

Reakcije preosjetljivosti na lijekove te mehanizmi nastanka, klinička slika i dijagnostički pristup

Marčec, Robert

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:242968>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Robert Marčec

**Reakcije preosjetljivosti na lijekove te
mehanizmi nastanka, klinička slika i
dijagnostički pristup**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Klinici za internu medicinu na Zavod za kliničku farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Roberta Likića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

COX – enzim ciklooksigenaza (engl. cyclooxygenase)

DGAKI - Njemačkog društva za alergologiju i kliničku imunologiju (njem. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie)

DRESS - reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

HLA – humani leukocitni antigen (engl. human leukocyte associated antigen)

Ig – imunoglobulin (engl. immunoglobulin)

P-i koncept - koncept farmakoloških interakcija lijekova s imunoreceptorima (engl. pharmacological interaction of drugs with immune receptors concept)

SJS – Steven-Johnsonov sindrom (engl. Steven-Johnson syndrome)

TCR – T stanični receptor (engl. T-cell receptor)

TEN – toksična epidermalna nekroliza (engl. toxic epidermal necrolysis)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organisation)

Sadržaj

Sažetak.....	
Summary	
1. Općenito o nuspojavama lijekova	1
2. Reakcije preosjetljivosti na lijekove	3
3. Mehanizmi nastanka reakcija preosjetljivosti na lijekove.....	4
3.1. Koncept alergijsko imunološke stimulacije haptenom	4
3.1.1. Reakcije preosjetljivosti tipa 1.....	5
3.1.2. Reakcije preosjetljivosti tipa 2.....	5
3.1.3. Reakcije preosjetljivosti tipa 3.....	7
3.1.4. Reakcije preosjetljivosti tipa 4.....	8
3.2. Koncept farmakoloških interakcija lijekova s imunoreceptorima	10
3.3. Pseudoalergijske reakcije	11
4. Klinička slika reakcija preosjetljivosti	12
5. Dijagnostički pristup reakcijama preosjetljivosti na lijekove	14
5.1. Algoritam dijagnostičkog pristupa potencijalnoj reakciji preosjetljivosti	14
5.2. Kožni testovi	17
5.3. Laboratorijski testovi	19
5.4. Provokacijski test.....	20
6. Zahvale	21
7. Literatura	22
8. Životopis	25

Sažetak

Reakcije preosjetljivosti na lijekove te mehanizmi nastanka, klinička slika i dijagnostički pristup

Robert Marčec

Nuspojave lijekova predstavljaju značajan javnozdravstveni problem u modernoj medicini, a reakcije preosjetljivosti na lijekove relativno su česta nuspojava koju kategoriziramo kao nuspojava tipa B. Nastanak većine reakcija preosjetljivosti objašnjavao pomoću koncepta alergijsko imunološke stimulacije haptenom koja se temelji na općenitoj klasifikaciji reakcija preosjetljivosti koju su 1963. objavili autori Gell i Coombs. Tom klasifikacijom reakcije preosjetljivosti dijelimo na četiri tipa ovisno o imunološkom mehanizmu nastanka. Tip 1 reakcije posredovane su imunoglobulinima E te dovode do nastanka klasične kliničke slike alergijske reakcije. Tip 2 reakcije posredovane su imunoglobulinima M ili G usmjerenim protiv sastavnica vlastitih stanica ili izvanstanične matrice. Tip 3 reakcije su posredovane imunokompleksima koji svojim odlaganjem u tkiva dovode do upalne reakcije. Tip 4 reakcije posredovane su staničnom imunošću. Iako je nastanak većine reakcija preosjetljivosti na lijekove objašnjiv konceptom preosjetljivosti po Gell i Coombsu, u novije doba predložen je i koncept farmakoloških interakcija lijekova s imunoreceptorima (p-i koncept) koji dalje nadopunjuje naše znanje o nastanku reakcija preosjetljivosti i njihovog farmakogenetskoj podlozi. Prema p-i konceptu lijekovi se mogu izravno vezati na imunosne receptore i izravno dovesti do aktivacije staničnog imunosnog odgovora i nastanka reakcije preosjetljivosti na lijek. Klinička slika reakcija preosjetljivosti je raznolika, od benignih kožnih osipa pa sve do životno ugrožavajućih stanja poput anafilakse ili toksične epidermalne nekrolize. Dijagnostički postupak pri sumnji na reakciju preosjetljivosti na lijekove se temelji na opsežnoj anamnezi, kožnim i laboratorijskim testiranjima te provokacijskim testovima. Ključne riječi: nuspojave lijekova, reakcije preosjetljivosti na lijekove

Ključne riječi: alergijske reakcije, nuspojave lijekova, reakcije preosjetljivosti na lijekove

Summary

Drug hypersensitivity reactions: underlying mechanisms, clinical presentation and diagnostic approach

Robert Marčec

Drug side effects are a significant public health problem in modern medicine. Drug hypersensitivity reactions are a relatively common side effect that is categorized as a type B side effect. The mechanisms underlying drug hypersensitivity reactions are most often explained using the concept of allergic-immune stimulation by haptens, which is based on the general classification of hypersensitivity reactions published in 1963 by the authors Gell and Coombs. This classification of hypersensitivity reactions is divided into four types depending on the underlying immune mechanism. Type 1 reactions are mediated by immunoglobulin E and lead to the development of a classical clinical picture of an allergic reaction. Type 2 reactions are mediated by immunoglobulins M or G directed against cell components or the extracellular matrix. Type 3 reactions are mediated by immunocomplexes which by precipitating into tissues result in an inflammatory reaction. Type 4 reactions are mediated by cellular immunity. Although the occurrence of most drug hypersensitivity reactions can be explained by the concept of hypersensitivity according to Gell and Coombs, the concept of pharmacological drug interactions with immunoreceptors (p-i concept) has recently been proposed to supplement our knowledge of hypersensitivity reactions and their pharmacogenetic basis. According to the p-i concept, drugs can bind directly to immune receptors and directly activate the cellular immune response which results in the occurrence of drug hypersensitivity reactions. The clinical picture of drug hypersensitivity reactions is diverse, ranging from benign skin rashes to life-threatening conditions such as anaphylaxis or toxic epidermal necrolysis. The diagnostic procedure in case of suspicion of a drug hypersensitivity reaction is based on an extensive history, skin and laboratory testing, and provocation testing.

Keywords: allergic reactions, drug hypersensitivity reactions, drug side effects

1. Općenito o nuspojavama lijekova

Nuspojave lijekova predstavljaju značajan javnozdravstveni problem, naime procjenjuje se da od ukupnog broja hospitalizacija njih 3.73% otpada na spriječive hospitalizacija povezanih s nuspojavama lijekova (Howard *et al.*, 2007), što je povezano i sa značajnim financijskim troškovima. (Formica *et al.*, 2018) No pošto se u kolokvijalnom govoru često nuspojavom lijekova smatraju razne reakcije, izuzetno je bitno znati definiciju termina nuspojave lijeka koju je dala Svjetska zdravstvena organizacija (WHO), a koja glasi da je nuspojava svaka štetna i neželjena reakcija na lijek koji je bio primijenjen u ispravnoj dozi u terapijske, profilaktičke ili dijagnostičke svrhe. (WHO, MSH and USAID, 2007) Definicija nuspojave lijeka dana od WHO je podosta široka i nespecifična te je stoga razvijena daljnja kategorizacija nuspojave lijekova kojom se one pobliže definira prema mehanizmu nastanka u šest skupina (Edwards and Aronson, 2000):

- Nuspojave tipa A – nuspojave kao posljedica pojačane reakcije

Nuspojave tipa A ovisne su o dozi lijeka, predvidljive su i relativno učestale. Nastaju kao posljedica pretjerane reakcije pojedinca na farmakološko djelovanje lijeka primijenjenog unutar normalne doze, a smanjenjem doze lijeka se smanjuju ili nestaju. Primjer nuspojave tipa A su toksičnost pri primjeni visokih doza paracetamola (Edwards and Aronson, 2000).

