

# A gyógyszerallergiák kivizsgálása, provokációs tesztek

## Drug-allergy investigation, provocation tests

MIHÁLYI LILLA DR., KEMÉNY LAJOS DR., BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.  
Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a nemzetközi szakirodalom áttekintésével ismertetik a gyógyszerallergia kivizsgálása során felmerülő vizsgálati lehetőségeket. A gyógyszerek okozta túlérzékenységi reakciók alapos gyanúja esetén a kivizsgálás során a feltételezett immunmechanizmusnak megfelelően in vivo tesztek, prick teszt, intradermalis teszt illetve patch teszt elvégzése javasolt. Ezen vizsgálatok negatív eredménye esetén a következő lépés a gyógyszerterhelés, amely a gyógyszerallergia diagnózisában arany standardnak tekinthető. A szerzők ismertetik az egyes provokációs próbák kivitelezési módjait, indikációit, kontraindikációit, értékelését, különös tekintettel az antibiotikumok, perioperatív gyógyszerek, lokál anesztetikumok, biológiai szerek eseteire. A gyógyszerallergiás betegek számának fokozatos növekedésével egyre nagyobb az igény a gyógyszerallergiák pontos tisztázására.

#### Kulcsszavak:

gyógyszerallergia – prick teszt –  
intradermalis teszt – patch teszt –  
gyógyszer terhelés

### SUMMARY

The authors present the in vivo investigation options in drug allergy. In suspicion of drug induced hypersensitivity reaction prick testing, intradermal testing and patch testing are recommended according to the assumed immunomechanism. If these examinations are negative, the next step is the drug provocation test, which is the gold standard in the diagnosis of drug allergy. We summarize methods, indications and contraindications and the evaluation of each test, focusing on issues concerning antibiotics, perioperative medication, local anesthetics and biological agents. There are increasing number of patients presenting hypersensitivity reactions who require proper identification of the culprit drug.

#### Key words:

drug-allergy – prick test – intradermal test  
– patch test – drug provocation

### A gyógyszerallergia patomechanizmusa, klinikuma

Amindennapi gyakorlatban szintenapirendszerességgel észlelünk olyan betegeket, akiknél a bőrtünetek háttérben gyógyszer indukálta reakciók szerepe merül fel. A szakirodalomban szerencsére egyre több adat áll rendelkezésre az allergia tisztázására, a provokációs próbák kivitelezésére, de még mindig sok olyan gyógyszer típus van, ahol kevés a tapasztalat. A legtöbb ajánlás az antibiotikumok, helyi érzéstelenítők, antikoagulánsok, kontrasztanyagok, perioperatív gyógyszerek esetében elérhető.

A gyógyszerek által okozott nem várt (adverz) reakciókat általában két típusba szokták osztani, A és B típusú reakciók csoportjába. Az A típusú reakciók dóziszfüggők és a gyógyszer farmakológia alapján megjósolhatók, tehát a nem várt kifejezés használata itt valójában helytelen, a B típusú reakciók azonban tényleg nem megjósolhatók pusztán farmakológiai alapon. Az

adverz reakció 15-20%-át képező B típusú reakciók csoportjába sorolják az intoleranciát, az idioszinkráziát, és az ún. hiperszenzitivitási (túlérzékenységi) reakciókat. A hiperszenzitivitási reakciók, azaz a gyógyszer túlérzékenység háttérben immun mediált és nem-immun mediált folyamatok egyaránt állhatnak. A klinikai gyakorlatban allergiának nevezzük az IgG, IgE, T-és B sejt mediálta reakciókat, míg a hasonló tüneteket kiváltó, de más mechanizmussal kialakuló reakciókat pszedoallergiásnak hívjuk (1).

A klinikai tünetek megnyilvánulhatnak azonnali típusú, késői típusú és specifikus tünetek formájában. Azonnali típusú tünetekhez sorolható az urticaria, angioödéma, anafilaxia, bronchospasmus, míg késői a bőrön jelentkező maculopapulósus, hólyagos, multiforme jellegű, pustulosus tünet, melyeket a MPE, AGEP, SJS és a TEN során látunk. Specifikus tünetként jelentkezhet citopenia, autoimmun betegség, hepatitisz (2,3).

