

ALERGIJSKE I PSEUDOALERGIJSKE REAKCIJE NA LIJEKOVE

MIRJANA TURKALJ*

Alergija na lijek ili alergijska reakcija je neželjena reakcija koja se javlja kao rezultat specifičnog imunološkog odgovora na lijek. Svjetska alergološka organizacija je prema vremenu pojave simptoma preporučila podjelu imunoloških reakcija na lijek na rane ili posredovane protutijelom IgE i kasne ili one koje nisu posredovane protutijelom IgE (pojavljuju se nakon 1 sata od primjene lijeka). Imunološke reakcije na lijek se prema Gell-u i Coombs-u mogu podijeliti u četiri skupine: tip I- posredovane protutijelima IgE i mastocitima/bazofilima, tip II- protutijelima posredovano oštećenje stanica (obično protutijelima IgG), tip III- posredovan protutijelima IgG, odlaganjem imunih kompleksa i aktivacijom komplementa i tip IV- posredovan T-limfocitima. Reakcije tipa IV nadalje se mogu podijeliti u podtipove: IVa, IVb, IVc, i IVd, ovisno o ulozi i aktivaciji drugih stanica. Pseudoalergijske reakcije su neželjene reakcije na lijek koje se manifestiraju simptomima i znacima vrlo sličnima imunološkim, alergijskim reakcijama, i ako isti nisu uključeni. Pseudoalergijske reakcije je klinički teško razlučiti od alergijskih, jer se prezentiraju vrlo sličnim ili jednakim kliničkim slikama kao prave alergijske reakcije.

Deskriptori: ALERGIJA NA LIJEK, PSEUDOALERGIJSKA REAKCIJA NA LIJEK, REAKCIJE POSREDOVANE PROTUTIJELIMA IGE, REAKCIJE NEPOSREDOVANE PROTUTIJELIMA IGE

Uvod

Reakcije preosjetljivosti na lijekove su unatoč čestoj primjeni lijekova relativno rijetke, a posebno su rijetke alergijske reakcije tipa I. S druge pak strane gledano, anafilaktične reakcije, posebno reakcije opasne po život javljaju se nerijetko kao reakcije na lijekove, najčešće na antibiotike. Nerijetko vlada neopravdana bojazan među medicinskim osobljem i bolesnicima od pojave anafilaksije te izbjegavanje primjene lijekova na koje se češće javljaju alergijske reakcije (npr. parenteralna primjena penicilina). Epidemiološke studije o incidenciji i prevalenciji alergijskih reakcija na lijekove pokazuju velike razlike, najvjerojatnije zbog nejedinstvenih kriterija, protokola i metodološkog pristupa (1). Neželjene

reakcije na lijek su u 6,5% bolesnika bile razlogom prijema u bolnicu, a u 15% bolesnika razlogom produženog boravka u bolnici (2, 3). Većina neželjenih reakcija na lijekove su predvidive i očekivane reakcije, a 1/3 čine alergijske i pseudoalergijske reakcije na lijek (4). Prema istraživanjima američkih autora Bigby i sur. najučestalije alergijske reakcije su reakcije na antibiotike (5).

Incidencija težih alergijskih reakcija na lijekove u hospitaliziranih bolesnika u SAD-u je 6,7%, a od toga je 0,32% imala po život opasne reakcije (6). U desetogodišnjem praćenju u Velikoj Britaniji ustanovljeno je da godišnje umire prosječno 20 osoba od fatalne anafilaksije uzrokovane lijekovima (7). Najučestalije su alergijske reakcije na amoksisilin (5,1%), trimetoprim-sulfametoksazol (3,4%), ampicilin (3,3%), derivate krvi (2,2%), cefalosporine (2,1%) (4, 8). Od pseudoalergijskih reakcija najučestalije su reakcije na acetyl-salicilnu kiselinu (ASK) i nesteroidne antireumatike (NSAID) (8, 9). Većina djece koja su preosjetljiva na NSAID reagiraju na više lijekova iz skupine NSAID (10). Incidencija preosjet-

ljivosti na acetyl-salicilnu kiselinu i nesteroidne antireumatike u bolesnika koji boluju od bronhalne astme varira od 5 do 20%, ovisno o populaciji koja se procjenjuje (11). Unatoč širokoj, često i neopravdanoj primjeni lijekova, alergijske reakcije na lijekove nisu česta pojava. Nerijetko se različite reakcije, najčešće osipi neopravdano povezuju s alergijom na lijek te se isti bolesniku neopravdano uskraćuje. Bolesnike sa sumnjom na alergiju na lijek potrebno je testirati, te dijagnozu potvrditi ili isključiti.

Podjela reakcija preosjetljivosti na lijekove

Neželjene reakcije na lijek mogu se podijeliti u dvije osnovne skupine: tip A i tip B. Tip A su najčešće reakcije na lijekove, predvidive reakcije koje se mogu javiti u svake osobe, kao posljedica očekivanog farmakološkog učinka lijeka. Tip B su rijetke reakcije na lijekove koje se javljaju u preosjetljivih osoba, nepredvidive su i nevezane uz farmakološke osobitosti lijeka (1, 9).