- Nuspojave tipa B – neuobičajene nuspojave

Nuspojave tipa B smatraju se neuobičajenim, tj. bizarnim, reakcijama koje nisu očekivane na temelju znanih farmakoloških svojstava lijeka. Ovaj tip nuspojave je rjeđi od nuspojave tipa A, a tradicionalno se u ovu skupinu nuspojave svrstavaju i reakcije preosjetljivosti na lijekove (Edwards and Aronson, 2000).

- Nuspojave tipa C – nuspojave kao posljedica dugotrajnog uzimanja lijeka

Nuspojave tipa C nastaju kao posljedica dugotrajne primjene lijekova, poput primjerice supresija rada nadbubrežne žlijezde prilikom dugotrajne primjene kortikosteroide terapije (Edwards and Aronson, 2000).

- Nuspojave tipa D – nuspojave koje nastaju s odgodom

Nuspojave tipa D se manifestiraju nakon proteka duljeg vremenskog perioda od primjene lijeka, a u ovu skupinu nuspojava svrstavamo karcinogene posljedice lijekova (Edwards and Aronson, 2000).

- Nuspojave tipa E – nuspojave kao posljedica ustezanja lijeka

Nuspojave tipa E nastaju kao posljedica prekida terapije lijekom. Primjeri nuspojava tipa E su sindromi ustezanja nakon prekida terapije benzodiazepinima (Edwards and Aronson, 2000).

- Nuspojave tipa F – neočekivani neuspjeh terapije

Nuspojave tipa F su relativno nedavno prepoznate te se u ovoj kategoriji nuspojava radi o neočekivanom neuspjehu terapije radi primjerice interakcija različitih lijekova (Edwards and Aronson, 2000).

Kao što je ranije navedeno, u današnje doba polifarmacije nuspojave lijekova se povezuju sa značajnim morbiditetom, mortalitetom i posljedičnim financijskim troškovima, a navedena klasifikacija nuspojava prikazuje njihovu kompleksnost i raznolikost te višestruke moguće mehanizme nastanka. Stoga nije iznenađujuće da proteklih godina farmakovigilancija, znanstvena disciplina koja se bavi otkrivanjem, procjenom, razumijevanjem i najvažnije prevencijom nuspojava lijekova dobiva sve više na značaju (HALMED, 2022).

2. Reakcije preosjetljivosti na lijekove

Termin reakcija preosjetljivosti na lijekove definiramo kao svaku imunološki posredovanu nuspojavu na primijenjeni lijek. Reakcije preosjetljivosti valja razlikovati od termina alergije na lijekove, iako se oba termina često u svakodnevnome govoru smatraju istoznačnima, termin alergija na lijekove uključuje užu skupini reakcija preosjetljivosti koje su posredovane isključivo imunoglobulinima (Ig) E (Riedl and Casillas, 2003).

Procjenjuje se da su reakcije preosjetljivosti na lijekove relativno česta nuspojava, no njihova točna učestalost je nepoznata. Naime, klinička slika reakcija preosjetljivosti je često nespecifična, ponekad samoograničavajuća ili neprepoznata kao reakcija preosjetljivosti, a ako je i prepoznata kao takva često je neprijavljena (Thong and Tan, 2011). Većina epidemioloških istraživanja reakcija preosjetljivosti stoga najčešće istražuje učestalost hospitalizacija i smrtnih slučajeva kao posljedice anafilaksije. Istraživanje provedeno u Australiji je zaključilo da je učestalost hospitalizacija radi anafilaksije prouzročene lijekovima najčešća u starosnoj grupi od 55 do 84 godina te da iznosi 3.8 hospitalizacija na 100 000 stanovnika (Liew, Williamson and Tang, 2009). Zabrinjavajuće je podatak koji studija navodi kako je u razdoblju od 1997 do 2005 došlo do porasta hospitalizacija radi anafilaksije na lijekove za 1.5 puta te do povećanja broja smrti kao posljedica anafilaksije na lijekove za 3 puta (Liew, Williamson and Tang, 2009). Povećana incidencija anafilaksije je najvjerojatnije prouzročena sve većom potrošnjom lijekova, a što se tiče pojedinih lijekova kao uzročnika alergijskih reakcija, istraživanje provedeno u Italiji rađeno na temelju podataka iz baze spontano prijavljenih nuspojava pronašlo je statistički značajan signal za povećani rizik od alergijskih reakcija (naročito anafilaksije i anafilaktičnih reakcija) prilikom uzimanja antibiotika i nesteroidnih antiupalnih lijekova. Među antibioticima, najjači signal je bio povezan s primjenom cinoksacina i moksifloksacina, a među nesteroidnim antiupalnim lijekovima s primjenom ibuprofena (Salvo *et al.*, 2008).

3. Mehanizmi nastanka reakcija preosjetljivosti na lijekove

U ovome poglavlju ukratko će biti opisani koncept alergijsko imunološke stimulacije haptenom, koncept farmakoloških interakcija lijekova s imunoreceptorima te koncept pseudoalergijskih reakcija kojima objašnjavamo mehanizme nastanka reakcija preosjetljivosti na lijekove.

3.1. Koncept alergijsko imunološke stimulacije haptenom

Najstariji koncept kojim se objašnjavaju nastanci reakcija preosjetljivosti na lijekove temelji se na općenitoj klasifikaciji preosjetljivosti koju su autori Gell i Coombs objavili 1963. godine (Coombs and Gell, 1963). Ova klasifikacija razlikuje 4 općenita tipa reakcija preosjetljivosti:

- Tip 1 reakcije ili reakcije rane preosjetljivosti posredovane IgE protutijelima
- Tip 2 reakcije posredovane protutijelima
- Tip 3 reakcije posredovane imunokompleksima
- Tip 4 reakcije ili reakcije kasne preosjetljivosti posredovane staničnom imunošću

Dugo vremena je mehanizam nastanka reakcija preosjetljivosti na lijekove bio nepoznat, naime ako izuzmemo proteinske lijekove, većina korištenih lijekova je premalene molekularne težine da izravno stimulira imunološki odgovor. Otkrićem da se lijekovi mogu ponašati poput haptena i kovalentnim vezanjem na proteine dovesti do stvaranje novog antigena, tj. protein-hapten kompleksa, napredovalo je i naše shvaćanje reakcija preosjetljivosti na lijekove gledano kroz prizmu klasifikacije po Gellu i Coombsu. Naime, protein-hapten kompleksi su sposobni stimulirati imunološki sustave te prouzročiti sve tipove reakcija preosjetljivosti po Gellu i Coombsu (Pichler, 2019). Kovalentno vezanje lijeka na protein mijenja tercijarnu strukturu proteina te novonastali protein-hapten kompleks predstavlja antigen na koji ne postoji

tolerancija. Da bi došlo do pokretanja imunskog odgovora na novonastali protein-hapten kompleks, kovalentna veza kompleksa mora biti otporna na intracelularnu razgradnju što omogućava izražavanjem hapten-peptid kompleksa na molekulama humanih leukocitnih antigena (HLA) na antigen prezentirajućim stanicama koje onda pokreću kompleksu molekularnu kaskadu koja dovodi do stvaranja imunskog odgovora (Pichler, 2019).

