European Network of Drug Allergy questionnaire

DOROTA JENEROWICZ, MAGDALENA CZARNECKA-OPERACZ, WOJCIECH SILNY

Katedra i Klinika Dermatologii oraz Ośrodek Diagnostyki Chorób Alergicznych Katedry i Kliniki Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Wojciech Silny

Abstract

The project presents Polish, modified version of the *European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Drug Hypersensitivity and European Network of Drug Allergy questionnaire*, which is essential and useful in the diagnostic approach of adverse drug reactions. The questionnaire will be applied as an important tool for creating a nationwide, multicenter system of drug hypersensitivity monitoring.

Key words: drug adverse reaction, maculo-papular exanthem, lymphocyte transformation test.

Streszczenie

W pracy przedstawiono polską, zmodyfikowaną wersję kwestionariusza *European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Drug Hypersensitivity* i *European Network of Drug Allergy*, pomocnego w diagnozowaniu niepożądanych reakcji polekowych. Przy zastosowaniu powyższego kwestionariusza planowane jest stworzenie ogólnopolskiego, wieloośrodkowego systemu monitorowania niepożądanych reakcji na leki.

Słowa kluczowe: działanie niepożądane leku, osutka plamista-grudkowa, test transformacji limfocytów.

(*PDiA* 2005; XXII, 3: 112–118)

Adres do korespondencji: dr med. Dorota Jenerowicz, Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Działania niepożądane leków stanowią wysoce złożony problem kliniczny i diagnostyczny. Wydaje się, że znaczenie tego zagadnienia jest niedoceniane, zwłaszcza w odniesieniu do wpływu niepożądanych reakcji polekowych (ADR – *adverse drug reactions*) na chorobowość (2–3% hospitalizowanych pacjentów), umieralność oraz wysokie koszty ponoszone przez system opieki zdrowotnej. W Stanach Zjednoczonych ADR należą do najczęstszych przyczyn umieralności i każdego roku powodują śmierć wielu tysięcy chorych [1–3].

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – *World Health Organization*) odsetek hospitalizacji związanych z ADR wynosi w różnych krajach ponad 10% (np. w Norwegii – 11,5%, Francji – 13%, Wielkiej Brytanii – 16%). Niewiele danych na temat skali tego problemu pochodzi z krajów rozwijających się, można jednak przypuszczać, że sytuacja jest tam dużo poważniejsza. Ponadto w wielu państwach brakuje sprawnego i ujednoliconego systemu zgłaszania ADR, a dodatkowym niekorzystnym zjawiskiem jest obecność na rynku wielu nieoryginalnych preparatów leczniczych, których dystrybucja odbywa się często bez pełnej i naukowej informacji na temat właściwości oraz możliwych efektów ubocznych ich działania [4, 5].

W Polsce nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii zajmuje się Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji, od 1971 r. jako ośrodek narodowy współpracujący z WHO w ramach projektu *Programme for International Drug Monitoring* [6].

Zgodnie z postanowieniami Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji Wymagań Dotyczących Dokumentacji Rejestracyjnej Produktów Leczniczych Ludzkich (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH*), za **działanie niepożądane leku** zarejestrowanego uważa się każde szkodliwe i niezamierzone działanie leku, które występuje po podaniu dawki zwykle stosowanej w celu profilaktycznym, diagnostycznym, leczniczym lub w celu modyfikacji funkcji fizjologicznych. Ponadto za **ciężkie niepożądane działanie leku** uznano każde niezamierzone działanie, które po podaniu jakiegokolwiek dawki powoduje zgon chorego, zagrożenie życia, konieczność leczenia szpitalnego lub jego wydłużenie, trwałe lub znaczne inwalidztwo, wady rozwojowe płodu lub inne działanie, które lekarz wg swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie [6].

Wspólną cechą niepożądanych reakcji polekowych jest ich ogromna heterogenność. Obok nerek, wątroby, płuc czy układu nerwowego istotnym z punktu widzenia ADR organem docelowym bądź sygnałowym jest skóra. Obraz kliniczny skórnych odczynów polekowych jest różnorodny, a ponadto nie ma on cech charaktery-

stycznych dla danego leku: rozmaite leki mogą być przyczyną podobnych zmian skórnych, natomiast ten sam lek może powodować odmienne reakcje morfologicznie. Dodatkowo sprawną diagnostykę ADR utrudnia fakt, że wiele skórnych odczynów polekowych pod względem obrazu klinicznego przypomina inne dermatozy – w literaturze ADR określa się nawet mianem *wielkiego naśladowcy* (*great imitator*) [7–9].