A korai reakciók háttérben a valódi allergiás, IgE mediálta reakciók mellett direkt basofil/mastocita

aktivációt okozó egyéb mechanizmusok állhatnak, ilyen a cyclooxygenase-1 (COX-1) gátlás, a komplement receptorok direkt aktiválása, a G-protein kapcsolt MRGPMX2 receptor direkt aktivációja olyan szerekekkel, melyek THIQ motívumot tartalmaznak (quinolon antibiotikumok, izomrelaxánsok és icatiban). Az IgE mediálta reakciókat is két csoportra lehet osztani. Az egyikben a gyógyszer első alkalmazása során nem alakul ki reakció, erre példa a penicillin, a másik csoportban már az első expozíció tüneteket okozhat. Ilyen a cetuximab monoklonális antitest terápia során kialakuló reakció, melynek hátterében az ellenanyaghoz kapcsolt karbohidrát (galactose-alpha 1,3) reakciója áll, taxan alkalmazása során is kialakulhat reakció azonnal, korábbi környezeti expozíció következtében kialakuló szenzibilizáció miatt (4).

A késői reakciók napok, hetek múlva alakulnak ki és érinthetnek egy vagy több szervet. A bőrmanifesztációk a leggyakoribbak, T sejt specifikus késői típusú túlérzékenység állhat a háttérben, de toxikus metabolitok, HLA asszociált érzékenység által is kiválthatják, illetve molekuláris mimikri is szerepet játszhat bizonyos vírusfertőzésekhez kapcsoltan a tünetek kialakításában (4).

### A gyógyszerallergia diagnosztikája

A gyógyszerallergia diagnosztikájában a klinikai tünetek mellett a gyógyszer bevitel és bőrtünet megjelenése közötti időintervallum figyelembe vétele is fontos a reakció patomechanizmusának meghatározására, ami egyúttal a kiváltó gyógyszer szerepére is rávilágít. Az urticaria, angioedéma, anafilaxia tünetei 1 órán belül, ritka esetben 12 órán belül jelentkeznek. A maculopapulosis exanthema (MPE) kialakulására 4-14 nap, akut generalizált exanthematicus pustulosis (AGEP) tüneteire 1-12 nap elteltével számíthatunk. Stevens-Johnson-szindróma (SJS), toxikus epidermális necrolysis (TEN) esetében 4-28 napos gyógyszeresedés után várhatóak a bőr-és nyálkahártya tünetek. DRESS-szindróma (gyógyszer reakció eosinophiliával és szisztémás szimptomákkal) elhúzódóbb, 2-8 hetes gyógyszeresedés esetén alakulhat ki (2,3).

### A gyógyszerallergia kivizsgálása

A gyógyszerallergia kivizsgálásának nemzetközi ajánlása (ICON) alapján készült, az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán használt kivizsgálási algoritmus a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 2014-es számában is megtalálható, valamint jelen közlemény 1. ábráján látható (1.ábra).

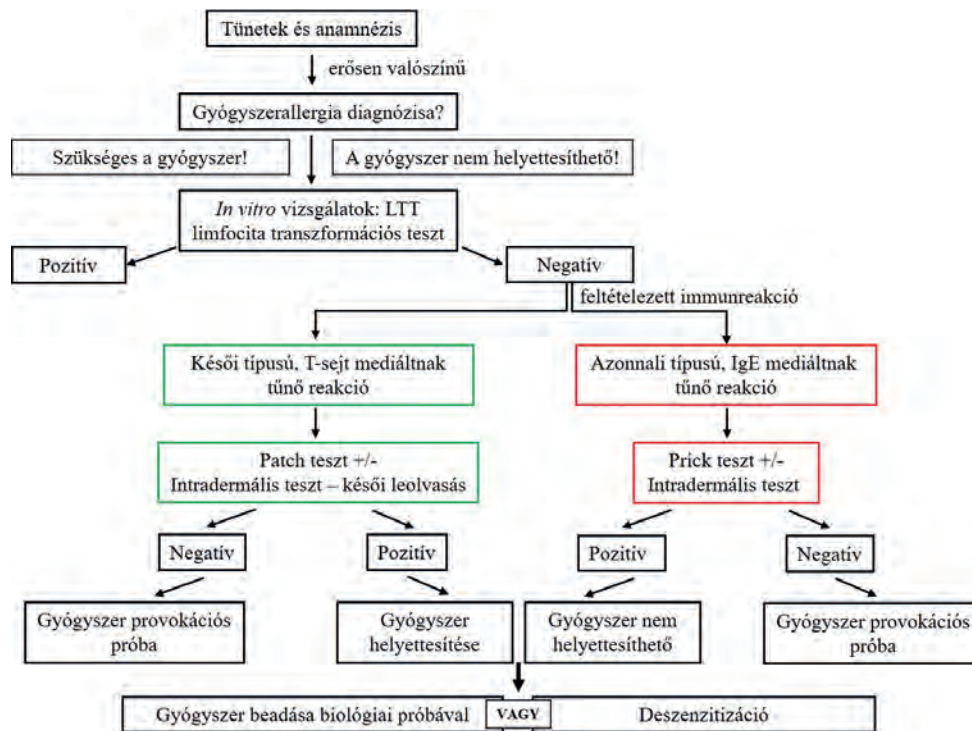
A részletes anamnézis felvételét követően, a gyógyszerérzékenység alapos gyanúja esetén in vitro vizsgálatot, klinikánkon limfocita transzformációs tesztet (LTT) végzünk. Sajnos a gyógyszerallergia kivizsgálásában az in vitro tesztek alkalmazása (LTT, specifikus IgE meghatározás ELISA, RAST vagy RIA technikával,

