



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

**Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών**

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ

«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ
ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ»

**Φαρμακευτική Αλλεργία:
Υποκείμενοι Μηχανισμοί και Διαγνωστική Προσπέλαση**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΚΑΝΕΛΛΑ ΚΑΛΑΠΟΘΑΚΟΥ

(ΑΜ: 20160845)

Ιατρός – Δερματολόγος

Επιβλέπων Καθηγητής: **Δημήτριος Ρηγόπουλος**

Τομέας Παθολογίας

Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων

Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Αθήνα, Νοέμβριος 2021



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

**Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών**

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ

«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ
ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ»

**Φαρμακευτική Αλλεργία:
Υποκείμενοι Μηχανισμοί και Διαγνωστική Προσπέλαση**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΚΑΝΕΛΛΑ ΚΑΛΑΠΟΘΑΚΟΥ

(ΑΜ: 20160845)

Ιατρός – Δερματολόγος

Επιβλέπων: **Δημήτριος Ρηγόπουλος**, Καθηγητής ΕΚΠΑ
Τομέας Επιστημών Υγείας
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δημήτριος Ρηγόπουλος, Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας
Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ιορδάνης Μουρούζης, Αν. Καθηγητής Φαρμακολογίας Ιατρικής Σχολής
ΕΚΠΑ

Σταμάτης Γρηγορίου, Επ. Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας
Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Αθήνα, 2021

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι φαρμακευτικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης και της φαρμακευτικής αλλεργίας, αποτελούν συχνό πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Ειδικά στην περίπτωση νοσηλευόμενων ασθενών η φαρμακευτική αλλεργία απαντάται σε ποσοστό 10% έως 20%.

Στο 90% των περιπτώσεων πιθανής ή αποδεδειγμένης φαρμακευτικής αλλεργικής αντίδρασης, οι κλινικές εκδηλώσεις αφορούν κυρίως ή μεμονωμένα στο δέρμα. Η ένταση των σημείων-συμπτωμάτων ποικίλλει από ήπιο δερματικό εξάνθημα τύπου κηλιδοβλατιδώδους ή κνιδωτικού, έως δυνητικά θανατηφόρες συστηματικές φαρμακευτικές αντιδράσεις όπως η αναφυλαξία και το σύνδρομο Stevens-Johnson-Τοξική επιδερμидική νέκρωση. Από την άλλη πλευρά, ο λανθασμένος χαρακτηρισμός μίας φαρμακευτικής αντίδρασης ως αλλεργικής και η εφ'όρου ζωής αποφυγή του ύποπτου αιτιολογικού φαρμάκου, μπορεί επίσης να έχει δυσμενείς συνέπειες τόσο για τον ασθενή όσο και για τη δημόσια υγεία.

Ο ρόλος του δερματολόγου, συνεπώς, αναδύεται ως εξαιρετικά σημαντικός και κυρίαρχος, τόσο κατά την αρχική διαγνωστική προσέγγιση και αντιμετώπιση ασθενών με πιθανή φαρμακευτική αλλεργία αλλά και στην έγκαιρη και ορθή παραπομπή αυτών σε εξειδικευμένα αλλεργιολογικά κέντρα για περαιτέρω διερεύνηση του τυχόν υποκείμενου ανοσολογικού μηχανισμού εφ'όσον είναι δυνατόν να αποδειχθεί.

Η συγγραφή του παρόντος, ευελπιστώ να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο στα χέρια όλων των εμπλεκόμενων επαγγελματιών υγείας (δερματολόγοι, αλλεργιολόγοι, ιατροί άλλων ειδικοτήτων, νοσηλευτές, φαρμακοποιοί κτλ.) με στόχο:

α) Τη βέλτιστη γνώση και κατανόηση αλλεργικών φαρμακευτικών αντιδράσεων με δερματικές εκδηλώσεις (κλινική εικόνα, χρονική εξέλιξη κλινικών σημείων-συμπτωμάτων, συχνότητα κλινικών φαινοτύπων και διαφορική διαγνωστική τους, συχνότερα ενοχοποιούμενες κατηγορίες φαρμάκων, υποκείμενοι ανοσολογικοί μηχανισμοί).

β) Την περαιτέρω διερεύνηση των υποκείμενων μηχανισμών φαρμακευτικής αλλεργίας.

γ) την αναφορά αντικειμενικών μεθόδων διάγνωσης φαρμακευτικής αλλεργίας (ενδείξεις-αντεδείξεις, ειδικότητα-ευαισθησία, αδυναμίες-πλεονεκτήματα).