Tablica 1.
Čimbenici rizika za pojavu alergijskih i pseudoalergijskih reakcija na lijek (15)

Table 1
Risk factors for development of adverse drug reactions

Čimbenici vezani uz bolesnika/Patient related	
Dob/Age	mлади odrasli>dojenčad/stariji/Young adults>infants/elderly
Spol/Seks	žene>muškarci/Women>men
Genetski/Genetic	genski polimorfizam/Genetic polymorphism atopija - veći rizik za pojavu težih reakcija/ Atopy may predispose to more serious reaction
Prateće bolesti infekcije (EBV, CMV, Herpes virus, HIV i dr.)/Concomitant disease (HIV, infections with Herpes viruses(EBV,CMV and others)	cistična fibroza (učestala primjena antibiotika)/cystic fibrosis (because of frequent antibiotic use)
Imunološki status/Immune status	prijašnja reakcija na lijek ili ranije pozitivan kožni test na lijek/Previous drug reaction or previous positive skin test for drug
Čimbenici vezani uz lijek/Drug related	
Struktura/Drug chemistry	β-laktamski spojevi, miorelaksanti, radio-contrastna sredstva, nesteroidni protuupalni lijekovi su najčešće uključeni, lijekovi velike molekulske težine, lijekovi koji djeluju kao hapteni su više imunogeni/β-lactam compounds, NMBA, radio-contrast media, NSAIDs are the most frequently involved (46, 150). High MW compounds/hapten-forming drugs are more immunogenic
Način primjene/Route	topička primjena > parenteralna/oralna/Topical route>parenteral/oral
Doza/Dose	ponavljajuća ili prolongirana primjena/frequent or prolonged doses

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; NMBA, neuromuscular blocking agent./NSAID, nesteroidni protuupalni lijekovi; NMBA, neuromuskularni blokatori

Alergijske reakcije na lijek su reakcije tipa B, nisu česte, a za pojavu istih je potreban prethodni kontakt s inkriminiranim lijekom. Alergijske reakcije na lijek su imunološke reakcije na lijek, koje se javljaju radi aktivacije humoralnog ili stanicama posredovanog imunološkog odgovora. Mogu se manifestirati ranim simptomima (koji se ispoljavaju unutar jednog sata od primjene lijeka) ili kasnim simptomima (6, 8). Imunološke reakcije na lijek svrstavaju u četiri tipa (I-IV) prema raspodjeli Coombs-a i Gell-a, a tip IV se dijeli u 4 podskupine IVa-IVd (12, 13). U praksi su najčešće alergijske reakcije na lijekove tipa I i tipa IV, dok se reakcije tipa II i III znatno rjeđe susreću. Europska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju i Svjetska alergološka organizacija su provele reviziju klasifikacije alergijskih reakcija. Po toj klasifikaciji su klasificirane i reakcije preosjetljivosti na lijekove na alergijske i ne-alergijske reakcije, a alergijske su razvrstane na one koje su posredovane s protutijelima IgE, odnosno one koji nisu posredovane s protutijelima IgE (14).

Čimbenici rizika za nastanak reakcija preosjetljivosti na lijekove

Najčešći rizični čimbenici za pojavu alergijskih reakcija na lijekove su: alergijske bolesti u užoj obitelji, atopijska konstitucija, doza lijeka (njegova kemijska svojstva i molekularna težina preparata), duljina liječenja i način uzimanja. Nekad se ne može isključiti niti istodobno uzimanje drugih lijekova u preosjetljivih osoba, kao i popratne infekcije virusnim ili bakterijskim uzročnicima (15, 16). Čimbenici rizika koji se povezuju s pojavom alergijskih i pseudoalergijskih reakcija na lijekove prikazani su u Tablici 1.

Iako je teško predvidjeti brzinu pojavnosti simptoma, vrstu imunološke reakcije, te njeno trajanje, iskustvo ukazuje da peroralno korišteni lijekovi uzrokuju u preosjetljivih umjerene simptome, a intravenozno aplicirani tešku i po život opasnu anafilaktičnu reakciju (npr. intramuskularno aplicirani penicilin sporije se razgrađuje i resorbira pa su reakcije vremenski dulje i recidivirajuće) (17). Za eliminaciju lijeka, kao i svake druge ke-

mikalije iz organizma, mogu biti odgovorni i enzimatski sustavi koji molekulu razgrađuju na metabolite, ali i drugi eliminacijski sustavi, kao što je imunološki, što je također indirektno povezano sa rizikom i učestalošću pojave alergijskih reakcija na lijek (18).

Vremenske značajke reakcija na lijekove

Alergijske reakcije posredovane protutijelima IgE najčešće se javljaju od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon primjene lijeka (ovisno o načinu primjene). Ukoliko se reakcija javila unutar jednog sata od primjene lijeka (bez obzira na put primjene) značajno je veći rizik pojave anafilaksije kod ponovne primjene istog lijeka (6, 8, 19). Reakcije koje nisu posredovane protutijelima IgE najčešće se manifestiraju nakon 6 sati od primjene lijeka (odgođene reakcije) ili nekoliko dana nakon prekida lijeka, npr. alergija na ampicilin se najčešće manifestira nakon 7-10 dana od početka liječenja, a nerijetko 1-3 dana po prekidu liječenja (20, 21). Nekad se alergijske reakcije na

*Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za kliničku alergologiju djece

Adresa za dopisivanje:
Dr. sc. Mirjana Turkalj, dr. med.
Dječja bolnica Srebrnjak
10000 Zagreb, Srebrnjak 100
E-mail: turkalj@bolnica-srebrnjak.hr