3.1.1. Reakcije preosjetljivosti tipa 1

Reakcije preosjetljivosti tipa 1 klasične su alergijske reakcije posredovane IgE protutijelima. U patofiziologiji reakcijama preosjetljivosti tip 1 razlikujemo dvije faze: senzitivaciju i efektorsku fazu. Tijekom senzitivacije prilikom dolaska u kontakt s antigenom i njegovom prezentacijom na antigen prezentirajućim stanicama dolazi do stimulacije naivnih T limfocita koji poprimaju Th2 fenotip i dalje stimuliraju B stanice na proizvodnju IgE protutijela koja se vežu na Fc receptore mastocitnih i bazofilnih membrana. Time završava faza senzitivacije i prilikom ponovnog dolaska u kontakt s istim antigenom dolazi do pokretanja efektorske faze. Vežanje antigena na IgE vezan na membranama mastocita i bazofila dolazi do njihove degranulacije i otpuštanja histamina i ostalih medijatora upale. Posljedično dolazi do nastanka klasične kliničke slike alergijske reakcije kao posljedice povećane kapilarne propustljivosti i vazodilatacije, kontrakcije glatkih mišića, bronhospazma i potencijalno nastanka hipovolemije i/ili hipoksije koje mogu biti životno ugrožavajuće (Abbas M, Moussa M, 2021).

3.1.2. Reakcije preosjetljivosti tipa 2

Za razliku od reakcija preosjetljivosti tipa 1 koje su posredovane IgE protutijelima, središnju ulogu u patofiziologiji reakcija preosjetljivosti tipa 2 imaju protutijela tipa IgM ili IgG koja su usmjerenim protiv sastavnica stanica ili izvanstanične matrice. Nastankom reakcija preosjetljivosti tipa 2 povezan je s gubitak imunskog tolerancije na neki vlastiti antigen kao

posljedica vezanje druge molekule, najčešće lijeka malene molekularne mase. Posljedično dolazi do promjene strukture i stvaranja neoantigena ili potencijalno do otkrivanja dotad skrivenih epitopa. Iako je ovaj tip reakcije preosjetljivosti relativno rijedak, najčešći lijekovi uzročnici su penicilini, tiazidi, cefalosporini i metil dopa(Bajwa SF, 2021).

Nadalje, vezano uz gubitak tolerancije na vlastite antigene kao posljedica vezanja lijeka, zanimljivo je da specifični lijekovi imaju intrinzičan afinitet za vezanjem na specifične aminokiselinske ostatke proteina na potencijalnim mnogostrukim aminokiselinskim pozicijama jednoga proteina. Primjerice, beta laktamski antibiotik piperacilin posjeduju intrinzični afinitet za vezanjem i modifikacijom lizinskih aminokiselinskih ostataka proteina te je više modificiranih lizinskih ostataka ljudskog albumina detektirano u plazmi pacijenata nakon primjene piperacilina(Whitaker *et al.*, 2011). Posljedično višestrukim vezanjem postoji potencijal za nastankom nekoliko različitih protein-hapten kompleksa iz interakcija dvaju istih lijekova i proteina koji onda mogu poliklonalno stimulirati imunosti sustav te potaknuti nastanak različitih tipova reakcija preosjetljivosti (Pichler, 2019).

Vezanjem protutijela na vlastite antigene dolazi do oštećenja stanica/izvanstanične matrice putem nekoliko potencijalnih mehanizama: aktivacijom sustava komplementa, vezanjem protutijela na stanične receptore i posljedično mijenjanje njihove aktivnosti ili putem stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima. Posljedično dolazi do gubitka i uništenja stanica koje nije praćeno upalnom reakcijom, upalne reakcije potaknute komplementom ili Fc receptorom ili do narušavanja funkcije stanica(Bajwa SF, 2021).

Do gubitak i uništenje stanica koje nije praćeno upalnom reakcijom dolazi kao posljedica nekoliko mehanizama. Protutijela se mogu ponašati kao opsonini vežući se na Fc receptore izražene na makrofazima te dovesti da fagocitoze ciljnih stanica. Nadalje vezanje protutijela na ciljne stanice može pokrenuti stvaranje C3b komponente sustava komplementa koja također

djeluje poput opsonina ili do nastanka C5b6789 komponente znane kao kompleks membranskog napada koji dovodi do lize ciljne stanice stvaranjem pora u njezinoj membrane. Vezanje protutijela na ciljne stanice može pokrenuti i proces stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima. Ako putem Fc dijelova vezanih protutijela dođe do aktivacije prirodnoubilačkih stanica koje pomoću perforina i granzima prouzroče lizu stanica (Bajwa SF, 2021).

Do upalne reakcije potaknute kompleментом dolazi ako vezanje protutijela na antigene potakne aktivaciju sustava komplementa i nastanka C3 i C5a fragmenata koji djeluju kemotaktično na neutrofile. Posljedično dolazi da infiltracije neutrofila u tkivo, njihove aktivacije, upalne reakcije i staničnog oštećenja (Bajwa SF, 2021).

Narušavanje funkcije stanica posljedica je vezanja protutijela na receptore bitne za normalnu funkciju ciljnih stanica što onemogućuje normalno djelovanje receptora, bilo blokiranjem aktivacije receptora zauzimanjem njegovog veznog mjesta za receptoru specifičnog liganda ili pak pretjeranom aktivacijom receptora izravno vezanjem protutijela (Bajwa SF, 2021).

Mehanizmi nastanka reakcija preosjetljivosti tipa 2 prouzročene primjenom lijekova temelje se na gubitku vlastitih stanica koje su postale ciljna meta imunskog sustava pa se klinička slika ove grupe reakcija preosjetljivosti najčešće prezentira autoimunim hemolitičkom anemijom ili autoimunom trombocitopenijom (Bajwa SF, 2021).

3.1.3. Reakcije preosjetljivosti tipa 3

Kod reakcije preosjetljivosti tipa 3 dolazi do stvaranja imuno-kompleksa antigena i protutijela koji su manje topljivosti te su podležni precipitaciji i odlaganju u stijenke krvnih žila i tkiva što dovodi do upalne reakcije. Posljedično odlaganju imuno-kompleksa dolazi do aktivacije sustava komplementa i stvaranja C3a i C5a podjedinica koje dovode do privlačenja neutrofila i makrofaga u tkivo, njihovu aktivaciju, pokretanje upalnog odgovora te posljedično oštećenje

zahvaćenog tkiva. Ovisno o mjestu odlaganja imuno-kompleksa najčešće dolazi do razvoja kliničke slike vaskulitisa, artritisa ili glomerulonefritisa (Usman N and Annamaraju, 2021).