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όσους συνέβαλαν στη διεξαγωγή και ολοκλήρωση αυτής της ερευνητικής εργασίας.

Κατ'αρχάς, ευχαριστώ θερμά τον διεθνώς διακεκριμένο Καθηγητή, Δερματολογίας-Αφροδισιοσιολογίας και Διευθυντή της Α' Πανεπιστημιακής Δερματολογικής Κλινικής του Ελληνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) κύριο Δημήτριο Ρηγόπουλο. Αποτέλεσε πηγή γνώσης και έμπνευσης και έναν από τους σημαντικότερους διδασκάλους μου τόσο κατά τη διάρκεια της ειδίκευσης μου στη Δερματολογία στο Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων νοσημάτων «Α. Συγγρός» και τη μετέπειτα επαγγελματική μου καριέρα ως Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος αλλά και κατά τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος με τίτλο «Σύγχρονη Διαγνωστική στη Δερματολογία και την Αλλεργιολογία» του οποίου υπήρξε ιδρυτής.

Ευχαριστώ την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας και Πρόεδρο της Ευρωπαϊκής Εταιρίας μελέτης Ισταμίνης, κα Αικατερίνη Τυλιγάδα για τις εύστοχες παρατηρήσεις της και κυρίως για την ευκαιρία να εργαστώ και να εξοικωθώ με το εργαστήριο ανοίγοντας το δρόμο για μία ευρύτερη μελλοντική κλινικοεργαστηριακή συνεργασία για τη μελέτη της φαρμακευτικής αλλεργίας και του ρόλου που διαδραματίζει η ισταμίνη σε αυτή.

Σε αυτό το σημείο, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την ευγενή ερευνήτρια-βιολόγο Μαρία Κακολύρη, για την ανεκτίμητη βοήθεια της να μου προσφέρει πολύωρη εκπαίδευση στο εργαστηριακό πρωτόκολλο προσδιορισμού ισταμίνης πλάσματος που χρησιμοποιήθηκε κατά το πρακτικό μέρος της μελέτης αυτής.

Ανυπολόγιστη ευγνωμοσύνη οφείλω επίσης στον εξαίρετο συνάδελφο κύριο Σωτήριο Ζορμπά, Συνταγματάρχη ιατρό νεφρολόγο-Διευθυντή Μονάδας Τεχνητού Νεφρού 401 ΓΣΝΑ, και βιοστατιστικολόγο, για τη βοήθεια που μου πρόσφερε στην επεξεργασία των στατιστικών δεδομένων της μελέτης αυτής.

Θερμές ευχαριστίες επίσης οφείλω στην αδερφή μου Έλενα Καλαποθάκου, εκπαιδευτικό-εικαστικό τέχνης για τις πολύτιμες συμβουλές της στη δημιουργία

των γραφικών απεικονίσεων της μελέτης αυτής και την αμέριστη συμπαράσταση της.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τόσο τη Διευθύντρια του Δερματολογικού τμήματος κα Ευφροσύνη Τσελέ όσο και τα μέλη του Επιστημονικού Συμβουλίου του ΓΝΝΠ «Άγιος Παντελεήμων»-ΓΝΔΑ «Αγία Βαρβάρα» για τη χορήγηση άδειας διεξαγωγής μελέτης σε εξωτερικούς ασθενείς του Νοσοκομείου.

Ευχαριστώ από καρδιάς τους ασθενείς που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία. Χωρίς τη δική τους συμβολή δεν θα είχε επιτευχθεί η πιλοτική μελέτη του πρακτικού μέρους.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τους γονείς μου Δημήτριο και Αγγελική Καλαποθάκου που με προέτρεψαν να θέτω υψηλούς στόχους και μου συμπαραστάθηκαν σε κάθε στάδιο της επαγγελματικής μου πορείας.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ονομάζομαι Κανέλλα Καλαποθάκου και γεννήθηκα στην Αθήνα το Νοέμβριο του 1976. Κατέχω Πτυχίο Ιατρικής του Πανεπιστημίου Πατρών (2003-2008), από τα οποίο αποφοίτησα με το βαθμό «λίαν καλώς». Τον Μάιο του 2013 έλαβα τον τίτλο της ιατρικής ειδικότητας στη Δερματολογία και Αφροδισιολογία και από τον Αύγουστο του 2014 εργάζομαι ως Δερματολόγος-Επιμελήτρια Β΄ στο ΓΝΝΠ «Άγιος Παντελεήμων»-ΓΝΔΑ «Αγία Βαρβάρα». Είμαι κάτοχος «MSc in Immunology Immunogenetics» του Πανεπιστημίου του Manchester (UK) (2014).

