

## Reakcja alergiczna po zastosowaniu makroglu – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

### *Allergic reaction after the use of macrogol – case report and literature review*

Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

#### Streszczenie

**Wstęp.** Makrogle (polietylenoglikole, PEG) są polimerami tlenku etylenu. Ich właściwości fizykochemiczne i działanie zależą od masy cząsteczkowej, określanej numerem podawanym przy ich nazwie. Makrogle wykorzystywane są między innymi jako środki przeczyszczające oraz jako środki pomocnicze do produkcji leków i szczepionek, rozpuszczalniki czy substancje wiążące. **Materiał i metody.** Przypadek 40-letniej kobiety, u której w wyniku zastosowania makroglu jako środka przeczyszczającego wystąpiła reakcja alergiczna. **Wyniki.** U chorej po podaniu leków uzyskano ustąpienie dolegliwości. **Wnioski.** Chociaż makrogle uważane za nieaktywne biologicznie związki, we wszystkich grupach pacjentów mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na ten środek. Świadomość wystąpienia tego działania niepożądanego jest ciągle niska wśród zawodów medycznych. Rzeczywista częstość występowania alergii na PEG nie jest znana, ale podejrzewa się, że jest znacznie zaniżona. (*Farm Współ 2023; 16: 263-266*) doi: 10.53139/FW.20231630

Słowa kluczowe: makrogle, reakcje alergiczne, działanie niepożądane

#### Abstract

**Introduction.** Macrogols (polyethylene glycols, PEG) are polymers of ethylene oxide. Their physicochemical properties and action depend on their molecular weight, determined by the number next to their name. Among others, macrogols are used as laxatives and auxiliaries in the production of medicines and vaccines, solvents, and binders. **Material and methods.** The case of a 40-year-old woman who experienced an allergic reaction after using macrogol as a laxative. **Results.** After taking the medication, the patient's symptoms disappeared. **Conclusions.** Although macrogols are considered biologically inactive compounds, hypersensitivity reactions to this agent may occur in all patient groups. Awareness of this adverse effect is still low among medical professionals. The true incidence of PEG allergy is unknown but is suspected to be significantly underestimated. (*Farm Współ 2023; 16: 263-266*) doi: 10.53139/FW.20231630

Keywords: macrogols, allergic reactions, adverse effects

Makrogle (polietylenoglikole, PEG) są polimerami tlenku etylenu. Ich właściwości fizykochemiczne i działanie zależą od masy cząsteczkowej, określanej numerem podawanym przy ich nazwie. Makrogle wykorzystywane są między innymi jako środki pomocnicze do produkcji leków i szczepionek, rozpuszczalniki czy substancje wiążące [1,2].

Makrogle 4000 mają strukturę liniową, wiążą wodę i nie wchłaniają się w przewodzie pokarmowym. Są stosowane jako leki przeczyszczające (same bądź w połączeniu z elektrolitami). Mechanizm działania związany jest z aktywnością osmotyczną leku, co powoduje napływ wody do jelita i upłynnienie bądź rozluźnienie mas kałowych. Są wykorzystywane

w terapii zaparc, przed wykonaniem endoskopii jelita grubego (rektoskopia, rektosigmoidoskopia, kolonoskopia) oraz przed zabiegiem na jelicie grubym [1].