basofil aktivációs teszt, basofil sejtekből felszabaduló mediátorok pl. hisztamin, leukotriének mérése, triptáz teszt, IL-6 felszabadulás mérése) a klinikumban nem terjedt el, részben a tesztek bonyolult, nem standardizálható volta, részben a tesztek alacsony szenzitivitása miatt (5). A basofil aktivációs tesztnek, amely a CD63, CD69, CD203 és egyéb markerek expressziójának áramlási citometriával történő mérését jelenti, a szenzitivitása csupán 50%. Az LTT pozitivitása egyértelműen alátámasztja az allergia fennállását, a teszt specificitása magas (95%). Negatív LTT eredmény birtokában, amennyiben lehetőség van bőrteszt végzésére, akkor a feltételezett patomechanizmusnak megfelelően ezen tesztek elvégzését javasoljuk, mert az LTT szenzitivitása alacsony (50%) (6).

Amennyiben az anamnesztikus adatok, klinikai tünetek alapján I típusú, IgE mediált reakcióra gyanakszunk, akkor prick tesztet és/vagy intradermalis tesztet végzünk. Amennyiben a reakció késői, T-sejt mediált, akkor a patch tesztet, valamint késői leolvasású intradermalis tesztet célszerű választanunk. A bőrteszt negativitásakor gyógyszerterhelés a következő lépés. Ha bőrteszt pozitív, akkor a gyógyszer más hatóanyagtartalmú szerrel való helyettesítése ajánlott. Amennyiben az adott gyógyszer típusnál nem áll rendelkezésre, és/vagy a gyógyszer nem helyettesíthető, akkor a gyógyszer beadásával a biológia próba vagy deszenzibilizáció ajánlható fel a betegnek (7).

### Általános tudnivalók a bőrtesztek alkalmazásáról

A bőrtesztek (prick teszt, intradermalis teszt, patch teszt) elvégzése a tünetek regressziója után 4 hét - 6 hónap múlva a legoptimálisabb. Évekkel ezelőtti hiperperszenzitivitási reakció detektálása kevésbé sikeres (8,9). Az irodalomban a „prophetic testing”-et, azaz a megelőző anamnesztikus adatok hiányában végzett tesztelést nem tanácsolják (10,11). Fontos azonban tudni, hogy ritka esetben szisztémás, életet veszélyeztető tünetek is előfordulhatnak, ezért hospitalizáció körülményei között szükséges a tesztelést elvégezni, a megfelelő, felkészült személyzet jelenlétével (12,13). Bizonyos gyógyszerek esetében van egységes standard (ENDA) a bőrteszteket illetően, melyeket a későbbiek folyamán táblázatos formában ismertetünk, de számos gyógyszercsoport kapcsán nem vagyunk ilyen szerencsések (14, 15). Érdemes tudni, hogy a nem megfelelő, magas koncentrációk egészséges embereknél is okozhatnak reakciókat, ezért is fontos a korrekt értékeléshez a rendelkezésre álló bőrteszteknél az ajánlott koncentrációkkal végzett tesztelés. Nem standardizált anyagokkal végzett bőrtesztek szigorú kritériumok mellett, fokozatos koncentrációemeléssel, küszöbérték tesztek (pl. 1:1000, 1:100, 1:10) használatával javasoltak, a súlyos allergiás reakciók kivédése céljából. De novo szenzitivizáció ritkán ugyan előfordulhat a tesztelés során, de ez nagymértékben függ a vizsgált anyagtól, koncentrációtól, az alkalmazott módszertől (15). A bőrtesztek kiemelt jelentőségűek, olyan esetekben,