Στα πλαίσια συνεχιζόμενης εκπαίδευσης, κατέχω πιστοποιητικό επιτυχούς παρακολούθησης μεταπτυχιακών προγραμμάτων με θέμα: «Introduction to Dermoscopy» του Πανεπιστημίου του Cardiff (UK) διάρκειας 3 μηνών (2011), και «Courses in Clinical Trials» του τμήματος Ιατρικής του ΕΚΠΑ σε συνεργασία με το Πανεπιστήμιο του Cambridge (UK) (Μάρτιος έως Ιούλιος 2012). Τον Οκτώβριο του 2012 μου απονεμηθηκε ο τίτλος του «Good Clinical Practice and Regulatory Requirements for Clinical Trials» από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Cambridge, ενώ αργότερα συμμετείχα στο ESDR/EADV Summer Workshop on Clinical Research and Epidemiology (Ιούλιος 2012, Rotterdam), Πρόσφατα, επίσης ολοκλήρωσα επιτυχώς επιμορφωτικό σεμινάριο με θέμα «Επιστημονική Συγγραφή στις Επιστήμες

Υγείας» που διοργανώθηκε από το Κέντρο Επιμόρφωσης και Διά Βίου Μάθησης του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Διάρκεια 3 μήνες / 150 ώρες μέσω εξ αποστάσεως εκπαίδευσης (2019-2020). Έχω παρακολουθήσει επίσης πλήθος ελληνικών και διεθνών ιατρικών συνεδρίων και επιμορφωτικών σεμιναρίων.

Έχω δημοσιεύσει άρθρα σε ελληνικά (2) και διεθνή ιατρικά περιοδικά (5) ως πρώτη (6) ή δεύτερη συγγραφέας (1) και πλήθος ελεύθερων ανακοινώσεων σε ελληνικά (18) και διεθνή συνέδρια (3) ως πρώτη συγγραφέας. Επίσης, έχω λάβει μέρος ως ομιλήτρια στο ετήσιο εκπαιδευτικό πρόγραμμα ειδικευόμενων ιατρών Δερματολογίας Περιφέρειας Αττικής (2017-2019), στο Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας (2015-2021), στην Εαρινή Ημερίδα της ΕΔΑΕ (2017, 2019, 2021), σε εκπαιδευτικά συνέδρια και σεμινάρια και σε δορυφορικά συμπόσια πανελλήνιας εμβέλειας και επιστημονικά συμβούλια επιχορηγούμενα από φαρμακευτικές εταιρίες (20). Από τον Ιανουάριο του 2020 συμμετέχω στην προοπτική μελέτη RESOLVE “Real world data on efficacy of broadalumab in patients with moderate to severe psoriasis” ως βασική ερευνήτρια.

Κατά τη διάρκεια της ειδίκευσης μου στη Δερματολογία στο Νοσοκομείο Δερματολογικών και Αφροδισίων Νοσημάτων «Ανδρέας Συγγρός» (2009-2013), έλαβα, κατόπιν γραπτών εξετάσεων, υποτροφία για να εκπροσωπήσω τη χώρα μας στο Euroderm Excellence (2011, Ρώμη).

Ως Δερματολόγος-Επιμελήτρια Β'ΕΣΥ συμμετέχω στο πρόγραμμα εξωτερικών ιατρείων στα οποία εκπαιδεύονται καθημερινά ειδικευόμενοι Δερματολογίας και Γενικής Ιατρικής. Έχω λάβει ευχαριστήριες επιστολές από τη Διοίκηση του Νοσοκομείου για συμμετοχή μου σε ενημερωτικού περιεχομένου ομιλίες προς το κοινό, από την Ελληνική Δερματολογική και Αφροδισιολογική Εταιρία (ΕΔΑΕ) για την εθελοντική ετήσια συμμετοχή μου στην εβδομάδα πρόληψης μελανώματος και από ασθενείς που εξετάστηκαν στο Δερματολογικό Ιατρείο.