Kolonoskopię uznaje się za złoty standard w diagnostyce chorób dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Badanie to stosuje się w profilaktyce raka jelita grubego – jest to obecnie najczęstsze wskazanie do kolonoskopii na świecie. Jest to także uznana metoda lecznicza stosowana przede wszystkim w usuwaniu zmian prekursorowych raka jelita grubego oraz polipów z utkaniem raka. Aby badanie endoskopowe całego jelita grubego było wykonane prawidłowo, a jego wynik był wiarygodny, konieczne jest właściwe przygotowanie jelita pacjenta. Badania wykazały, że nieodpowiednie przygotowanie prowadzi do przecoczenia gruczolaków (w tym nawet  $\geq 1$  cm), co zmniejsza skuteczność badania (szczególnie gdy przeprowadza się je w ramach badań przesiewowych). Znacznie częściej nie udaje się też w takim przypadku wykonać pełnej kolonoskopii (z osiągnięciem kątnicy), a pacjent podczas badania odczuwa większy dyskomfort. Ze względu na konieczność powtórzenia badania nieodpowiednie przygotowanie zwiększa koszty opieki medycznej. Z tych powodów European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) uznało odsetek kolonoskopii wykonanych przy odpowiednim oczyszczeniu jelita za jeden z parametrów jakości tego badania [3,4].

W Polsce dostępne są preparaty do przygotowania do kolonoskopii na bazie PEG, PEG z siarczanami, siarczanów (w tym siarczanu magnezu), siarczanów z tlenkiem magnezu (CitraFleet). Wymienione preparaty charakteryzują się zbliżoną skutecznością w oczyszczaniu jelita, różnią się profilem bezpieczeństwa oraz według niektórych autorów, tolerancją przygotowania (różna objętość płynów, a zwłaszcza objętość nieprzyjemnego w smaku preparatu, którą należy przyjąć) [5,6].

Jednym z działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów stosujących makrogole są reakcje alergiczne.

### Opis przypadku

40-letnia, zdrowa, pacjentka, nie przyjmująca leków na stałe zgłosiła się do badania przesiewowego raka jelita grubego (wywiad rodzinny). Pacjentce zalecono w ramach przygotowania do badania zastosowanie jako środka przeczyszczającego makrogolu 4000. Po wypiciu kilku łyków płynu u badanej wystąpiło zaczerwienienie twarzy i zmiany pokrzywkowe

na szyi, plecach i brzuchu. Pacjentka w warunkach ambulatoryjnych otrzymała dożylnie 8 mg dexame-thasone. Chorej zalecono miejscowe stosowanie leku zawierającego glikokortykosteroid, doustnie leku przeciwhistaminowego oraz korzystanie z produktów hypoalergicznym do higieny osobistej. Objawy ustąpiły po tygodniu terapii. Zebrany wywiad nie potwierdził powikłań po stosowanych doraźnie lekach i reakcji alergicznych po przyjmowanych pokarmach. Pacjentce zalecono niestosowanie tego leku w przyszłości.

### Omówienie

PEG to nietoksyczny, nieaktywny biologicznie, rozpuszczalny w wodzie polimer, który nie jest metabolizowany przez bakterie jelitowe i tylko w minimalnym stopniu wchłania się z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym 96,3-100% spożytej substancji wydalana jest ze stolcem, pozostała niewielka część jest wydalana w postaci niezmienionej w moczu. PEG jest zaliczany do środków o działaniu osmotycznym. Mechanizm jego działania wynika z właściwości chemicznych polimeru wykazującego efekt osmotyczny na jelita oraz ze zdolności sekwestracji dodatkowej ilości wody w świetle przewodu pokarmowego. Efekt działania PEG występuje z opóźnieniem wynikającym z czasu pasażu do jelita grubego i w dużym stopniu zależy od zastosowanej dawki. Jest to lek stosunkowo nowy w praktyce klinicznej. Pomimo, że pierwsze publikacje opisujące zastosowanie makrogoli w leczeniu zaparcia pojawiły się dopiero w 2000 roku, ale ich skuteczność, dobra tolerancja i bezpieczeństwo sprawiły, że szybko stały się one jednym z najważniejszych leków stosowanych w terapii zaparc, endoskopii jelita grubego (rektoskopia, rektosigmoidoskopia, kolonoskopia) oraz przed zabiegiem na jelicie grubym.