1. ábra

A gyógyszerallergia kivizsgálásnak menete a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján

ahol a gyógyszerterhelés nem megvalósítható, mint például az izomrelaxánsok vizsgálatok. A pozitív és a negatív kontrollt minden esetben szükséges felhelyezni, úgy mint a nem gyógyszerekkel végzett teszteléskor. Intradermalis tesztet megelőzően prick teszt elvégzése ajánlott. Kisgyermeknél indokolt esetben tanácsos az intradermalis tesztet választani a fájdalom és korlátozott kooperáció miatt. Patch teszteléskor a nyitott teszt elsőbbséget élvez a zárt vagy tape-stripped típusú tesztekkel szemben. A leolvasásnak a feltételezett patomechanizmusnak megfelelően kell történnie, tehát prick és intradermalis tesztnél 15-20 perc múlva, patch teszt esetén 24-48, illetve 72 óra múlva. Ez utóbbi vizsgálat leolvasását bizonyos esetekben 7 nap múlva is javasolja az irodalom, például steroid allergia gyanújakor. Amennyiben a betegnél anafilaxia tünetei voltak vagy szisztémás reakció nagy rizikója várható, akkor nyitott teszt 20-30 perc múlva való leolvasása tanácsos (16). A szokatlan morfológiájú tüneteket dokumentálni szükséges.

A bőrteszteket a magas specificitás, mérsékelt szenzitivitás jellemzi. Szenzitivitásuk mérsékelt-magas azonnali típusú reakciók esetén  $\beta$ -laktám antibiotikumok, perioperatív gyógyszerek, heparin, platina sók, kontrasztanyagok tesztelésekor. Értékük nem bizonyított kellőképpen antihipertenzív gyógyszerek, TNF $\alpha$ -gátlókon kívüli biológiai szerek, nem  $\beta$ -laktám típusú antibiotikumok, immunoglobulinok, vakcinák, hormonok, inzulin készítmények kapcsán. Több összetevőt tartalmazó készítmény esetén, amennyiben van rá lehetőség az eredeti készítményen kívül az egyedi összetevők vizsgálata is célszerű (15).

## Bőrtesztek alkalmazása az egyes gyógyszer típusok esetében

### Penicillin

A penicillin hatóanyag tartalmú szerek gyakran merülnek fel az I típusú allergiás reakciók hátterében. Negatív LTT eredmény birtokában a madridi Diater Laboratories által előállított, standardizált allergén kivonatok segítségével az allergia fennállása bizonyítható (Diater Dap Penicillin kit, Medispect Kft). A tesztelést a benzylpenicilloyl poly-L-lysine (PPL) tartalmú major determinánssal kezdjük prick teszt formájában hígítatlanul, majd intradermalis tesztelés a következő lépés 1:100, 1:10, végül a hígítatlan major komponenssel. A Na-benzylpenicillint, benzylpenicilloil savat és Na-benzylpenicilloátot (MDM) tartalmazó minor komponens mix-szel ugyanilyen metódus szerint végezzük el ezt követően a prick, majd az intradermalis tesztelést (17).

### Egyéb $\beta$ -laktám típusú antibiotikumok

Penicillin kivüli  $\beta$ -laktám típusú antibiotikumok esetében nem áll rendelkezésre gyárilag előállított allergénkivonat, a teszteléshez alkalmazható koncentrációkat az 1. táblázatban mutatjuk be (16).

### Perioperatív gyógyszerek

A preoperatív tesztelés megelőző reakciók nélkül fals pozitív eredményeket okozhat, ezért rutinszerűen nem ajánlja az irodalom (16,17). Mivel a neuromuscularis blokkolók között gyakori a keresztreaktivitás (60-70 %), így a gyanús gyógyszer mellett a lehetséges alternatíva

GYÓGYSZER	PT	IDT	PATCH
BENZYL-PENICILLIN	10,000 UI/ml	10,000 UI/ml	5%
AMPICILLIN	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
AMOXICILLIN	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
CEPHALOSPORINOK	2 mg/ml	2 mg/ml	5%

PT: prick teszt

IDT: intradermalis teszt

1. táblázat

Nem irritáló koncentrációk  $\beta$ -laktám antibiotikumokkal végzett bőrtesztekhez

GYÓGYSZER		PT	PT	IDT	IDT
GENERIKUS NÉV	HÍGÍTATLAN KONCENTRÁCIÓ (mg/ml)	KONCENTRÁCIÓ	MAX. KONCENTRÁCIÓ (mg/ml)	HÍGÍTÁS	MAX. KONCENTRÁCIÓ (mg/ml)
THIOPENTAL	25	HÍGÍTATLAN	25	1:10	1
PROPOFOL	10	HÍGÍTATLAN	10	1:10	1
KETAMINE	10	HIGÍTATLAN	10	1:10	1
ETHOMIDATE	2	HÍGÍTATLAN	2	1:10	0,2
MIDAZOLAM	5	HÍGÍTATLAN	5	1:10	0,5
ATRACURIUM	10	1:10	1	0,736111111	0,01
ROCURONIUM	10	HÍGÍTATLAN	10	0,180555556	0,05

2. táblázat

Perioperatív gyógyszerekkel végzett bőrteszt során alkalmazható koncentrációk

együttes tesztelését javasolják Mertes és munkatársai. Perioperatív allergiás reakció esetén a prick tesztet és/vagy az intradermalis tesztet az összes gyógyszerrel célravezető elvégezni, amit a beteg a műtét során kapott (pl. antibiotikumok, kolloidok, latex, dezinficiensok, opioidok). A 2. táblázat mutatja a nem irritáló koncentrációkat ebben a gyógyszercsoportban (18).