Tablica 2.
Opis alergijskih reakcija na lijekove

Table 2
Investigation of drug allergy

Reakcija/Reaction	Mehanizam/Mechanism	Klinička slika/Clinical features	Dijagnostika/Investigation
Tip I/Type I	posredovane protutijelima IgE/IgE mediated	urtikarija, angioedem/urticaria, angioedema bronhospazam/bronchospasm anafilaksija/anaphylaxis	kožni prick test/Skin prick testing intradermalni test/intradermal testing specifični IgE/Specific IgE testing Provokacijski test/Drug provocation
Tip II/Type II	posredovane protutijelima IgG/M citotoksične reakcije/IgG/M-mediated cytotoxic reaction	anemija, citopenija, trombocitopenija/Anaemia, cytopenia, thrombocytopenia	KKS, Coombsov test/FBC/Coombs test
Tip III/Type III	IgG/M imuni kompleksi/IgG/M mediated immune complexes	vaskulitis, limfadenopatija/Vasculitis, arthropathy vrućica, artropatija/fever, arthropathy serumska bolest/serum sickness	C3, C4, ANA, ANCA/C3, C4, ANA ANCA transaminaze, urea histologija, RTG/histology, CXR
Tip IVa/Type IVa	Th1 limfociti aktiviraju monocite/makrofage pomoću IFN- γ i TNF- α , sekrecija/Th1 cells activate monocyte/macrophages via IFN- γ and TNF- α	kontaktni dermatitis, bulozni osip/Contact dermatitis, bullous exanthema	patch test/Patch tests
Tip IVb/Type IVb	Th2 limfociti aktiviraju Eozinofile pomoću IL-5, IL-13, eotaksina/Th2 cells drive eosinophilic Inflammation via IL-5, IL-4, IL-13, eotaxin	makulopapulozni osip, bulozni osip/maculopapular and bullous rashes, etc.	Patch test/Patch tests
Tip IVc/Type IVc	CD4+/CD8+ citotoksični T limfociti uništavaju metu preko perforina, granzima B, Fas liganda/CD4+/CD8+ cytotoxic T cells Kill targets via perforin, granzyme B, FasL	kontaktni dermatitis, makulopapulozni osip, bulozni i drugi osipi/contact dermatitis, Maculopapular, pustular and Bullous exanthemata, etc.	Patch test/Patch tests
Tip IVd/Type IVd	T limfociti preko CXCL-8 i GM-CSF-a aktiviraju neutrofile/T cells recruit and activate neutrophils via CXCL-8, GM-CSF	pustularna ksantemata/Pustular xanthemata	Patch test/Patch tests

ANA - antinuklearna antitijela, ANCA - antineutrofilna citoplazmatska antitijela, INF- γ - interferon gama, i TNF- α - faktor nekroze tumora alfa, CXCL-8 - kemokin, GM-CSF - granulocitno-makrofagni faktor stimulacije kolonija
ANA - antinuclear antibody, ANCA - antineutrophil cytoplasmic antibody, LFT - liver function test, U&E - urea and electrolytes, CXR - chest X-ray

lijekove kasnog tipa jave tjednima nakon početka liječenja i kontinuirane primjene lijeka (do 12 tjedana), npr. lijekovima uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima, tzv. "drug rash with eosinophilia and systemic symptoms" (DRESS) (22).

ALERGIJSKE REAKCIJE NA LIJEKOVE

Kako je ranije već bilo navedeno, alergijske reakcije na lijek se javljaju radi aktivacije imunološkog sustava, te se stoga i zovu imunološki posredovane reakcije. Neki lijekovi, npr. penicilin, djeluju kao hapteni, koji tek vezanjem za proteine u plazmi (nosače) mogu potaknuti imunološki odgovor (20, 21, 23).

Imunološke reakcije na lijek manifestiraju se različitim, prepoznatljivim kliničkim slikama, brzinom ispoljavanja, odabirom dijagnostičkih pretraga i liječenja, kako je prikazano u Tablici 2.

Klinička slika alergijskih reakcija na lijekove

Klinička slika reakcija tipa I

Simptomi i znakovi alergijskih reakcija na lijekove ranog tipa (tip I) posljedica su oslobađanja vazoaktivnih medijatora iz aktiviranih mastocita i bazofila, nakon vezanja antigena /lijeka/ na protutijela IgE na njihovim površinama. Simptomi i znakovi alergijskih reakcija

ranog tipa su: urtikarija s ili bez angioedema, svrbež, crvenilo, edem laringosa s ili bez stridora i znakova asifiksije, bronhospazam, kolike, hipotenzija, anafilaktični šok. Reakcije ranog tipa najčešće se javljaju na sljedeće lijekove:

- beta - laktamske antibiotike (penicilini, cefalosporini);
- kinolone;
- kemoterapeutike koje sadrže platinu;
- strane proteine (npr. monoklonska protutijela - cetuximab, rituximab) (20, 21, 23-26).

Tablica 3.
Važni anamnestički podaci kod sumnje na alergiju na lijek

Table 3
Essential information required when referring a patient with suspected drug allergy

<p>Detaljan opis reakcije/Detailed description of reaction</p> <p>Simptomi, trajanje, liječenje, učinak liječenja/Symptom sequence and duration, treatment provided, outcome</p> <p>Vrijeme pojave simptoma nakon primjene lijeka/Timing of symptoms in relation to drug administration</p> <p>Je li bolesnik koristio suspektan lijek prije ovog ciklusa liječenja?/Has the patient had the suspected drug before this course of treatment?</p> <p>Koliko je dugo uzimao lijek prije pojave reakcija?/How long had the drug(s) been taken before onset of reaction?</p> <p>Kada je prekinuo terapiju i kakav je učinak prekid izazvao?/When was/were the drug(s) stopped and what was the effect?</p> <p>Opis reakcije od strane svjedoka (roditelj, liječnik, rodbina...)/Witness description (parent, relative, doctor)</p> <p>Postoji li fotografija reakcije na lijek?/Is there a photograph of the reaction?</p> <p>Bolest radi koje je propisan suspektan lijek/illness for which suspected drug was being taken, i.e. underlying illness (this may be the cause of the symptoms, rather than the drug)</p> <p>Popis svih lijekova koje je uzimao kada se javila reakcija (uključujući redovitu terapiju, alternativnu terapiju i lijekove koji se nabavljaju bez recepta)/List of all drugs taken at the time of the reaction (including regular medication, "over the counter" and "alternative" remedies)</p> <p>Anamneza/Previous history</p> <p>Ranije bolesti/Other illnesses</p> <p>Ranije alergijske reakcije na lijekove/Other drug reactions</p> <p>Other allergies/Ostale alergijske reakcije (atopijske bolesti)</p>

Klinička slika reakcija tipa II

Reakcije tipa II se javljaju kada se lijek veže na površinu neke stanice koja tada postaje prepoznatljiva imunološkom sustavu, koji vezanjem protutijela (najčešće antigen specifičnih protutijela IgG) na tako vezan lijek-antigen pokreće fagocitne stanice koje uništavaju "obilježene" stanice. Ovakve reakcije se najčešće javljaju na lijekove koji se ponavljano primjenjuju kroz duže vrijeme u visokim dozama. Reakcije tipa II se najčešće ispoljavaju kliničkim simptomima i znakovima hemolitičke anemije, trombocitopenije ili neutropenije, 5-8 dana nakon primjene lijeka. Lijekovi koji se najčešće povezuju s alergijskim reakcijama tipa II su: cefalosporini i penicilini, ne-steroidni protuupalni lijekovi (NSAID), karbamazepin, propiltiouracil (6, 8, 13).