Reakcije preosjetljivosti tipa 3 nalaze se u podlozi razvoja nekoliko različitih bolesti, od post-streptokoknog glomerulonefritisa, hipersenzitivnog pneumonitisa do reumatoidnog artritisa, a u vidu reakcija preosjetljivosti tipa 3 prouzročene primjenom lijekova najznačajniji klinički entitet je serumska bolest. Do nastanka serumske bolesti dolazi nakon primjene lijekova koji sadržavaju protein kao aktivnu tvar, primjerice protuotrovi, streptokinaza ili cjepiva, protiv kojeg dolazi do stvaranja imunskog odgovora i stvaranja imunokompleksa. Povijesno je bolest dobila ime jer je do nje dolazilo nakon primjene protutijela/seruma razvijenog u različitim životinjskim vrstama. Dolaskom novih generacija monoklonalnih protutijela pojavnost serumske bolesti je značajno smanjena, no i s primjenom novijih monoklonalnih protutijelima zabilježeni su slučajevi pojave reakcije nalik serumskoj bolesti. Osim proteinskih lijekova, zabilježene su i znane reakcije tipa 3 nakon primjene cefalosporina, ciprofloksacina, penicilina, tetraciklina, karbamazepina, fluoksetina, penicilinamida, alopurinola, streptomocina i drugih lijekova (Usman N and Annamaraju, 2021).

3.1.4. Reakcije preosjetljivosti tipa 4

Reakcije preosjetljivosti tipa 4 su reakcije kasne preosjetljivosti posredovane staničnom imunošću. Za razliku od reakcija tipa 1, 2 i 3 do kojih dolazi tijekom prvih 24 sata od izlaganja antigenu, kod reakcije preosjetljivosti tipa 4 potrebno je minimalno 12 sati, a najčešće od 48 do 72 sata, da bi se razvila klinička slika. Najčešći uzročnici preosjetljivosti tipa 4 su antibiotici i antikonvulzivni lijekovi, a u kliničkoj slici dominiraju različiti oblici kožnih eflorescencija koje mogu biti i životno ugrožavajuće (Marwa K and Kondamudi NP, 2022).

Preosjetljivosti tipa 4 se najčešće manifestira kliničkom slikom kontaktnog dermatitisa do kojeg dolazi ukoliko je haptan, tj. antigen, nanesen na kožu te se upija u njezine dublje epidermalne i

površinske dermalne slojeve te tu dovodi do pokretanja stanične upalne reakcije. Ključnu ulogu u pokretanju imunološke reakcije imaju dendritične i Langerhansove stanice kože, koje prezentiraju antigen te pokreću stanični imunosni odgovor, no i sami keratinociti izlučuju neke upalne medijatore poput interleukina 8 (Marwa K and Kondamudi NP, 2022).

3.2. Koncept farmakoloških interakcija lijekova s imunoreceptorima

Napretkom znanosti u novije doba došlo je i do razvoja novog koncepta kojim se dalje pokušava objasniti nastanak reakcija preosjetljivosti na lijekove – koncept farmakoloških interakcija lijekova s imunoreceptorima ili skraćeno p-i koncept. Detaljne molekularne analize otkrile su da se neki lijekovi mogu izravno vezati na imunosne receptore poput HLA molekula i T staničnog receptora (TCR) te potaknuti njihovu aktivaciju, posljedični T stanični imunosni odgovor i nastanak reakcije preosjetljivosti. Naime, koncept alergijsko imunološke stimulacije haptenom je manjkavo objašnjavao nastanak nekih reakcija preosjetljivosti poput Steven-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize. Modifikacija aktivnosti HLA ili TCR izravnim vezanjem lijeka može dovesti do brze i nekontrolirane aktivacije CD4+ i/ili CD8+ limfocita T bez potrebe za drugim imunološkim signalom (Pichler, 2008, 2019). P-i koncept nadalje pokušava objasniti zašto su pojedini HLA/TCR polimorfizmi predisponirajući za razvoj reakcija preosjetljivost na lijekove. Naime, lijekovi pokazuju različite afinitete za vezanjem na različite polimorfizme HLA/TCR molekula. Primjerice, abacavir pokazuje visoki afinitet vezanja za HLA-B*57:01 polimorfizam izražen na staničnim membranama što dovede do brze aktivacije T stanica u *in vitro* pokusima, a zanimljivo je da sličan polimorfizam HLA-B*58:01 ne veže abacavir (Pichler, 2019). HLA-B*57:01 polimorfizam prisutan je kod otprilike 6% bijelaca te 3% Afroamerikanaca, a otprije je poznata njegova povezanost s povećanim rizik nastanka reakcija preosjetljivosti prilikom primjene abacavira. Stoga Američka Agencija za hranu i lijekove preporučuje provedbu genetskog testiranja prije započinjanja terapije abacavirom kod svih pojedinaca (Dean, 2018). Osim abacavira, slične interakcije lijekova i HLA polimorfizma su znane za karbamazepin i HLA-B*15:02 i HLA-A*31:01, flukloksacilin i HLA-B*57:01, alopurinol i HLA-B*58:01 te dapson i HLA-B*13:01 (Pichler, 2019).

3.3. Pseudoalergijske reakcije

Pseudoalergijske reakcije su nuspojava lijekova pri kojoj dolazi do razvoja kliničke slike reakcije preosjetljivosti (urtikarija, bronhokonstrikcija, angioedem ili anafilaksa), no mehanizam nastanka ne uključuje klasičnu aktivaciju imunskog sustava antigenom. Nego, putem nekoliko različitih mehanizama dolazi do najčešće izravne aktivacije mastocita i bazofila, lučenja upalnih medijatora te nastanka kliničke slike alergijske reakcije (Zhang *et al.*, 2017).

Jedan od zasad istraženih mehanizama nastanka pseudoalergijskih reakcija jest aktivacija sustava komplementa i nastanak anafilatoksina, fragmenata C3a, C4a i C5a, koji mogu potaknuti degranulaciju mastocita, kontrakciju glatkih mišića i povećati permeabilnost krvnih žila. Degranulaciju mastocita je također moguće potaknuti aktivacijom G proteinskih receptora koji posljedično, putem nekoliko različitih unutarstaničnih puteva, dovode do aktivacije mastocita i sinteze proupalnih medijatora. Nadalje, treći potencijalni mehanizam nastanka pseudoalergijske reakcije je inhibicija enzima ciklooksigenaze (COX) i preusmjeravanja metabolizma arahidonske kiseline u leukotrienski sintetski put koji ponovno rezultira nastankom bronhokonstrikcije i povećane vaskularne popustljivosti kod predisponiranih pojedinaca (Zhang *et al.*, 2017).

Veliki broj lijekova može prouzročiti pseudoalergijske reakcije, no najznačajniji su uzročnici nesteroidni antireumatici putem inhibicije COX i opioidni lijekovi. Većina opioidnih lijekova je povezana s nastankom pseudoalergijskih reakcije, no smatra se da je rizik pseudoalergijske reakcije najveći kod primjene kodeina i morfija. Mehanizam koji dovodi do degranulacije mastocita i nastanka reakcije posredovane opijatima jest ili direktna stimulacija mastocita vezanjem opijata na mi ili G receptore izražene na mastocitnim membranama (Zhang *et al.*, 2017).

4. Klinička slika reakcija preosjetljivosti

Klinička slika reakcija preosjetljivosti je raznolika te se može prezentirati od benignog kožnog osipa pa sve do životno ugrožavajućih stanja poput anafilakse ili toksične epidermalne nekrolize. U ovome poglavlju će se ukratko opisati kliničke slike nekih od značajnih reakcija preosjetljivosti na lijekove.