**Lokál anesztetikumok**

A helyi érzéstelenítők tesztelése kapcsán prick teszt és patch teszt hígítatlanul, míg intradermalis teszt 1:10 hígításban kivitelezhető. Fontos tudni, hogy a vasokonstriktort (pl. adrenalint) is tartalmazó anesztetikummal prick és intradermalis teszt a tesztelés során kialakuló lokális duzzanat, eritema miatt nem ajánlott. Jól ismert az észter típusú lokál anesztetikumok (benzocain, procain, tetracain) közötti keresztreaktivitás, míg amid típusúaknál ez hiányzik (lidocain, mepivacain, buccain, articain) (19,20).

**Antikoagulánsok**

A bőrteszthez a különböző heparin ill. heparinoid készítmények panelja javasolt a keresztreaktivitás

gyakorisága miatt, pl: frakcionátlan heparin, LMWH, heparinoidok. Ezen vizsgálatok elvégzése kontraindikált heparin-indukált trombocitopenia gyanújakor. Jelenleg K vitamin antagonistákkal nincs elérhető irodalmi ajánlás ebben a témában. A 3. táblázatban mutatjuk be a bőrtesztekre vonatkozó irodalmi ajánlást (16,17, 21).

**Kontrasztanyagok (KA), festékek**

AKA pseudoallergiás reakciók mellett ritkábban valódi allergiás reakciókat is okozhatnak (9). Ilyen esetekben bőrtesztek a jódozott KA okozta hiperszenzitivitás gyanúja esetén indokoltak ugyancsak panelek használatával a keresztreaktivitás elkerülése céljából. Jódozott, vízdoldékony, nem ionos KA csoportjába tartozik az Omeron (iomeprol), az Omnipaque (iohexol), az Optiray (ioversol), a Scanlux (iopamidol), az Ultravist (iopromide), a Visipaque (iodixanol), illetve a Xenetix (iobitridol). Az MRI vizsgálatokhoz használt gadoliniummal az alábbi kontrasztanyagok formájában találkozhatunk: Dotarem (gadoterate), Omniscan (gadodiamide), MultiHance (gadobenate) (MultiHance), Magnevist (gadopentetate), Gadovist (gadobutrol). A bőrtesztek kivitelezési módját az 4. táblázat szemlélteti (15,22,23,24).

<b>GYÓGYSZER</b>	<b>PT</b>	<b>IDT</b>	<b>PATCH</b>
<b>HEPARINOK</b>	HÍGÍTATLAN	1:10	HÍGÍTATLAN
<b>HEPARINOIDOK</b>	HÍGÍTATLAN	1:10	HÍGÍTATLAN

**HEPARINOK:** heparin sodium, nadroparin, dalteparin, enoxaparin

**HEPARINOIDOK:** danaparoid, fondaparinux

### 3. táblázat

Az antikoagulánsok tesztelése során javasolt koncentrációk

<b>GYÓGYSZER</b>	<b>PT</b>	<b>IDT</b>	<b>PATCH</b>
<b>JÓDOZOTT KA</b>	HÍGÍTATLAN	1:10	HÍGÍTATLAN
<b>GADOLINIUM</b>	HÍGÍTATLAN	1:10	NA
<b>PATENT KÉK</b>	HÍGÍTATLAN	1:10	NA
<b>FLUORESCEIN</b>	HÍGÍTATLAN	1:10	HÍGÍTATLAN

### 4. táblázat

Kontrasztanyagokkal végzett bőrtesztek során használható nem irritáló koncentrációk

<b>GYÓGYSZER</b>	<b>PT</b>	<b>IDT</b>	<b>PATCH</b>
<b>ADALIMUMAB</b>	50 mg/ml	50 mg/ml	HÍGÍTATLAN
<b>ETANERCEPT</b>	25 mg/ml	5 mg/ml	NA
<b>INFLIXIMAB</b>	10 mg/ml	10 mg/ml	NA
<b>OMALIZUMAB</b>	1,25 µg/ml	1,25 µg/ml	NA

### 5. táblázat

Biológiai terápiás szerekkel végzett bőrtesztek során alkalmazható nem irritáló koncentrációk