Klinička slika reakcija tipa III

Za alergijske reakcije III. tipa karakteristično je formiranje imunih kompleksa (topivi antigen odnosno lijek + antitijelo) koji se odlažu u malim krvnim žilama, u glomerulima bubrega te zglobovima. Reakcija se javlja nakon jednog

ili više tjedana od primjene lijeka, a manifestira se različitim kliničkim slikama:

- Serumske bolesti (vrućica, urtikarija ili purpura, artralgijske, glomerulonefritis), koja se najčešće povezuje s penicilinskim antibioticima, cefaklorom, trimetoprim-sulfometoksazolom (12, 13).
- Lijekovima uzrokovanog hipersenzitivnog vaskulitisa (purpura ili petehije, urtikarija, febrilitet, artralgijske, limfadenopatija, povišena SE, snižen komplement, zahvaćenost bubrega), najčešće uzrokuju lijekovi navedeni za serumske bolesti, te alopurinol, tiazidski diuretici, fenitoin.
- Lijekovima uzrokovana vrućica bez drugih simptoma (bez osipa ili zahvaćenosti organa) najčešće se povezuje s azatioprimom, sulfasalazinom, trimetoprim-sulfometoksazolom, takrolimusom (13, 27).

Klinička slika alergijskih reakcija tipa IV

Alergijske reakcije tipa IV posredovane su najčešće limfocitima T, ali mogu biti uključene i druge stanice kao što su

eozinofili, makrofazi, neutrofilni (28). Reakcije tipa IV se dominantno ispoljavaju na koži sljedećim kliničkim slikama:

- kontaktnim dermatitisom (tip IV a);
- morbiliformnim ili makulo-papuloznim egzantemom;
- teškim ekfolijativnim dermatitisima kao što je Stevens-Johnson sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN);
- akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP), tip IVd;
- lijekovima uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima, ili "drug rash with eosinophilia and systemic symptoms" (DRESS) (29-31).

Alergijske reakcije IV. tipa se javljaju najčešće nakon 2 i više dana, a i tjedana nakon primjene lijeka (kasne reakcije). Najopasnija i po život opasna reakcija je pojava SJS/TEN-a koja se javlja nakon fulminantne, nekontrolirane oligoklonske ekspanzije limfocita T (slično kao superantigenima stimularna imunološka reakcija) (27). Rizik za pojavu alergijskih

reakcija tipa IV značajno je veći tijekom generaliziranih virusnih infekcija ili tijekom pogoršanja autoimunih bolesti, npr. tijekom infekcija Epstein-Barr virusom (amficilin), citomegalovirusom (antibiotici), humanim herpes-virusom 6 (antikonvulzivi), infekcija HIV-om (trimetoprim-sulfometoksazol) (15, 16).

Dijagnostika alergijskih reakcija na lijekove

Anamnestički podaci su od ključne važnosti u obradi bolesnika kod kojih je postavljena sumnja na alergiju na lijek. Važno je dobiti detaljne podatke o simptomima i vremenu kada se javila reakcija nakon primjene lijeka, dozi lijeka, vremenu koje je proteklo kada je bolesnik imao reakciju, prethodnim tretmanima, bolesti zbog koje je uzimao određeni antibiotik, prijašnjim reakcijama na isti ili druge lijekove, uzimanju drugih lijekova istovremeno, podatke iz osobne i obiteljske anamneze, itd. U Tablici 3 navedeni su važni anamnestički podaci kod sumnje na alergiju na lijek. Podaci se skupljaju od bolesnika odnosno roditelja, te iz liječničke dokumentacije. Na žalost, tijekom uzimanja anamneze nedostaju potrebni podaci, a medicinska dokumentacija je također često insuficijentna. Također nedostaju podaci o detaljnom statusu bolesnika, te osnovnoj dijagnostičkoj obradi.

Reakcije koje su se pojavile kratko nakon primjene lijeka, koje su se manifestirale simptomima svrbeža dlanova i tabana, urtikarijalnim osipom, dispnejom, poteškoćama gutanja, hipotenzijom, tahikardijom i gubitkom svijesti suspektne su na reakcije anafilaktičkog tipa (posredovane IgE protutijelima) (6, 8). U daljnjoj obradi koja se treba provoditi u specijaliziranim ustanovama, slijedi *in vivo* i *in vitro* dijagnostika, a ako istom nije dokazana alergija obrada završava provokacijskim testom.

Na osnovu anamnestičkih podataka u obradi se rabe *kožni testovi*. Kod sumnje na alergijske reakcije tipa I preporuča se učiniti kožni prick, a potom intradermalni test (ako je prick test negativan). Reakcija se očitava 15-20 min nakon aplikacije lijeka. Intradermalni test je senzitivniji od prick testa, ali manje spe-

cifičan (više lažno pozitivnih reakcija), te ima veći rizik pojave sistemske reakcije na lijek u izrazito senzibiliziranih osoba. Ako postoji sumnja na kasne reakcije potrebno je očitati test nakon 6 i 24 sata. Ukoliko postoji sumnja na reakcije tipa IV (kao npr. kontaktni dermatitis, Steven-Johnson sindrom, eritema multiforme, toksična epidermalna nekroliza, purpura pigmentosa, lukocitoklastični vaskulitis, kasni egzantemi) potrebno je učiniti epikutani ili patch test, a reakcija se očitava nakon 48 i 72 sata (32-34).