Do najczęściej spotykanych w praktyce klinicznej skórnych odczynów polekowych należą: pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy, osutka plamisto-grudkowa, zmiany skórne typu rumieni oraz plamice [7].

Patomechanizm większości odczynów polekowych nie został do końca wyjaśniony. Zaproponowana przez Gella i Coombsa [10] klasyfikacja uwzględniająca IV typy reakcji nadwrażliwości pozwala na określenie etiopatogenezy niektórych rodzajów reakcji niepożądanych o charakterze immunologicznym (alergicznym). Natomiast w przypadku odczynów polekowych przebiegających bez przeważającego udziału mechanizmów immunologicznych zastosowanie powyższej klasyfikacji jest niemożliwe. Przykładem bardzo złożonej pod względem patomechanizmu reakcji jest toksyczna nekroliza naskórka (TEN – zespół Lyella) [11]. Duże trudności sprawia także wyjaśnienie etiopatogenezy często występującej osutki plamisto-grudkowej (MPE – *maculopapular exanthema*) [12]. Według ostatnich doniesień, zaprezentowanych w trakcie *Drug Hypersensitivity Meeting*, które odbyło się w Bernie (Szwajcaria) w 2004 r. [13], kluczową rolę w powstaniu zmian skórnych o charakterze MPE odgrywają swoiste dla leku limfocyty T CD4⁺, wykazujące ekspresję cytotoksycznych białek związanych z ziarnami cytolitycznymi tych komórek (perforyny, granzym B), zaangażowanych w proces zwyrodnienia wodniczkowego i destrukcji keratynocytów warstwy podstawnej naskórka. W przeciwieństwie do MPE udział swoistych dla leku cytotoksycznych limfocytów T CD8⁺ przyczynia się do wystąpienia zmian skórnych o charakterze osutki pęcherzowej [12].

W świetle powyższych problemów diagnostyka odczynów polekowych stanowi dla lekarza klinicysty prawdziwe wyzwanie. Konieczne jest przeprowadzenie drobiazgowego wywiadu z uwzględnieniem wszystkich pobieranych przez chorego leków, dokładna ocena rozległości, nasilenia i charakteru zmian skórnych oraz zaplanowanie procedur diagnostycznych dostępnych w warunkach *in vivo* oraz *in vitro*.

Celem ułatwienia tego trudnego zadania, a także w celu zharmonizowania i ujednolicenia postępowania w przypadkach ADR, członkowie ENDA (*European Network of Drug Allergy*) P. Demoly, R. Kropf, A. Bircher oraz W.J. Pichler, należący do grupy zainteresowań ADR w EAACI (*European Academy of Allergology and Cli-*

nical Immunology), opracowali kwestionariusz [8], będący źródłem wielu cennych wskazówek i pozwalający na dokładną ocenę chorego wykazującego objawy niepożądaną reakcji polekowej.

W niniejszej publikacji autorzy przedstawiają zmodyfikowaną, polską wersję powyższego kwestionariusza (s. 115–118), powstałą za zgodą przewodniczącego grupy zainteresowań EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity, kierownika Kliniki Alergologii Szpitala de Villeneuve (Montpellier) prof. Pascala Demoly, który wyraził pełną akceptację i entuzjazm w związku z tym przedsięwzięciem, szczególnie że obok wielu wielojęzycznych wersji kwestionariusza brakowało do tej pory polskiego tłumaczenia. Tym samym autorzy niniejszej wersji kwestionariusza mają nadzieję, że dzięki jego powszechnemu zastosowaniu diagnostyka i postępowanie w przypadku ADR nie będzie odbiegało w naszym kraju od standardów przyjętych w krajach europejskich. Dla osiągnięcia jak najwyższej dokładności i wiarygodności kwestionariusz został dodatkowo przełożony przez niezależnego tłumacza.

Należy zwrócić uwagę, że kwestionariusz uwzględnia elementy zarówno wywiadu, jak i procedur diagnostycznych właściwych dla **ostrej fazy ADR**, a także dla następującego potem **okresu remisji**. W pierwszej części zwrócono zatem szczególną uwagę na charakter zmian skórnych (i śluzówkowych), ewentualną diagnostykę różnicową oraz potencjalne czynniki sprzyjające wystąpieniu reakcji. Kwestionariusz uwzględnia także opis ewolucji zmian skórnych, ich dynamikę i daje możliwość własnoręcznego zobrazowania rozmieszczenia wykwitów na specjalnie przygotowanych do tego celu sylwetkach. W dalszej części kwestionariusza uwagę poświęcono towarzyszącym zmianom skórnym objawom ze strony innych narządów (układu pokarmowego, oddechowego, krążenia), a także ewentualnym objawom ze strony układu nerwowego i objawom psychiatrycznym. Istotną częścią kwestionariusza jest szczegółowy wywiad dotyczący stosowanych leków, a także uwzględniający możliwy związek poszczególnych preparatów z wystąpieniem ADR.