<b>GYÓGYSZER</b>	<b>PT</b>	<b>IDT</b>	<b>PATCH</b>
<b>CARBOPLATIN</b>	10 mg/ml	1 mg/ml	NA
<b>OXIPLATIN</b>	1mg/ml	0,1 mg/ml	NA
<b>CISPLATIN</b>	1mg/ml	0,1 mg/ml	NA

### 6. táblázat

Platina sókkal végzett tesztelés során alkalmazható nem irritáló koncentrációk

### Biológiai szerek

A biológiai szerekkel kapcsolatban kevesebb irodalmi adat lelhető fel, a legtöbb ismeret a TNF $\alpha$ -gátlókkal áll rendelkezésre. Az egyes szerek esetében igen különböző koncentrációk alkalmazhatóak a prick és az intradermalis tesztek során, míg patch teszt szabályairól csak adalimumab esetén elérhetőek adatok. A pontos koncentrációkat az 5. táblázat tartalmazza (15,25,26.).

### Kemoterápiás szerek, platina sók

IgE mediált reakciókat csak platina vegyületek esetében regisztráltak. A prick és az intradermalis tesztek ezen gyógyszerek esetében hasznosnak bizonyultak, egyéb szereknél azonban limitáltak a tapasztalatok. Patch teszt elvégzésének módjáról nincsen elérhető ajánlás a szakirodalomban (6. táblázat) (27).

## Gyógyszerterhelés

A gyógyszerallergia kivizsgálásának utolsó lépése, amely gold standardnak tartható, a gyógyszerterhelés. Mielőtt terheléses vizsgálatokhoz kezdünk mindig mérlegelnünk kell a várható előnyöket illetve hátrányokat. A terhelés elvégzése indokolt bizonytalan anamnézis, klinikai tünetek esetén, amikor úgy ítéltető, hogy az allergia nem valószínű vagy gyógyszerallergia alapos gyanúja esetén, ha a bőrtesztek negatívak, vagy nem meggyőzőek. A gyógyszerterhelés indikációját képezhetik még olyan esetek is, ahol a biztosan gyógyszerallergiás betegnél farmakológiailag és szerkezetében különböző, de hasonló hatású szer tesztelését szeretnénk elvégezni, illetve a keresztérzékenység kizárása, amennyiben a gyógyszerre nagy szükség van. Megfontolandó akkor is, ha a gyógyszer adása fontos, mert lényegesen hatékonyabb, mint az alternatív gyógyszer. Szigorú kontraindikációt képez a terhesség, a szoptatás, a nem

kontrollált, súlyos asthma, a súlyos kardiovasculáris, vese-vagy májbetegség, valamint a gyógyszer indukált autoimmun betegségek (szisztémás lupus, pemphigus vulgaris, bullosus pemphigoid) is. Amennyiben az allergiás reakció háttérében TEN, SJS, DRESS, AGEP, generalizált bullosus fix gyógyszerexanthema állt, a provokáció elvégzése nem jön szóba. Nem javasolt továbbá szisztémás vasculitisz, specifikus szervi manifesztációk (citopenia, hepatitisz, nefritisz, súlyos anafilaxia) fennállásakor sem. A terhelés elvégzése a beteg részéről kooperációt és megértést igényel, ezért ennek hiányában sem tanácsos a vizsgálat. Relatív kontraindikációt jelenthet, ha a gyógyszer alkalmazása nem feltétlenül szükséges, vagy ha van szerkezetileg különböző, hasonló hatékonyságú alternatív gyógyszer. Felkészült egészségügyi személyzeti háttérrel, hospitalizáció körülményei között kell a terhelést elvégezni, előtte elengedhetetlen a betegek részletes felvilágosítása, beleegyező nyilatkozat aláírása. Az allergiás reakció után minimum 4 héttel vagy a gyógyszer lebomlásához szükséges felezési idő legalább ötszörösének eltelte után ajánlott a vizsgálat. A terhelést vagy a terhelés hatására kialakuló allergiás reakció kezelését számos gyógyszer befolyásolhatja, melyek átmeneti elhagyása indokolt a 7. táblázatban foglaltaknak megfelelően. A terhelés történhet per os, parenteralis (sc., im., iv.), bronchialis, nasalis, conjunctivalis formában is. Valóban igaz, hogy ugyanolyan formában javasolt adni az adott gyógyszert, ahogy reakciót okozott, mégis a per os terhelés a rutinszerű eljárás. Lehetőség szerint eredeti gyógyszerkészítményekkel dolgozzunk, a több összetevőből álló készítmény kapcsán az összetevők külön vizsgálандók. Első lépés minden esetben a placebo adása. Ezt követően alacsony dózissal kezdjük, minimum 2 órás időintervallumok tartásával fokozatosan emeljük, és a maximális egyszeri dózissal fejezzük be vizsgálatunkat. Amennyiben tünet jelentkezik, a terhelést fel kell függeszteni. Nehézlégzés, nyelési nehezítettség, ödéma,