Dostępne na rynku preparaty lecznicze oprócz wielkości cząsteczki PEG różnią się także dodatkami mającymi zwiększyć skuteczność lub bezpieczeństwo leku. Najczęściej stosowany jest dodatek elektrolitów, takich jak chlorek sodowy, chlorek potasowy i dwuwęglan sodu. Elektrolity w preparatach PEG nie mają aktywności farmakologicznej. Są one dodawane w celu zapewnienia izoosmotyczności roztworu powstałego po rozpuszczeniu preparatu leczniczego w zalecanej ilości wody, co ma zmniejszyć ryzyko nadmiernej utraty elektrolitów z organizmu do światła przewodu pokarmowego [7-9].

Jednym z działań niepożądanych występujących u pacjentów po zastosowaniu makrogoli są reakcje

alergiczne. Sellaturay i wsp. przedstawili 5 przypadków potwierdzonej alergii na PEG. Pierwszym przypadkiem była 51-letnia kobieta z kontaktowym zapaleniem skóry wywołanym kosmetykami w wywiadzie, u której wystąpiła anafilaksja po podaniu octanu medroksyprogesteronu zawierającego PEG 3350 – w ciągu kilku minut od otrzymania leku wystąpiły u niej zawroty głowy i uogólniony świąd, obrzęk dłoni i stóp, obfite wymioty i hipotonia. Innym razem wystąpił u niej uogólniony rumień i świąd oraz obrzęk naczynioruchowy jamy ustnej natychmiast po przyjęciu 4 łyków makrogolu 3350 jako leku przeczyszczającego. U pacjentki wykonano punktowe testy skórne z wykorzystaniem różnych stężeń PEG 200, 400, 3350, 4000 i 20000. Bąble rozwijały się od 15 do 30 minut. Po zakończeniu wszystkich testów u pacjentki wystąpiło zaczerwienienie twarzy i zmiany pokrzywkowe na szyi, plecach i brzuchu. Drugim przypadkiem była 42-letnia kobieta, u której wystąpiła uogólniona pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy warg po przyjęciu 2 tabletek Gavisconu zawierających w składzie PEG 20000. Pacjenta przyjmowała wcześniej bez powikłań ten lek w postaci płynnej bez PEG. Po roku z powodu ataku niedokrwiennego u pacjentki rozpoczęto leczenie kłopidogrelem z PEG 4000 w składzie leku, które chora dobrze tolerowała. Jednak po przyjęciu jednorazowo bisakodylu z PEG 6000 u pacjentki pojawił się kaszel, duszność i świąd. Wyniki punktowych testów skórnych wykonane dla PEG 200, 400, 3350, 4000, 20000 były negatywne. U kolejnej 52-letniej pacjentki wystąpiły 2 reakcje na leki z PEG. Pierwsza miała miejsce 4. dnia przyjmowania leku Malarone z PEG 400 i 8000. U chorej odnotowano nudności, rumień twarzy, obustronny obrzęk naczynioruchowy rąk i duszność. Druga reakcja nastąpiła po metyloprednizolonie z PEG 3350 i obejmowała zapalenie błony śluzowej nosa, zaczerwienienie i świąd dłoni i stóp oraz zawroty głowy. Wyniki wykonanych punktowych testów skórnych były dodatnie dla Malarone, PEG 3350, 4000 i 20000. U 20-letniego mężczyzny wystąpiła niemal śmiertelna anafilaksja po zażyciu tabletek Gaviscon z PEG 20000. Trzydzieści minut po zażyciu 2 tabletek wystąpił obrzęk okołoooczodołowy i przekrwienie nosa, a następnie uogólniona pokrzywka, duszność i zatrzymanie akcji serca. Pacjent regularnie stosował mesalazynę z PEG 6000 bez reakcji niepożądanych. Pozytywne wyniki wykonanych punktowych testów skórnych były tylko pozytywne do PEG 20000. Ponieważ pacjent tolerował leki z PEG 6000, ustalono ten poziom jako poziom

progowy i zalecono mu unikania leków z PEG powyżej 6000. W ostatnim przypadku 70-letnia kobieta po wypiciu 3 łyków Moviprepu z PEG 3350 natychmiast poczuła świąd podeszw i pachwin oraz duszność i zawroty głowy [10].