Prije izvođenja testa potrebno je prekinuti uzimanje lijekova koji mogu utjecati na kožnu reaktivnost (npr. antihistaminik, kortikosteroidi, antidepresivi), ili smanjiti učinak lijekova koji bi se trebali primijeniti u slučaju pojave reakcije (beta-blokatori). Preporuča se da se testiranje bolesnika sa sumnjom na preosjetljivost na lijek učini u periodu nakon 3 tj. do 3 mj. od "suspektne događaja", ukoliko je moguće. Inače se testiranje alergije na lijekove kod većine bolesnika svodi na isključivanje senzibilizacije, a ne na potvrđivanje iste. Poseban se oprez preporučuje kod testiranja bolesnika koji su imali sistemsku reakciju nakon primjene lijeka, ili ako su imali teške kožne reakcije kao npr. Steven-Johnson sindrom (35, 36).

Uz kožne testove obrada bolesnika s sumnjom preosjetljivosti na lijekove provodi se *in vitro* (dijagnostički testovima za određivanje specifičnih protutijela IgE (npr. RIA, Immuno-CAP) ili citokina oslobođenih nakon dodavanja suspektne lijeka u serum bolesnika (npr. CAST-ELISA, BASOTEST, 15-HETE) (6, 20, 37). Test oslobađanja histamina (histamine release test) i degranulacije bazofila se ne preporuča, a niti određivanje specifičnog protutijela IgG radi niske specifičnosti i senzitivnosti (34, 36, 38). Zadnjih godina se u dijagnostici alergijskih reakcija na lijek rabi test aktivacije bazofila mjerenjem ekspresije CD63 biljega na površini bazofila, nakon inkubacije suspektne lijeka s krvi bolesnika. Specifičnost ovog testa u bolesnika alergičnih na penicilin je 93,3%, dok je senzitivnost oko 50% (39). Dijagnostika alergije na lijekove biva završena izvođenjem *provokacijskog testa*. Test se treba provoditi u specijaliziranim ustanovama,

uz nadzor posebno educiranog osoblja. Indikacije za provokacijski test lijekom:

- isključivanje reakcija preosjetljivosti na lijek u bolesnika s neuvjerljivom anamnezom i nespecifičnim simptomima;
- u bolesnika koji odbijaju uzimanje lijeka zbog bojazni od pojave alergijskih reakcija (npr. u bolesnika koji su dokazano senzibilizirani na neki lijek, te se boje uzimati druge lijekove);
- za isključivanje krosreaktivnosti (npr. reaktivnosti na cefalosporine bolesnicima kojima je dokazana alergija na peniciline);
- bolesnicima s uvjerljivom anamnezom, ali negativnom prethodnom *in vitro* i *in vivo* obradom, te ukoliko ista nije "uvjerljiva" za donošenje zaključka o ev. senzibilizaciji na lijek (20, 36, 40).

Provokacijski test lijekom se *ne preporučuje* u bolesnika koji su imali po život opasne reakcije (anafilaktički šok, Stevens-Johnson sy, TEN, sistemski vaskulitis, nefritis, hepatitis, pneumonitis, DRESS (drug hypersensitivity syndrom s eozinofilijom), generalizirane fiksirane bulozne erupcije, lijekovima uzrokovano autoimunu bolest), te ako postoje druge opće kontraindikacije (akutna ili teža kronična bolest, neregulirana astma, onkološke kontraindikacije, terapije beta-blokatorima, trudnoća) (20, 32, 36, 41).

Liječenje alergijskih reakcija na lijekove

Ovisno o kliničkoj slici, odnosno simptomima i znakovima alergije na lijek provodi se i liječenje, npr. liječenje anafilaksije po protokolu za anafilaksiju. Ukoliko se sumnja na alergiju na lijek potrebno je prekinuti primjenu istog ili lijekove iz iste skupine na koje se može javiti unakrižna reaktivnost. Ukoliko je bolesniku dokazana alergija na lijek može se dalje preporučiti:

- Primjena alternativnog, zamjenskog lijeka (umjesto beta-laktamskog antibiotika na koji je dokazana alergija primijeniti npr. makrolidni antibiotik ili vankomicin).

- Primjena sličnog, ali ne istog lijeka (primjena cefalosporinskog antibiotika bolesniku koji je imao ampicilinski osip).
- Desenzibilizacija (u slučaju neopodnosti primjena određenog lijeka na koji dokazana alergijska reakcija reaginskog tipa, s prolaznom učinkovitosti, po preporučenom protokolu) (6, 9, 32, 42, 43).

PSEUDOALERGIJSKE REAKCIJE

Reakcije na lijekove, koje su klinički vrlo slične alergijskim, a u kojima imunološki sustav nije aktiviran posrednicima nastalim iz interakcije antigena i protutijela, odnosno antigena i receptora na limfocitima T (TCR) nazivaju se nealergijske ili pseudoalergijske reakcije (PAR).

Lijekovi i tvari koje mogu izazvati PAR

Opijati, analgetici, anestetici, radiokontrastna sredstva, koloidni nadomjesci volumena krvi najčešće se opisuju kao tvari koje mogu izazvati pseudoalergijske reakcije (PAR). Od analgetika/antipiretika iz skupine nestereoidnih protuupalnih lijekova (NSAID) najčešće se PAR povezuje s acetilsalicilnom kiselinom. I drugi lijekovi iz skupine NSAID (ibuprofen, diklofenak), lijekovi iz skupine inhibitora konvertirajućeg enzima angiotenzina (ACE - inhibitori), neki konzervansi (benzoati), te umjetne boje (tartrazin - boja, koju nalazimo u žuto obojenim kapsulama i dražejama - sama po sebi nije inhibitor ciklooksigenaze, u intermedijarnom metabolizmu pretvara se u jedan aktivni metabolit pirozolske strukture, koji inhibira ovaj enzim (46-50).