	Alkalmazás	Azonnali típusú r.	Nem-azonnali típusú r.	Kimosási idő
<b>ANTIHIŠTAMINOK</b>	Per os, iv,	+	-	5 nap
<b>ANTIDEPRESSZÁNSOK</b> (imipramin,phenotiazin)	Per os, iv,	+	-	5 nap
<b>SZTEROIDOK</b>				
Hosszú-távú	Per os, iv,	+/-	+	3 hét
Rövid-távú, magas dózis (>50 mg)	Per os, iv.,	+/-	+	1 hét
Rövid- távú alacsony dózis (<50 mg)	Per os, iv.,	+/-	-	3 nap
<b>BÉTA -BLOKKOLÓK</b>	Per os , helyi	+	+	1 nap
<b>ACE-GÁTLÓK</b>	Per os	+	+	1 nap

7. táblázat

A terhelést vagy a terhelés hatására kialakuló allergiás reakció kezelését befolyásoló gyógyszerek, ezek alkalmazása, kimosási ideje

hipotónia, bőrtünetek megjelenése az allergia fennállását bizonyítja. Amennyiben a terhelés során a betegnek csak szubjektív panaszai vannak, ismételt terhelés javasolt. Ha ebben az esetben is csak szubjektív tünet van, akkor placebo adását tanácsolják, illetve ennek negativitása után az ismételt adott gyógyszer beadását követően fellépő szubjektív panaszok esetén a terhelés pozitívnak tekinthető.

Az értékelés nem mindig könnyű, mert fals pozitív és fals negatív eredmények egyaránt előfordulhatnak.

Fals pozitív eredmény lehet pszichés tünetek meglétekor, vagy meglévő betegség (pl. urticaria) gyógyszer indukálta súlyosbodása kapcsán is. Fals negatív eredményt kaphatunk, ha a beteg antihisztamint szed, vagy hiányzó kofaktorok esetén is pl.: fény, vírus infekció, fizikai aktivitás, együtt adott más gyógyszer. A túl rövid expozíció és/vagy megfigyelés valamint a túl rövid vagy túl hosszú idő eltelté az allergiás reakciótól ugyancsak állhat a fals negatív értékelés hátterében. A terhelés hátránya, hogy potenciálisan veszélyes, és a negatív teszt nem bizonyítja a toleranciát a jövőben az adott gyógyszerrel szemben. Azt is tudnunk kell, hogy a negatív teszt nem zárja ki 100%-osan az allergia lehetőségét, gondoljunk csak pl. a kofaktorok hiányára. A pozitív eredmény viszont nem jelent élethosszi túlérzékenységet. Sajnos nincs abszolút bizonyosság a gyógyszerterhelés elvégzésével sem (28).

## Megbeszélés

A gyógyszerallergiák egyáltalán nem könnyű diagnosztikájában a pontos anamnézis, a klinikai tünetek, a reakció hátterében álló immunmechanizmus meghatározása mellett, *in vitro* és *in vivo* tesztek alkalmazására van lehetőség. A szakma szabályainak megfelelően elvégzett bőrtesztek és a gyógyszerterhelés elvégzése nem elkerülhető azokban az esetekben, amikor helyettesítő gyógyszer alkalmazására nincs lehetőség, ugyanakkor a gyógyszer alkalmazása a betegnek nagyon fontos. Az *in vivo* vizsgálatoknak a feltételezett patomechanizmusok figyelembe vételével kell történnie. Fontos hangsúlyozni, hogy mindig a várható előnyök és hátrányok mérlegelésével, hospitalizáció körülményei között, felkészült személyzettel lehet csak végezni őket. Az is érezhető, hogy a bőrgyógyászaton kívül egyre nagyobb az igény a társszakmák részéről is (kardiológia, hematológia, onkológia) a gyógyszerallergia pontos és korrekt diagnosztikájára, ezért is fontos ezen eljárások ismerete. Olyan kivételes vizsgálati módszerek vannak a kezünkben, amellyel a sokszor feleslegesen kialakult stigmatizációt fel tudjuk oldani, ezzel számos komoly és kevésbé komoly betegség kapcsán a kezelés sikerességéhez tudunk nagymértékben hozzájárulni.