Najčešća klinička prezentacija reakcija preosjetljivosti jesu kožne promjene koje mogu varirati od urtikarije, različitih formi osipa pa do potencijalno opasnih bula i eritrodermije. Srećom epidemiološka istraživanja pokazuju da su među kožnim promjenama u vidu reakcija preosjetljivosti nastalih među hospitaliziranim pacijentima najčešće relativno benigne promjene poput morbiliformnog osipa(51.2%) i urtikarije(12.2%), a da su potencijalno opasne kožne promjene značajno rjeđe(Hernandez-Salazar *et al.*, 2006). No iako rijetki, Steven-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) su potencijalno životno ugrožavajuće reakcije preosjetljivosti na lijekove te je stoga potrebno održati visok indeks sumnje kod pacijenata koji se prezentiraju s kliničkom slikom koja bi mogla ukazivati na SJS ili TEN. Oba sindroma su rijetki, SJS se javlja s učestalošću od 1 do 6 slučajeva na milijun pacijent-godina, a TEN učestalošću 0.4 do 1.2 slučajeva na milijun pacijent-godina, no iako je SJS 1.5 do 5 puta češći od TEN, smrtnost kod SJS je tri puta manja. Najčešći lijekovi uzročnici su antiepileptici poput karbamazepina ili lamotrigina te nesteroidni protuupalni lijekovi. Klinička slika započinje nespecifično općim simptomima poput temperature, bolova u zglobovima i slabosti te kasnije dolazi do razvoja eritematoznih kožnih promjena, bula i ekfolijacije kože. Učestala je i zahvaćenost sluznica usta, oka i genitourinarnog trakta. Klinička razlika između SJS i TEN jest u postotku površine zahvaćenosti kože, ukoliko je zahvaćeno manje od 10% totalne površine kože radi se o SJS, ukoliko je više od 30% radi se o TEN, a između 10% i 30% je moguće preklapanje sindroma te se konačna dijagnoza može postaviti pomoću biopsije kože(Kumar, Das and Das, 2018). Osim SJS i TEN, pod kraticom

DRESS označavamo reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS, engl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) koja je također potencijalno životno ugrožavajuća reakcija preosjetljivosti koja se javlja s kožnim promjena. U kliničkoj slici dominira osip koji je u početku razvoja kliničke slike morbiliforman, a kasnije postaje nalik ekfolijativnom dermatitisu. Od ostalih simptoma prisutna su vrućica, limfadenopatija s atipičnom limfocitozom i eozinofilijom te je moguće zahvaćanje unutarnjih organa, najčešće jetre i bubrega. Najčešći lijek uzročnik reakcije preosjetljivosti jest antiepileptik, a do nastanka kliničke slike uobičajeno dolazi od 2 do 6 tjedana nakon primjene lijeka što može predstavljati dijagnostički problem (Spinčić, Kaštelan and Peternel, 2016). Nadalje, osim kožnih promjena u vidu osipa, kod reakcija preosjetljivosti u čijoj je podlozi tip 1 reakcije često dolazi do nastanka urtikarije i/ili anafilaksije. Anafilaksija je akutno životno ugrožavajuća alergijska reakcija čija klinička slika varira od generaliziranih kožnih promjena poput eritema, urtikarije ili angioedema pa sve do kardiovaskularnih i dišnih simptoma koji mogu dovesti do fatalnog ishoda. Masivno otpuštanje medijatora upale iz mastocita dovodi do gubitka tonusa krvnih žila te njihove povećane propustljivosti što dovodi do gubitka cirkulacijskih volumena, tahikardije i hipotenzije te razvoja krvotočnog urušaja. Isti medijatori dovode i do kontrakcije glatke muskulature dišnog sustava što može dovesti do razvoja dispneje i bronhospazma (Poziomkowska-Gęsicka and Kurek, 2020). Potencijalna klinička slika tip 1 reakcija preosjetljivosti je i angioedem, alergijska klinička manifestacija reakcije preosjetljivosti u kojoj dolazi do nastanka najčešće edema lica, poglavito oko usni, jezika, larinksa, ali potencijalno i drugih dijelova tijela poput ekstremiteta, a može dovesti i do smrtnog ishoda radi edema dišnih puteva (Ciaccio, 2011).

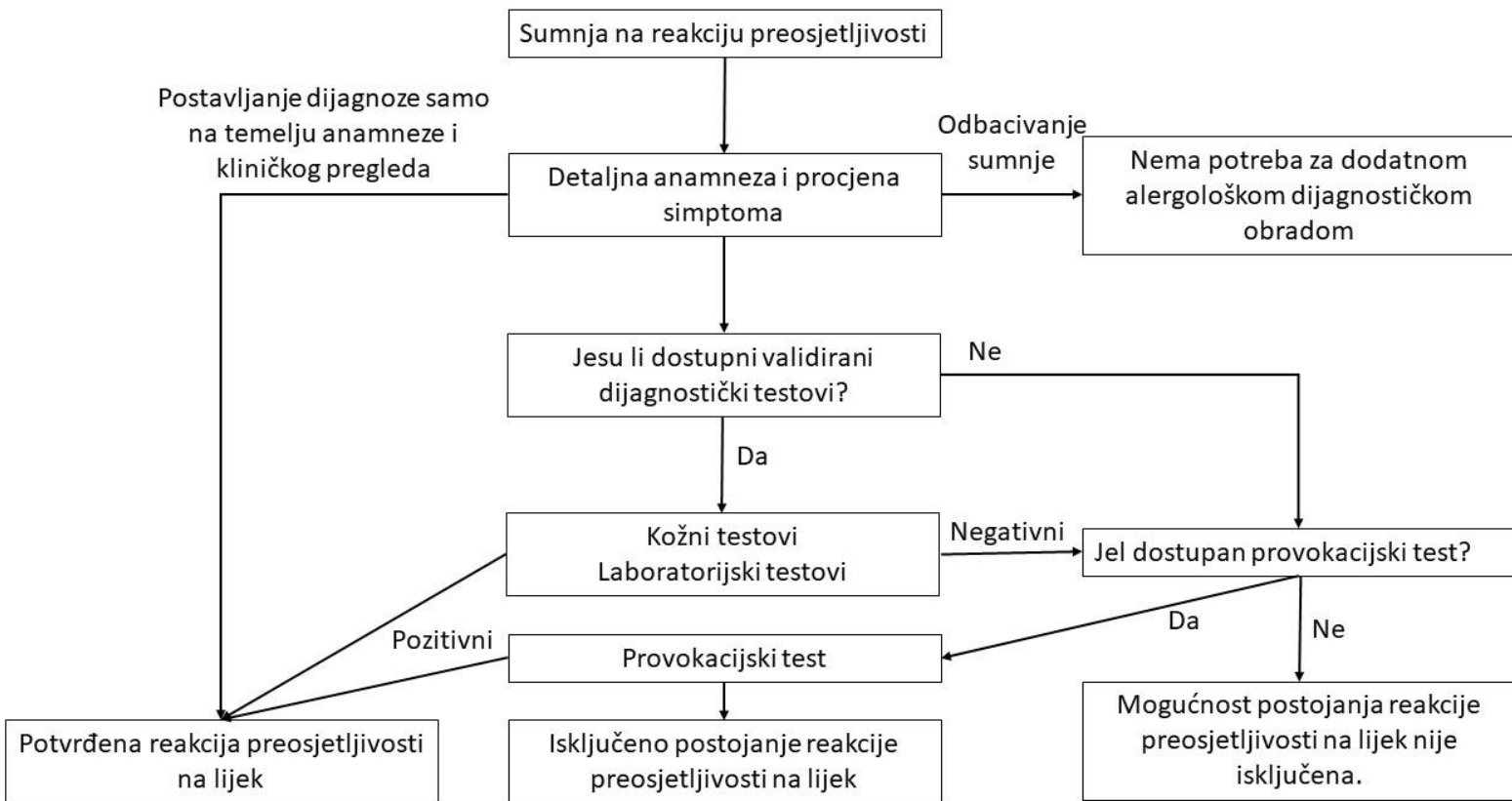
5. Dijagnostički pristup reakcijama preosjetljivosti na lijekove

U ovome poglavlju prikazat će se ukratko dijagnostički pristup pacijentu sa sumnjom na reakciju preosjetljivosti na lijekove prema smjernicama izdanim od strane Njemačkog društva za alergologiju i kliničku imunologiju (DGAKI)(Brockow *et al.*, 2015) te će se ukratko opisati kožni i laboratorijski testovi te provokacijskog testa kao zlatni standard u postavljanju dijagnoze reakcija preosjetljivosti na lijekova.