Patomehanizam pseudoalergijskih reakcija

U ovom kontroverznom području alergologije brojne su koncepcijske i hipotetičke postavke, na temelju kojih se tumače patofiziološki mehanizmi PAR-a. U tim reakcijama sudjeluju brojni čimbenici, kao što su trombociti (PAF, sma-

njenje glutation-peroksidaze), metaboliti arahdonske kiseline, bazofili/mastociti koji se nespecifično degranuliraju, itd. (6, 46).

- Inhibitori ciklooksigenaze

Poznate su dvije izoforme COX, kodirane s dva posebna gena (COX-1 i COX-2). COX-1 pojavljuje se gotovo u svim tkivima u fiziološkim uvjetima i odgovorna je za sintezu prostaglandina. Produkciju COX2 izazivaju čimbenici upale, primjerice faktori rasta i citokini. COX su farmakološki različite, pa lijekovi iz skupine NSAID-a imaju različitu potentnost inhibicije COX-1/COX-2. Acetilsalicilna kiselina je primjerice 150 puta aktivniji inhibitor COX-1, nego COX-2. Bolesnici koji su preosjetljivi na acetilsalicilnu kiselinu mogu tolerirati druge lijekove iz skupine NSAID-a, ovisno o njihovoj potentnosti inhibiranja COX, kao i selektivne COX-2 inhibitore. Tartrazin - boja, koju nalazimo u žuto obojenim kapsulama i dražejama - sama po sebi nije inhibitor COX, u intermedijarnom metabolizmu pretvara se u aktivni metabolit pirozolske strukture, koji djeluje kao inhibitor ovog enzima (46, 51).

- Histaminoliberatori

Lijekovi/tvari koji direktno djeluju na oslobađanje medijatora iz mastocita i bazofila zovemo histaminoliberatorima. Takvi lijekovi kao što je morfij, kodein, anestetici za intravenoznu primjenu (npr. propanidid), kvarterne baze (mišićni relaksansi), jodna kontrastna sredstva mogu izazvati svrbež, vazodilataciju i hipotenziju, simptome slične, ali ne u potpunosti istovjetne alergijskim simptomima (6, 46, 52).

- Genetski čimbenici i PAR

Na pojavu PAR značajan učinak imaju i neki genetski čimbenici. Među pogodovnim genetskim čimbenicima spominje se enzimatska deficijencija odnosno brzina metaboliziranja lijeka u organizmu. Npr. bolesnici koji su tzv. spori acetilatori, sporije metaboliziraju lijekove koji se duže zadržavaju u organizmu, čime je povećan rizik za pojavu PAR na takove lijekove. Primjeri lijekova iz ove skupine su sulfamididi i tuberkulostatiki

(npr. izoniazid). Nedostatak enzima glu-koza-6-fosfat-dehidrogenaze (G-6-PD) pogoduje pojavi hemolitičkih anemija nakon primakina, fenilhidralazina, fura-dantina, a kod nekih porfirija poznate su PAR-e u obliku kožnih promjena nakon barbiturata, estrogena i klorokina (46, 53, 54).

Klinička slika

Klinička slika PAR-a je vrlo slična kliničkoj slici alergijskih reakcija na lijek. One mogu biti dramatične i po život opasne. PAR se mogu manifestirati pojavom pseudoanafilaktičkog šoka, urtikarije i angioedema, astme i rinokunjktivitisa. Nerijetko se simptomi PAR-a jave naglo, neočekivano, s teškim općim simptomima (hipotenzija, šok) ili simptomima disfunkcije organskih sustava (npr. bronhoopstrukcija, hemolitička anemija), uz protrahirani tijek (46, 47, 55, 56).

Već više od 100 godina (Cooke 1908.) opisan je angioedem kao nuspojava na ASK (56). ASA i drugi lijekovi iz skupine NSAID mogu u neke osobe izazvati urtikariju i angioedem, a u druge astmu, rijetko oboje u iste osobe. U bolesnika s kožnim manifestacijama preosjetljivosti na ASA prvo se javlja eritem i svrbež, a potom vrlo intenzivna urtikarija i angioedem. U bolesnika s aspirinskom astmom najčešće se prvo javljaju nosni i očni simptomi, a ubrzo potom bronhos-pazam. U bolesnika s aspirinskom astmom često se nađu pridruženi simptomi kroničnog rinosinusitisa sa polipozom nosa (51, 57, 58).

Dijagnostički postupak

U dijagnostičkom postupku teži se prepoznavanju kliničkog entiteta, utvrđivanju uzročnog lijeka, općeg imunološkog statusa i funkcijskih poremećaja. To se postiže anamnestičkim podacima, kliničkim pregledom, laboratorijskim pregledom, *in vivo* i *in vitro* imunološkim testovima, funkcijskim (spirometrija, EKG) i radiološkim ispitivanjima (RTG torakalnih organa i paranazalnih sinusa). Anamnestički podaci su kao i kod alergijskih reakcija na lijekove od presudne važnosti glede postavljanja konačne dijagnoze i indiciranja odnosno izbora daljnjih dijagnostičkih postupaka (6, 51).

In vivo testovi

● Kutani testovi

U nastojanju da se izbjegnu neželjene reakcije kožni testovi izvode se postupno, rastućim dozama lijeka, apliciranjem lijeka u ili na kožu (ubodni ili prick test, intradermalni test, epikutani ili patch test, skarifikacijski ili scratch test) sa standardiziranim koncentracijama i količinom. Kožni test obično započinje epikutanim testom, potom prick testom, te intradermalnim testom (51, 59, 60).