## IRODALOM

1. *Johansson SGO., Bieber T., Dahli R. és mtsai.*: Review nomenclature for allergy for global use. Report of the Nomenclature Review Committee of The World Allergy Organization October 2003. *Allergy Clin Immunol.* (2004) *113*, 832-836.
2. *Demoly P., Adkinson NF., Brockow K. és mtsai.*: International Consensus (ICON) on Drug Allergy. *Allergy.* (2014) *69*, 420-437.
3. *Pryzbilla B., Aberer W., Bircher AJ. és mtsai.*: Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. *Allergo J.* (2008) *17*, 90-94.
4. *Muraro A., Lemanske RF. Jr., Castells M. és mtsai.*: Medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy.* (2017) *72*, 1006-1021.
5. *Joseph M Baló-Banga, Katalin Schweitzer és mtsai.*: A novel rapid(21-minute) IL-6 release assay using blood mononuclear cells of patients with various clinical forms of drug induced skin injuries. *World Allergy Organization Journal.* (2015) *8*:1
6. *Luque I és mtsai.*: In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. (2001) *56*, (7), 611-618.
7. *Ónodi K., Bata-Csörgő Zs.*: Gyógyszerallergia: Nemzetközi konszenzus. *BVSZ.* (2014) *90* (4), 133-137.
8. *Fernandez TD., Torres MJ., Blanca-Lopez N. és mtsai.*: Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation tests in immediate reactions to penicillin. *Allergy.* (2009) *64*, 242-248.
9. *Brockow K., Ring J.*: Anaphylaxis to radiocontrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* (2011) *11*, 326-331.
10. *Kim SH., Jo EJ., Kim MY., és mtsai.*: Clinical value of radiocontrast media skin tests as a prescreening and diagnostic tool in hypersensitivity reactions *Ann Allergy Asthma Immunol.* (2013) *110*, 258-262.
11. *Demoly P., Kropf R., Bircher A. és mtsai.*: Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI Interest group on drug hypersensitivity. *Allergy.* (1999) *54*, 999-1003.
12. *Brockow K.*: Dilemmas of allergy diagnosis in perioperative anaphylaxis. *Allergy.* (2014) *69*, 1265-1266.
13. *Muraro A., Roberts G., Worm M és mtsai.*: Anaphylaxis guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* (2014) *69*, 1026-1045.
14. *Brockow K., Romano A., Blanca M. és mtsai.*: General consideration for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* (2002) *57*, 45-51.
15. *Brockow K., Garvey LH., Aberer W. és mtsai.*: Skin test concentration for systemically administered drugs-an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* (2013) *68*, 702-712.
16. *Brockow K., Przybilla B., Aberer A. és mtsai.*: Guideline for diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergo J Int.* (2015) *24*, 94-105.
17. *Blanca M., Romano A. Torres M. és mtsai.*: Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy.* (2009) *64*, 183-193.
18. *Mertes PM., Lambert M., Gueant-Rodriguez RM. és mtsai.*: Perioperative anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* (2009) *29*, 429-451.

19. *Gall H., Kaufmann R., Kalveram CM.*: Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol.* (2006) *97*, 933-937.
20. *deShazo RD., Nelson HS.*: An approach to the patient with the history of local anesthetic hypersensitivity: experience with 90 patients. *J Allergy Clin Immunology.* (1979) *63*, 387-394.
21. *Bircher AJ., Harr T., Hohenstein L. és mtsai.*: Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy.* (2006) *61*, 1432-1440.
22. *Vernassiere C., Trechot P., Commun N. és mtsai.*: Low negative predictive value of skin test in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis.* (2004) *50*, 359-366.
23. *Mertes PM., Malinovsky JM., Mouton-Faivre és mtsai.*: Anaphylaxis due to dyes during the peroperative period: reports of 14 clinical cases, *J Allerg Clin Immunol.* (2008) *122*, 348-352.
24. *Galera C., Pur Ozygit L., Demoly P. és mtsai.*: Gadoteridol-induced anaphylaxis. *Allergy.* (2010) *65*, 132-134.
25. *Benucci M., Manfredi M., Demoly P.*: Injection site reactions to TNF-alpha blocking agents with positive tests. *Allergy.* (2003) *63*, 138-139.
26. *Lieberman P., Rahmaoui A., Wong DA.*: The safety and interpretability of skin tests with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol.* (2010) *105*, 493-495.
27. *Leguy-Seguin V., Jolimoy G., Coudert B. és mtsai.*: Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* (2007) *119*, 726-730.
28. *Aberer W., Bircher A., Romano A. és mtsai.*: *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations.* *Allergy.* (2003) *58*, 854-863.

Érkezett: 2020.05.25.

Közlésre elfogadva: 2020.11.16.