5.1. Algoritam dijagnostičkog pristupa potencijalnoj reakciji preosjetljivosti

Kod svakog pacijenta sa sumnjom na reakciju preosjetljivosti prouzročenu primjenom lijeka najvažniji dijagnostički alat je dobro uzeta anamneza kojom je moguće postaviti sumnju na uzrok nastanka reakcije, a danjim testiranjem je potrebno potvrditi ili odbaciti dijagnozu reakcije preosjetljivosti na lijek te idealno ustanoviti jel uzročnik reakcije aktivna tvari lijeka ili neka od pomoćnih tvari u sastavu lijeka, ali i utvrditi postoji li pri ponovnoj primjeni lijeka u budućnosti rizik za pacijenta (Brockow *et al.*, 2015).

Prema smjernicama DGAKI, dijagnostički pristup bi trebalo provesti od 4 tjedna do 6 mjeseci nakon rezolucije simptoma reakcije od strane iskusnog alergologa ili u centru specijaliziranom za podležeću problematiku, iako bi idealno bilo započeti konzultaciju i određeni dijagnostički pristup već tijekom akutne faze bolesti(Brockow *et al.*, 2015).



Slika 1. Algoritam dijagnostičkog pristupa potencijalnoj reakciji preosjetljivosti na lijekove prema DGAKI smjernicama (Brockow *et al.*, 2015).

Algoritam dijagnostičkog pristupa potencijalnoj reakciji preosjetljivosti prema DGAKI smjernicama prikazan je na Slici 1. Prvi i najvažniji korak dijagnostičko pristupa jest uzimanje detaljne anamneze te stoga DGAKI smjernice navode sljedeće informacije koje bi svakako trebale biti uzete i zabilježene od pacijenta:

Kod svake sumnje na reakciju preosjetljivosti potrebno je detaljno utvrditi kako se manifestirala potencijalna reakcija, koji su organski sustavi bili zahvaćeni te kakvi su nalazi potencijalnih laboratorijski testova rađenih za vrijeme, neposredno prije ili nakon zbivanja reakcije. Nadalje, bitno je ustanoviti i detaljno dokumentirati koji su sve lijekovi bili korišteni prije nastanka reakcije, točan trgovački naziv lijeka i idealno broj serije lijeka, način i trajanje primjene, sastav lijeka, primijenjenu dozu te informacije o potencijalnoj prijašnjoj primjeni lijeka. Bitno je zabilježiti i vremenski odnos reakcije preosjetljivosti i primjene lijeka, slijed zbivanja reakcije,

terapijsku primjenu drugih lijekova i klinički odgovor na njih. U slučaju postojanja kožnih promjena bitno ih je klinički opisati, ali i idealno dokumentirati fotografijom. Nadalje, potrebno je utvrditi i potencijalne dodatne faktore povezane s nastankom potencijalne reakcije preosjetljivosti poput akutne bolesti, lokacije i radnji pacijenta tijekom nastanka reakcije, unos hrane i pića, postojanje potencijalnih stresnih zbivanja ili izlaganja ultraljubičastome zračenju. Također, potrebno je utvrditi postojanje drugih predisponirajućih faktora poput prijašnjih reakcija preosjetljivosti, nepodnošljivosti hrane, astme, mastocitoze, infekcije Epstein-Barr virusom, potencijalne mentalne ili somatoformne bolesti te uživanje alkohola, nikotina ili drugih droga (Brockow *et al.*, 2015).

Već samo na temelju detaljne anamneze i kliničke slike reakcije preosjetljivosti moguće je u nekim slučajevima nedvosmisleno potvrditi dijagnozu reakcije preosjetljivosti bez daljnjeg testiranja ili zaključiti da se nije radilo o reakciji preosjetljivosti te da daljnje testiranje nije potrebno. No, ako na temelju anamneze i kliničke slike postoji sumnja na reakciju preosjetljivost indicirano je provesti validirane kožne i/ili laboratorijske testove ukoliko su takvi dostupni ili provesti provokacijski test za konačno potvrđivanje ili odbacivanje dijagnoze (Brockow *et al.*, 2015).

5.2. Kožni testovi

Ako postoji klinička sumnja na postojanje preosjetljivosti na lijek te ukoliko su dostupne validirane otopine za kožne testove indicirana je njihova provedba. Nažalost, nisu dostupne validirane otopine i protokoli za provesti kožne testove na sve lijekove, no oni bi svakako trebali biti dostupni za beta-laktamske antibiotike, heparine, kontrastna sredstva, mišićne relaksante i spojeve platine (Kränke and Aberer, 2009; Brockow *et al.*, 2015).

U kožne testove ubrajamo prick test, intradermalni test te patch test. Preporuka je da se prick test izvede prvi radi jednostavnosti i sigurnosti samoga testa. Prick test se provodi nanošenjem otopine lijeka na kožu koja se zatim ubode lancetom. Otopina lijeka se primjenjuje u različitim rastućim koncentracijama (u razrijeđenu od 1:10 do 1:1000), a idealno bi bilo odvojeno testirati samu aktivnu tvar lijeka i pomoćne tvari. Dodatno se koriste i pozitivne kontrole s histaminom i negativna kontrola s fiziološkom otopinom. Rezultat testa se očituje nakon 15 do 30 minuta, a test se smatra pozitivnim ako je promjer kožne reakcije na lijek veći za barem 3 milimetra od promjera reakcije negativne kontrole. Ako je prick test negativan potrebno je provesti intradermalni test u kojem se lijek u rastućoj koncentraciji inicira intradermalno počevši s koncentracijom koja je 100 puta manja od one primijenjene u prick testu. Ponovno se primjenjuju pozitivne i negativne kontrole, reakcija se očitava nakon 15 do 30 minuta ili nakon 24 sata ukoliko se sumnja na kasnu reakciju preosjetljivosti. Ukoliko nema reakcije primjena lijeka se ponavlja u rastućim koncentracijama, a rezultat intradermalnog testiranja smatramo pozitivnim ako je promjere reakcije veći za barem 3 mm od negativne kontrole ili je veći od 8 mm (Kränke and Aberer, 2009).