Bommarito i wsp. opisali przypadek 46-letniego mężczyzny, bez wcześniejszej historii alergii pokarmowej, który zgłosił łagodną pokrzywkę i swędzenie jamy ustnej kilka minut po przyjęciu granulatu nimesulidu zawierającego makrogol 4000. U tego samego pacjenta kilka miesięcy później po przyjęciu 1 dawki syropu z paracetamolem zawierającego makrogol 6000 szybko rozwinęła się pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy twarzy i szyi oraz duszność, wymagająca pomocy lekarskiej na oddziale ratunkowym [11]. Przegląd opublikowanych opisów przypadków przeprowadzony przez Wenande i wsp. zidentyfikował 37 przypadków nadwrażliwości na PEG od 1977 roku [12]. Dane Stone i wsp. sugerują, że do FDA zgłaszane są średnio 4 przypadki anafilaksji związanej z PEG rocznie – podczas przygotowywania do kolonoskopii lub stosowania środków przeczyszczających [13]. Hamano i wsp. opisali pierwszą reakcję nadwrażliwości wywołaną makrogolem u 3-letniego dziecka [14].

## Podsumowanie

Makrogle są stosowane nie tylko jako leki przeczyszczające, ale także jako środki pomocnicze do produkcji leków i szczepionek, rozpuszczalniki czy substancje wiążące.

Chociaż są one uważane za nieaktywne biologicznie związki, we wszystkich grupach pacjentów mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na ten środek. Świadomość wystąpienia tego działania niepożądanego jest ciągle niska wśród zawodów medycznych. Rzeczywista częstość występowania alergii na PEG nie jest znana, ale podejrzewa się, że jest znacznie zaniżona.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Marii Magdaleny 14; 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorz@wp.pl

**Piśmiennictwo/References**

1. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=944>, [data dostępu: 15.09.2023].
2. Bruusgaard-Mouritsen MA, Jensen BM, Poulsen LK, et al. Optimizing investigation of suspected allergy to polyethylene glycols. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(1):168-75.
3. <https://www.mp.pl/chirurgia/wyuczne-przegladowe/228562,przygotowanie-jelita-grubego-do-kolonoskopii-omowienie-wyucznych-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-2019>, [data dostępu: 15.09.2023].
4. Franczyk R. Przygotowanie do kolonoskopii wybranych grup pacjentów. *Gastroenterologia Kliniczna* 2018;10(4):151-5.
5. <https://urpl.gov.pl/pl>, [data dostępu: 15.09.2023].
6. Ichijima R, Suzuki S, Esaki M, et al. Efficacy of macrogol 4000 plus electrolytes in bowel preparation for colonoscopy in patients with chronic constipation. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):387.
7. Kwiecień J. Makrogole w leczeniu czynnościowego zaparcia stolca u dzieci. *STANDARDY MEDYCZNE/PEDIATRIA* 2015;12:417-23.
8. Ichijima R, Suzuki S, Esaki M, et al. Efficacy of macrogol 4000 plus electrolytes in bowel preparation for colonoscopy in patients with chronic constipation. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):387.
9. Mínguez M, López Higuera A, Júdez J. Use of polyethylene glycol in functional constipation and fecal impaction. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(12):790-806.
10. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):670-5.
11. Bommarito L, Mieta S, Nebiolo F, et al. Macrogol hypersensitivity in multiple drug allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(6):542-3.
12. Wenande E, Garvey L. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy.* 2016; 46:907-22.
13. Stone CA Jr, Liu Y, Relling MV, et al. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1533-40.e8.
14. Hamano S, Nishida D, Satake M, et al. Recurrent Immediate Type Hypersensitivity Reaction Induced by Macrogol in a 3-Year-Old Boy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(1):72-3.