● Provokacijski testovi

U dijagnostičkom algoritmu na kraju prethodno učinjenih negativnih postupaka, moguće je u bolničkim uvjetima i pod nadzorom posebno educiranog osoblja, u hospitalnim uvjetima, učiniti provokacijske testove:

- oralni provokacijski test: počinje davanjem placeba, a potom s lijekom uz postupno povećanje doza, do postizanja pune terapijske doze;
- bronhalni provokacijski test lijekom (rijetko nazalni provokacijski test), počinje standardnom spirometrijom, a ponekad potom nespecifičnim bronhoprovokativnim testom (npr. metakolinom), te završava specifičnim provokacijskim testom lijekom inhaliranjem raspršenog lijeka u preporučenim koncentracijama (npr. inhaliranjem lizin-acetil-salicilne kiseline).

Većinu reakcija na ASK/NSAID u respiratornom sustavu prati bronhalna hiperreaktivnost, koju treba razlučiti s metakolinskim testom. Bolesnici s aspirinskom astmom imaju izrazitu hiperreaktivnost bronha, dok kod većine bolesnika s urtikarijom uzrokovanom lijekovima ove skupine hiperreaktivnost bronha nije prisutna (51, 61-63).

In vitro testovi

Uz osnovne laboratorijske testove preporuča se izmjeriti CRP, eozinofile u krvi, citološkim brisovima sluznice nosa i sputumu, ECP, kvantitativno imunoglo-

buline, IgE, CH₅₀, C₃, C₄, C₁ inaktivator, cirkulirajući imunokompleksi, sulfidoleukotrijene u urinu, triptazu u krvi (51, 64). Na žalost su još uvijek in vitro dijagnostički testovi nedovoljno osjetljivi i rijetko dostatni za potvrdu, a još manje isključenje pseudolargijskih reakcija na lijekove.

Liječenje PAR na lijekove

Kao i kod liječenja alergijskih reakcija na lijekove, liječenje PAR na lijekove je najčešće simptomatsko (adrenalin, antihistaminik, kortikosteroid), te preventivno (prestanak odnosno izbjegavanje istog lijeka, odnosno lijekova iz iste skupine) (6, 9, 51, 65). Ponekad se provodi hiposenzibilizacija na lijek, u slučajevima kada je isti nezaobilazan u liječenju bolesnika (npr. na tuberkulostatike, na ASA, neke citostatike, heparin, itd.) (66). Na žalost hiposenzibilizacija na lijek dovodi samo do prolazne tolerancije na lijek (67). Ukoliko se može primjenom zamjenskih lijekova pomoći bolesniku, obično se ne provodi hiposenzibilizacija. U bolesnika s aspirinskom astmom primjenjuju se antagonisti sulfido-leukotrijena kao npr. zileuton (inhibitor 5-lipoksigenaze) ili antagonisti leukotrijenskih receptora kao što je montelukast. Oni dovode do djelomičnog smanjenja lučenja leukotriena E4 (LTE4) u urinu nakon aspirinske provokacije (68, 69).

Zaključak

Unatoč širokoj, često i neopravdanoj primjeni lijekova, alergijske reakcije na lijekove nisu česta pojava. Nerijetko se različite reakcije, najčešće osipi neopravdano povezuju s alergijom na lijek, te se istom bolesniku neopravdano uskraćuje. Bolesnike sa sumnjom na alergiju na lijek potrebno je testirati, te dijagnozu potvrditi ili isključiti. Ukoliko se pojavi suspektna reakcija na lijek potrebno je:

- prekinuti suspektni lijek;
- liječiti reakciju;
- identificirati i ne primjenjivati lijekove koji rade krosreaktivnost i mogu izazvati reakciju;
- detaljno opisati reakciju na lijek i primijeniti terapiju;

- primijeniti alternativni lijek ako je potrebno;

- ukoliko je nužno provesti desenzibilizaciju.

Važno je provesti edukaciju bolesnika i liječnika o alergijskim reakcijama na lijekove, njihovoj dijagnostici te liječenju. Bolesnicima kojima je dokazana alergija na lijek potrebno je dati jasne pisane naputke o načinu izbjegavanja lijeka, kao i mogućim krosreaktivnim reakcijama. U medicini, u karton bolesnika svakako treba uvesti alergiju ili intoleranciju lijeka. Nije nužno propisivati autoinjektor adrenalina bolesniku kojem je dokazana alergija na lijek. Sva-ku neželjenu reakciju na lijek, pa tako i alergijsku reakciju potrebno je prijaviti u nacionalni registar.

LITERATURA

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-9.
2. Bonn D. Adverse drug reactions remain a major cause of death. *Lancet* 1998; 351: 1183.
3. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-9.
4. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 305-10.
5. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug induced cutaneous drug reactions: a report of Boston Collaborative drug surveillance. Program on 15.238 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986; 256: 2358-63.
6. Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (2): 548-59.
7. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940.000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clinical & Experimental Allergy* 2004; 34: 285-90.
8. Demoly P, Gomes ER. Drug hypersensitivities: definition, epidemiology and risk factors. *Allerg Immunol (Paris)* 2005; 37: 202-6.
9. Carleton BC, Smith MA, Gelin MN, Heathcote SC. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. *Can J Clin Pharmacol* 2007; 14: 45-57.
10. Sánchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-

steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 376-80.

11. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 913-21.
12. Gell PGH, Coombs RRA. *Clinical aspects of immunology*, 3rd Edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
13. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139: 683-93.
14. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 832-6.
15. Adkinson Jr. NF. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 567-72.
16. de Shazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1997; 278: 1895-906.
17. Ponvert C, Le CL, de BJ, Le BM, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999; 104: 45.
18. Gruchalla RS. Drug metabolism, danger signals, and drug induce hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 475-88.
19. Pumphrey R. Anaphylaxis: Can We Tell Who is at Risk of a Fatal Reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 285-90.
20. Khan DA, Solensy R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 126.
21. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006; 354: 601-9.
22. Peyriere H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006; 155: 422-8.
23. Antunez C, Martin E, Cornejo-Garcia JA, Blanca-Lopez N, R-Pene R, Mayorga C et al. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3327-33.
24. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montanez MI et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 404-10.
25. Schmid DA, Campi P, Pichler WJ. Hypersensitivity reactions to quinolones. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3313-26.
26. Chung CH, Mirakhor B, Chan E, Le QT,

Berlin J, Morse H et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008; 358: 1109-17.

27. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 989-99.
28. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ et al. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J Immunol* 1995; 155: 462-72.
29. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 349-60.
30. Peyriere H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006; 155: 422-8.
31. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 728-33.
32. Gruchalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 2000; 356: 1505-11
33. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General consideration for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.
34. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W et al. Diagnosis of immediate allergic reaction to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961-72.
35. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 968-74.
36. Demoly P, Michel FB, Bousquet J. In-vivo methods for study of allergy, skin tests: techniques and interpretation. In: Middleton EJ, Reed C, Ellis EF, Yunginger JW, eds. *Allergy: principles and practice*. London: Mosby, 1998; 430-9.
37. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy* 2007; 62: 47-52.
38. Hamilton RG, Franklin Adkinson N Jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 213-25.
39. Eberlein B, Leon Suarez I, Darsow U, Rueff F, Behrendt H, Ring J. A new basophil activation test using CD63 and CCR3 in allergy to antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 411-8.

40. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-63.
41. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004; 140: 1001-6.
42. Bernstein IL, Gruchalla R, Lee R, Nicklas RA, Dykewicz MS, Shepherd GM et al. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 1999; 83: 665-700.
43. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, Sethipane RA et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 172-4.
44. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics* 2006; 118: 555-62.
45. Steiner M, Harrer A, Lang R, Schneider M, Ferreira T, Hawranek T, Himly M. Basophil activation test for investigation of IgE-mediated mechanisms in drug hypersensitivity. *J Vis Exp*. Sep 16. 2011; 55.
46. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105: 259-73.
47. Bahna SL, Khalili B. New concepts in the management of adverse drug reactions. *Allergy Asthma Proc*. Sep-Oct 2007; 28 (5): 517-24.
48. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Cutaneous reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Clin Rev Allergy Immunol*. Apr 2003; 24 (2): 125-36.
49. du Toit G, Lloyd K, Sinnott L, Forster D, Austin M, Clark C et al. The RCMP care pathway for children with drug allergies: an evidence and consensus based national approach. *Arch Dis Child*. Nov 2011; 96 (2): 15-8.
50. Peroni DG, Sansotta N, Bernardini R, Crisafulli G, Franceschini F, Caffarelli C et al. Muscle relaxants allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011; 24 (3): 35-46.
51. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Babubek S, Bocheneh G, Bousquet J et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy*. 2011; 66: 818-29.
52. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Castells MC, Hepner DL. Anesthesia in the patient with mul-

- tiple drug allergies: are all allergies the same? *Curr Opin Anaesthesiol.* Jun 2011; 24 (3): 320-5.
53. Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001; 137: 357-64.
54. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 989-99.
55. Paleček I, Kljaić-Turkalj M, Tudorić N, Batišta I, Stipić-Marković A, Čvorišćec B. Preosjetljivost na lijekove. *Radovi HAZU* 1993; 105-14.
56. Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy.* Jan 2012; 42 (1): 123-30.
57. Hertz AF, Cook F, Schlesinger EG. The sensitivity of the stomach and intestines in man. *J Physiol.* 1908; 37: 481-90.
58. Farooque SP, Lee TH. Aspirin sensitive respiratory disease. *Annu Rev Physiol.* 2009; 71: 465-87.
59. Torres MJ, Sanchez-Sabate E, Alvarez J, Mayorga C, Fernandez J, Padial A et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy* 2004; 59: 219-24.
60. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 968-74.
61. Hagau N, Gherman-Ionica N, Hagau D, Tranca S, Sfichi M, Longrois D. Is a positive history of non-anaesthetic drug allergy a predictive factor for positive allergy tests to anaesthetics? *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 73: 460-66.
62. Stevenson DD, Woessner KM, Simon RA, Namazy JA, Lang DM. Evidence-based protocols for oral NSAID challenges. *J Pediatr* 2006; 148: 704-5.
63. Rerkpattanapipat T, Chiriach AM, Demoly P. Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011; 11: 299-304.
64. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536-45.
65. Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 376-80.
66. Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Long-term effects of aspirin desensitization-treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 59-65.
67. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchuk SM, Lee TH, Settipane RA et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 172-4.
68. Park JS, Jang AS, Park SW, Lee YM, UhST, Kim YH et al. Protection of leukotriene receptor antagonist against aspirin-induced bronchospasm in asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res.* Jan 2010; 2: 48-54.
69. Schäper C, Noga O, Koch B, Ewert R, Felix SB, Glaser S et al. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21: 51-8.

Summary

ALLERGIC AND PSEUDOALLERGIC DRUG REACTIONS

M. Turkalj

A drug allergy, or an allergic drug reaction, is an adverse drug reaction that results from a specific immunologic response to a medication. The World Allergy Organization (WAO) has recommended dividing immunologic drug reactions into immediate reactions or IgE-mediated and delayed reactions or not IgE-mediated (onset after one hour), based upon the timing of the appearance of symptoms. Immunologic drug reactions may be divided into four categories according to the Gell and Coombs system: type I: mediated by IgE and mast cells/basophils, type II: caused by antibody (usually IgG) mediated cell destruction, type III: caused by IgG and drug immune complex deposition and complement activation, and type IV: T cell-mediated. Type IV reactions are further subdivided into types IVa, IVb, IVc, and IVd, depending upon the other cell types involved. Pseudoallergic drug reactions are adverse drug reactions with signs and symptoms that mimic immunologic drug allergies, but in which immunologic mechanism have not been demonstrated. Pseudoallergic reactions are especially difficult to distinguish clinically because they can be similar or identical in presentation to true allergic reactions.

Descriptors: DRUG ALLERGY, PSEUDOALLERGIC DRUG REACTION, IGE MEDIATED REACTION, NON-IGE MEDIATED REACTION

Primljeno/Received: 6. 3. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 2. 4. 2012.