Prick i intradermalni test se najčešće koriste za procjenu reakcija preosjetljivosti tipa 1, no kod sumnje na kasnu reakciju preosjetljivosti tipa 4 zlatni standard je patch test. Pri provođenju patch testa alergen se nanosi na kožu leđa pomoću posebne „zacrpe“ (engl. *patch*) koja se miče

nakon 48 sati kada se radi prvo očitovanje, a finalno očitavanje rezultata testa se provodi nakon 96 sati. Očitovanje rezultata se provodi na temelju postojanja kožne reakcije koja se kvantificira kao slabo pozitivna reakcija i opisuje s pomoću znaka „+“, jako pozitivna sa znakom „++“, a izrazito pozitivna sa znakom „+++“ (Muthupalaniappen, 2021).

Prije primjene kožnih testova potrebno je pauzirati primjenu nekih lijekova poput antihistaminika i beta-adrenergičnih lijekova barem 5 dana prije testiranja kao i imunosupresivne lijekove poput kortikosteroida na 3 dana do 3 tjedna ovisno o duljini uzimanja i dozi kortikosteroida. Naime antihistaminici i imunosupresivni lijekovi potencijalno mogu dovesti do nastanka lažno negativnog rezultata, a beta-adrenergični lijekovi (prvenstveno beta blokatori) radi svog djelovanja na mastocyte mogu potencirati razvoj težih reakcija preosjetljivosti pri dijagnostičkom testiranju (Kränke and Aberer, 2009).

5.3. Laboratorijski testovi

U dijagnostici reakcija preosjetljivosti postoji dostupan relativno velik broj potencijalnih laboratorijske pretrage, no one imaju značajno manju ulogu od kožnih testova ili provokacijskog testa. *In vitro* laboratorijske testove u dijagnostici reakcija preosjetljivosti možemo podijeliti u dvije velike grupe testova, one u kojima mjerimo medijatore akutne reakcije te one kojima je cilj utvrđivanje lijeka odgovornog za reakciju preosjetljivosti (Mayorga *et al.*, 2016). U prvog grupi testova najčešće se mjere serumske razina aktivnosti triptaze i histamin u svrhu potvrde da je klinička slika pacijenta posredovana reakcijom preosjetljivosti do koje je došlo mehanizmom posredovanim degranulacijom mastocita. Od laboratorijskih pretraga kojima je cilj utvrđivanje lijeka odgovornog za reakciju preosjetljivosti najčešće se provodi mjerenje titra IgE specifičnog za lijek na koji se sumnja da je uzročnik reakcije preosjetljivosti po mehanizmu tipa 1, no ova pretraga je dostupna samo za određen broj lijekova ovisno o tome koji komercijalni imunoesej se koristi u ustanovi. Najčešće se radi testiranje titra IgE specifičnog za amoksisilin, penifilin, ampicilin, klorheksidin ili morfij. Iako je mjerenje specifičnog IgE na prvi pogled atraktivna pretraga radi relativne lakoće njezina provođenja, samo na temelju pozitivnog nalaza ne bi nikako trebala biti postavljena konačna dijagnoza reakcije preosjetljivosti. Naime, rezultati istraživanja osjetljivosti i specifičnosti serumskog IgE za postavljanje dijagnoze reakcije preosjetljivosti na beta-laktamske antibiotike su pokazali da su osjetljivost testa za ovu indikaciju 54%, a specifičnost 76% (National Clinical Guideline Centre (UK), 2014). Ostali mnogobrojnih laboratorijskih testova na raspolaganju, poput testovi aktivacije bazofila, test limfocitne transformacije, test bazofilnog otpuštanja histamina, test otpuštanja cisteinil-leukotrien, koji također imaju relativno nepovoljnu specifičnost i/ili osjetljivost te se njihova primjena ne preporučuje u rutinskoj praksi, osim kod pomno odabranih pacijenata (Brockow *et al.*, 2015).

5.4. Provokacijski test

Provokacijski test je zlatni standard u postavljanju dijagnoze preosjetljivosti na lijek, no radi mogućnosti razvoja ponovne reakcije preosjetljivosti prilikom samog testa primjenjuje se tek nakon provedbe kožnih i laboratorijskih testova koji su negativni ili ako isti nisu dostupni. Prilikom provokacijskog testa u kontroliranim uvjetima primjenjujemo lijek na koji želimo potvrditi ili odbaciti postojanje preosjetljivosti oralno, intravenski ili na način na koji je prethodno došlo do nastanka potencijalne reakcije preosjetljivosti. Lijek se primjenjuje u rastućim dozama do maksimalne jednokratno primjenjive doze ili do definirane dnevne doze lijeka. Prva doza lijeka bi trebala biti 1:10000 do 1:10 terapijske doze, ako je prethodna potencijalna reakcija preosjetljivosti bila rana reakcija, te se doza treba povećavati nakon barem 30 minuta. Test provokacije se smatra pozitivnim ako dođe do nastanka objektivne kliničke slike reakcije preosjetljivosti, a ukoliko tijekom provođenja ispitivanja pacijent navodi subjektivne simptome primjereno je provesti test provokacije pomoću placebo kontrola. Prilikom provokacijskog testa potrebna je opservacija pacijenta barem onoliko dugo koliko se može očekivati nastanak reakcije preosjetljivosti, ukoliko dođe do nastanka blage reakcije preosjetljivosti nakon rezolucije iste pacijenta treba opservirati barem 2 sata, a kod teških reakcija preosjetljivosti pacijenta je potrebno hospitalizirati radi potencijalne bifazičnosti reakcije (Aberer *et al.*, 2003).

6. Zahvale

Zahvaljujem mentoru izv.prof. Robertu Likiću na vođenju ne samo ovog diplomskog rada, nego i svih ostalih zajedničkih znanstvenih pothvata te na beskrajnoj količini vremenu i truda uloženog u poticanje studenata na bavljenje znanstvenim radom.

Posebno zahvaljujem obitelji, roditeljima Siniši i Snježani te sestri Marceli na svoj podršci tijekom studiranja.

Hvala i svim prijateljima i kolegama koji su svojim prisustvom beskrajno uljepšali i olakšali studij.

7. Literatura

- Abbas M, Moussa M, A. H. (2021) 'Type I Hypersensitivity Reaction', in *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560561/.
- Aberer, W. *et al.* (2003) 'Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations', *Allergy*, 58(9), pp. 854–863. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00279.x.
- Bajwa SF, M. R. (2021) 'Type II Hypersensitivity Reaction', in *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563264/.
- Brockow, K. *et al.* (2015) 'Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions', *Allergo Journal*, 24(3), pp. 44–57. doi: 10.1007/s40629-015-0052-6.
- Ciaccio, C. E. (2011) 'Angioedema: an overview and update.', *Missouri medicine*, 108(5), pp. 354–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22073494>.
- Coombs, R. R. A. and Gell, P. G. H. (1963) 'The classification of allergic reactions underlying disease', *Clinical aspects of immunology*, pp. 317–337.
- Dean, L. (2018) 'Abacavir Therapy and HLA-B*57:01 Genotype', in *Medical Genetics Summaries [Internet]*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315783/>.
- Edwards, I. R. and Aronson, J. K. (2000) 'Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management', *The Lancet*, 356(9237), pp. 1255–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9.
- Formica, D. *et al.* (2018) *The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies, Expert Opinion on Drug Safety*. Taylor & Francis. doi: 10.1080/14740338.2018.1491547.
- HALMED (2022) *Farmakovigilancija*. Available at: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija>.
- Hernandez-Salazar, A. *et al.* (2006) 'Epidemiology of Adverse Cutaneous Drug Reactions. A Prospective Study in Hospitalized Patients', *Archives of Medical Research*, 37(7), pp. 899–902. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.03.010.
- Howard, R. L. *et al.* (2007) 'Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(2), pp. 136–147. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02698.x.
- Kränke, B. and Aberer, W. (2009) 'Skin Testing for IgE-Mediated Drug Allergy', *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 29(3), pp. 503–516. doi: 10.1016/j.iac.2009.04.003.
- Kumar, R., Das, A. and Das, S. (2018) 'Management of Stevens-Johnson Syndrome-Toxic Epidermal Necrolysis: Looking Beyond Guidelines!', *Indian J Dermatol*. doi: 10.4103/ijid.IJD_583_17.