Końcowa część kwestionariusza poświęcona jest badaniom diagnostycznym możliwym do wykonania zarówno w ostrej fazie ADR, jak i w późniejszym okresie remisji. Obok szeregu testów skórnych (punktowych, śródskórnych, płatkowych) uwzględniono oznaczenia wybranych parametrów w surowicy krwi (także monitorujących funkcję wątroby i nerek), testy komórkowe (test transformacji limfocytów, test aktywacji bazofilów, test CAST) oraz ewentualne testy prowokacyjne.

W podsumowaniu kwestionariusza uwzględniono końcową interpretację i klasyfikację analizowanego od-

czynu polekowego do jednego z IV typów reakcji wg podziału Gella i Coombsa [10] bądź jako reakcji o innym charakterze (cytotoksyczna, pseudoalergiczna, farmakologiczna, psychofizjologiczna). Możliwa jest także ocena prawdopodobieństwa związku pomiędzy lekiem a niepożądaną reakcją z zastosowaniem odpowiednio przygotowanej skali. Uwzględniono również informację o zgłoszeniu analizowanego odczynu polekowego do właściwego ośrodka monitorowania tego typu reakcji.

Niniejszy kwestionariusz może wydawać się długi i skomplikowany, jednakże wg autorów jego wypełnienie, zwłaszcza przy dużej wprawie, zajmuje najwyżej 5–6 min. Polska wersja kwestionariusza stanowi obecnie podstawowe i użyteczne narzędzie oceny chorego przyjmowanego z objawami ADR do Kliniki Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu. Niewątpliwie znacznym ułatwieniem będzie przygotowywana obecnie elektroniczna wersja kwestionariusza, z możliwością archiwizowania zdjęć chorych oraz pozwalająca na opracowanie statystyczne zebranej bazy przypadków klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Moore N: Frequency and cost of serious adverse drug reactions in department of general medicine. Br J Clin Pharmacol 1998; 45: 301-8.
2. Imbs JL, Pouyane P, Haramburu F, et al.: Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. Therapie 1999; 54: 21-7.
3. Griffin GP: The evolution of human medicines control from a national to an international perspective. Ad Drug React Toxicol Rev 1998; 17: 19-50.
4. White T: Counting the cost of drug-related adverse events. Pharmacoeconomics 1999; 15: 445-58.
5. Safety of Medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action? World Health Organization, Geneva, 2002. www.who.int/medicines/
6. Skibicka I, Maciejczyk A: Bezpieczeństwo farmakoterapii a zgłaszanie niepożądanych działań leków. Neurol Neurochir Pol 2004; 38: 503-10.
7. Grubska-Suchanek E: Dermatozy polekowe. Pol Merk Lek 2003; 84: 598-601.
8. Demoly P, Kropf R, Bircher A, et al.: Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. Allergy 1999; 54: 999-1003.
9. Czarnecka-Operacz M, Silny P: Osutki polekowe. Alergia Astma Immunol 2000; 5: 165-74.
10. Gell PGH, Coombs RRA: Clinical aspects of immunology. Oxford, Blackwell 1963: 200-50.
11. Roujeau JC: Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. Toxicology 2005; 209: 123-9.
12. Pichler WJ, Yawalkar N, Schmid S, et al.: Pathogenesis of drug-induced exanthems. Allergy 2002; 57: 884-93.
13. Yawalkar N: Drug-induced exanthems. Toxicology 2005; 209: 131-4.

Rezultat kliniczny:
Wymień wszystkie leki przyjmowane przez chorego w okresie wystąpienia niepożądanego reakcji (łącznie z lekami bez recepty, preparatami pochodzenia naturalnego oraz pokarmami bogatymi w dodatki):

PODEJRZANE LEKI:

Nazwa leku	Dawka dzienna/droga podania/ czas trwania leczenia	Odstęp czasu pomiędzy dawką leku a wystąpieniem reakcji	Czy wcześniej pacjent stosował ten lek?
1. mg/d;		<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> nie wiadomo <input type="checkbox"/> tak/objawy:
2. mg/d;		<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> nie wiadomo <input type="checkbox"/> tak/objawy:
3. mg/d;		<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> nie wiadomo <input type="checkbox"/> tak/objawy:
4. mg/d;		<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> nie wiadomo <input type="checkbox"/> tak/objawy:
5. mg/d;		<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> nie wiadomo <input type="checkbox"/> tak/objawy:
6. mg/d;		<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> nie wiadomo <input type="checkbox"/> tak/objawy:

- Aktualnie przyjmowane leki:
 przeciwhistaminowe:
 β-blokery:

LECZENIE WDROŻONE PO WYSTĄPIENIU NIEPOŻĄDANEJ REAKCJI POLEKOWEJ:

- bez leczenia
 wycofanie podejrzanych leków; numer jak powyżej:
 leki przeciwhistaminowe ogólnie miejscowo
 glikokortykosteroidy ogólnie miejscowo
 leki rozszerzające oskrzela ogólnie miejscowo
 leczenie wstrząsu epinefryna płyny osoczozastępcze inne:
 zastąpienie stosowanego leku substytutem/substytutami
 nazwa:
 tolerancja:
 inne uwagi:
 redukcja dawki (lek:)
 inne postępowanie/wyszczególnienie:

WYWIAD CHOROBY:

- 1) Czy podobne objawy obserwowano bez związku z pobraniem podejrzanego leku?
 tak nie nie wiadomo
- 2) Inne schorzenia:
 astma choroby wątroby
 polipy nosa pokrzywka barwnikowa
 mukowiscydoza nosicielstwo HIV
 cukrzyca choroby nerek
 choroby z autoimmunizacji
 choroby limfoproliferacyjne (ALL, CLL, ch. Hodgkina)
 inne/wyszczególnić:
- 3) Choroby alergiczne (np. pyłkowica, atopowe zapalenie skóry, alergia pokarmowa, alergia na jad owadów błonkoskrzydłych, alergia na lateks):
- 4) Reakcje polekowe podczas dotychczasowych zabiegów operacyjnych:
 stomatolog znieczulenie miejscowe znieczulenie ogólne
(liczba:)
- 5) Reakcje po dotychczasowych szczepieniach ochronnych
 polio tężec różyczka odra WZW B
 krztusiec inne nieznanne

WYWIAD RODZINNY: alergia/reakcje polekowe:

BADANIA DIAGNOSTYCZNE

		Wynik prawidłowy	Wynik poza granicami normy (podaj wartość)	Wynik wątpliwy
krew	morfologia			
	eozynofile			
	ECP			
	CRP			
	cytometria przepływowa			
	tryptaza			
	histamina			
wątroba	AST			
	ALT			
	GGTP			
	alk. fosfataza			
nerki	kreatynina			
	metylhistamina			
	inne			
inne	mediatory i metabolity (IL-4,5,10, IFN- γ)			
	kompleksy immunologiczne			
	dopełniacz			

Badanie histopatologiczne wycinka skóry:

■ TESTY SKÓRNE

Skórne testy punktowe (STP)

Preparat leczniczy	(-)	(+) <u>reakcja natychmiastowa</u> <u>reakcja opóźniona</u>		Wynik wątpliwy

Testy śródskórne (ID)

Preparat leczniczy	(-)	(+) <u>reakcja natychmiastowa</u> <u>reakcja opóźniona</u>		Wynik wątpliwy

Testy naskórkowe płatkowe (NTP)

Preparat leczniczy	Podłoże i stężenie	Wynik po 48 godz.	Wynik po 72 godz.

■ DIAGNOSTYKA W SUROWICY KRWI

clgE		
aslgE dla leków	CAP (wartość)	RAST (wartość)
swoiste IgG/test Coombsa bezpośredni		
test Coombsa pośredni		

■ TESTY KOMÓRKOWE

Test transformacji limfocytów (*Lymphocyte Transformation test – LTT*):

Test aktywacji bazofilów:

CAST:

■ TESTY PROWOKACYJNE

Preparat leczniczy	(+)	(-)

INTERPRETACJA

Preparat leczniczy	A	B	C	D	E	F	G	H	I

- A. typ I reakcji
- B. typ II reakcji
- C. typ III reakcji
- D. typ IV reakcji
- E. reakcja cytotoksyczna
- F. reakcja pseudoalergiczna
- G. reakcja farmakologiczna
- H. reakcja psychofizjologiczna
- I. inne:

■ PRAWDOPODOBIENSTWO ZWIĄZKU POMIĘDZY LEKIEM A NIEPOŻĄDANĄ REAKCJĄ (proszę zaznaczyć na osi liczbę odpowiadającą wymienionemu lekowi)

ZWIĄZEK:



Proszę wyszczególnić:

■ ZGŁOSZENIE DO OŚRODKA MONITOROWANIA

nie tak którego?, data:

■ Dodatkowe uwagi:

.....

.....

pieczęć i podpis lekarza
wypełniającego kwestionariusz

.....