Liew, W. K., Williamson, E. and Tang, M. L. K. (2009) 'Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 123(2), pp. 434–442. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.049.

Marwa K and Kondamudi NP (2022) 'Type IV Hypersensitivity Reaction', in *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562228/.

Mayorga, C. *et al.* (2016) *In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper*, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. doi: 10.1111/all.12886.

Muthupalaniappen, L. (2021) 'Prick, patch or blood test? A simple guide to allergy testing', *Malaysian Family Physician*, 16(2), pp. 19–26. doi: 10.51866/rv1141.

National Clinical Guideline Centre (UK) (2014) 'Measuring serum specific immunoglobulin E (IgE)', in *Drug Allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), pp. 69–80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274150/>.

Pichler, W. J. (2008) 'The p-i Concept: Pharmacological Interaction of Drugs With Immune Receptors', *World Allergy Organization Journal*, 1(6), pp. 96–102. doi: 10.1097/wox.0b013e3181778282.

Pichler, W. J. (2019) 'Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity', *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 74(8), pp. 1457–1471. doi: 10.1111/all.13765.

Poziomkowska-Gęsicka, I. and Kurek, M. (2020) 'Clinical manifestations and causes of anaphylaxis. Analysis of 382 cases from the anaphylaxis registry in west Pomerania Province in Poland', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(8). doi: 10.3390/ijerph17082787.

Riedl, M. A. and Casillas, A. M. (2003) 'Adverse Drug Reactions: Types and Treatment Options', *American Family Physician*, 68(9), pp. 1781–1790.

Salvo, F. *et al.* (2008) 'Allergic reactions to oral drugs: A case/non-case study from an Italian spontaneous reporting database (GIF)', *Pharmacological Research*, 58(3–4), pp. 202–207. doi: 10.1016/j.phrs.2008.07.003.

Spinčić, A., Kaštelan, M. and Peternel, S. (2016) 'DRESS/DIHS: a severe multisystem adverse drug reaction', *Medicina Fluminensis*, 52(1).

Thong, B. Y. H. and Tan, T. C. (2011) 'Epidemiology and risk factors for drug allergy', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(5), pp. 684–700. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x.

Usman N and Annamaraju, P. (2021) 'Type III Hypersensitivity Reaction', in *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559122/.

Whitaker, P. *et al.* (2011) 'Mass Spectrometric Characterization of Circulating and Functional

Antigens Derived from Piperacillin in Patients with Cystic Fibrosis', *The Journal of Immunology*, 187(1), pp. 200–211. doi: 10.4049/jimmunol.1100647.

WHO, MSH and USAID (2007) 'Session 4. Assessing and Managing Medicine Safety', *Drugs and Therapeutics Committee Training Course- Participants' Guide*, pp. 1–24. Available at: http://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/04-PG_Dug-Safety_final-08.pdf?ua=1.

Zhang, B. *et al.* (2017) 'Drug-induced pseudoallergy: A review of the causes and mechanisms', *Pharmacology*, 101(1–2), pp. 104–110. doi: 10.1159/000479878.

8. Životopis

Robert Marčec

OBRAZOVANJE

2016.-2022. Studij medicine, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2012.-2016. Srednjoškolsko obrazovanje, dvojezični program na njemačkom i hrvatskom jeziku, 4. Gimnazija, Zagreb

2022. Tečaj neposrednih mjera održavanja života (ILS)

2020. Ljetna škola Kliničke prehrane i dijetoterapije EXPAND

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI TIJEKOM STUDIJA

Medicinar – službeni glasnik studentica i studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

2019./20. glavni i odgovorni urednik časopisa

2018./19. urednik rubrike Tehnologija

2017./18. član redakcije časopisa

Sekcija za promociju pravilne prehrane i zdravlja

2018./21. član vijeća sekcije

2017./18. aktivan član sekcije

Sudjelovanje u organizaciji više studentskih kongresa i simpozija:

Croatian Student Summit (CROSS)

CROSS17 Sensing the world: Otorhinolaryngology & Ophthalmology

član znanstveno-programskog odbora i Editor-In-Chief BoA

CROSS16 Neuroscience član znanstveno-programskog odbora i

Editor-In-Chief knjige sažetaka

CROSS15 Transplantation medicine član znanstveno-programskog

odbora Editor-In-Chief knjige sažetaka

1. Hrvatski studentski simpozij o bioetici – član znanstveno-

programskog odbora i glavni urednik knjige sažetaka

Studentski demonstrator na katedri za Medicinska kemija, biokemija i klinička kemija od 2017. do 2020.

Član Povjerenstva za nastavne tekstove Medicinskog fakulteta od 2019. do 2022.

NAGRADE TIJEKOM STUDIJA

2018./19. Rektorova nagrada u kategoriji (f) Nagrada za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici - CROSS 15 – Croatian Student Summit 15 Transplantation Medicine

2018./19. Rektorova nagrada u kategoriji (f) Nagrada za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici - Projekt Studentski dani zdravlja - Zdravlje u centru

POPIS OBJAVLJENIH RADOVA

Ukupan broj citata prema Google Scholar = 84 ; h indeks = 4

1. Marcec R, Majta M, Likic R. Will vaccination refusal prolong the war on SARS-CoV-2? *Postgrad Med J.* 2021;97(1145):143-149. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138903
2. Calusic M, Marcec R, Luksa L, et al. Safety and efficacy of fluvoxamine in COVID-19 ICU patients: An open label, prospective cohort trial with matched controls. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(5):2065-2073. doi:10.1111/bcp.15126
3. Marcec R, Likic R. Postvaccination anaphylaxis and mRNA-based SARS-CoV-2 vaccines—Much ado about nothing? *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(9):3632-3633. doi:10.1111/bcp.14763
4. Marcec R, Majta M, Likic R. Brave, new and divided post-COVID-19 world. *Postgrad Med J.* 2022;98(e2):e133-e133. doi:10.1136/postgradmedj-2020-139572
5. Marcec R, Posavec F, Likic R. Vitamin C utilisation in 2020 : have we bought a lemon ? *Postgrad Med J.* 2022;0(0):2020-2021. doi:10.1136/postgradmedj-2022-141978
6. Marčec R, Likić R. Could fluvoxamine keep COVID-19 patients out of hospitals and intensive care units? *Croat Med J.* 2021;62(1):95-100. doi:10.3325/cmj.2021.62.95
7. Marcec R, Likic R. Using Twitter for sentiment analysis towards AstraZeneca/Oxford, Pfizer/BioNTech and Moderna COVID-19 vaccines. *Postgrad Med J.* 2022;98(1161):544-550. doi:10.1136/postgradmedj-2021-140685
8. Marcec R, Likic R. Could fluvoxamine dose de-escalation increase treatment compliance without sacrificing efficacy in COVID-19 patients? *Clin. Pharmacokinet.* (prihvaćeno za objavu)