Από τον Μάρτιο του 2021 έχω εκλεγεί μέλος του Επιστημονικού Συμβουλίου του ΓΝΝΠ «Άγιος Παντελεήμων»-ΓΝΔΑ «Αγία Βαρβάρα»

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ / ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

Αγγλικοί όροι

AAAAI: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

Ab: Antibody

ACAAI: American College of Allergy, Asthma & Immunology

ACD: Allergic Contact Dermatitis

ADR: Adverse Drug Reaction

AE: Adverse Event

AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis

BCDSP: Boston Collaborative Surveillance Drug Programme

CMV: Cytomegalovirus

CTL: Cytotoxic T cells

DA: Drug Allergy

DAE: Drug Adverse Event

DIHS: Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome

DHR: Drug Hypersensitivity Reaction

DPT: Drug Provocation Test

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systematic Symptoms

EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology

EBV: Epstein-Barr Virus

ENDA: EAACI Network on Drug Allergy

EM: Erythema Multiforme

EMM: Erythema Multiforme Major

FDE: Fixed Drug Eruption

GBFDE: Generalized Bullous Fixed Drug Eruption

GM-CSF: Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor

G6PD: Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency

HBV: Hepatitis B Virus

HCV: Hepatitis C Virus

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HLA: Human Leukocyte Antigen

HSV: Herpes Simplex Virus

ICAALL: International Collaboration in Allergy, Asthma, and Immunology

ICI: Immune Checkpoint Inhibitors
ICON: International CONsensus on Drug Allergy
IDT: Intra-Dermal Test
IFN γ : Interferon gamma
IgE: Immunoglobulin E
IL: Interleukin
LTT: Lymphocyte Transformation Test
MPE: Maculo-Papular Eruption
NPV: Negative Predictive Value
NSAIDs: Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs
PPV: Positive Predictive Value
PT: Patch Test
SDRIFE: Symmetrical Drug-Related Interdriginous and Flexular Exanthem
SE: Side Effects
SJS: Stevens-Johnson Syndrome
SCAR: Severe Cutaneous Adverse Reaction
SPT: Skin Prick Test
TEN: Toxic Epidermal Necrolysis
TCR: T Cell Receptor
Th1/2: T helper 1/2
TMP-SMX: Trimethoprim-Sulfamethoxazole
TNF α : Tumor Necrosis alpha
Treg: T Regulatory Cells
U.S.A.: United States of America
VDW: Van Der Waals
WAO: World Allergy Organization
WHO: World Health Organization
Ελληνικοί όροι
Η.Π.Α: Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
ΣΕΛ: Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Πίνακας περιεχομένων

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
A.1. Τι είναι αλλεργία;	14
A.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων: ορισμοί	15
A.3.1. Φαρμακευτικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (DHRs)	23
A.3.2. Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) φαρμάκων	25
A.3.3. Αναφυλαξία	26
A.3.4. Φαρμακευτική αλλεργία στα παιδιά	27
A.3.5. Περιορισμοί στη διάγνωση και επιδημιολογική επιτήρηση της φαρμακευτικής αλλεργίας	28
A.4. Παράγοντες κινδύνου φαρμακευτικής αλλεργίας	29
A.5. Ταξινόμηση Φαρμακευτικών Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας (DHR).....	32
A.5.1 Ταξινόμηση βάση του χρόνου έναρξης των συμπτωμάτων από την έναρξη χορήγησης φαρμάκου.....	32
A.5.2 Ανάλογα με τον υποκείμενο ανοσολογικό μηχανισμό	33
A.5.3 Ταξινόμηση βάση του τρόπου αλληλεπίδρασης του φαρμάκου με το ανοσοποιητικό σύστημα.....	36
A.5.4 Ταξινόμηση σε φαινότυπους, ενδότυπους και βιοδείκτες	37
A.6. Μηχανισμοί Φαρμακευτικής Αλλεργίας	38
A.6.1. Ανοσολογικοί μηχανισμοί κατά τη φάση ευαισθητοποίησης (sensitization phase) της φαρμακευτικής αλλεργίας.....	38
A.6.2. Ανοσολογικοί μηχανισμοί κατά τη φάση έκλυσης (effector phase) της φαρμακευτικής αλλεργίας	42
A.6.3. Αλληλεπίδραση φαρμάκου με το ανοσοποιητικό σύστημα	49
A.6.4. Μη ανοσολογικές DHRs	60
A.7. Φαρμακευτικά εξανθήματα	63
A.7.1. Κλινικοί φαινότυποι DHR	67
Κνίδωση, αγγειοοίδημα και αναφυλαξία: οι εκδηλώσεις των τύπου I DHR αλλά και πολλών ψευδοαλλεργικών αντιδράσεων οφείλονται πρωτίστως στους αγγειοδραστικούς μεσολαβητές που απελευθερώνονται από τα μαστοκύτταρα/βασεόφιλα κύτταρα. Οι πιο συχνές είναι: κνιδωτικό εξάνθημα, κνησμός, ερυθρίαση (flushing), αγγειοοίδημα. Επίσης σε περιπτώσεις αναφυλαξίας μπορεί επιπλέον να εμφανιστεί βρογχόσπασμος, αναπνευστικός συριγμός (wheezing), υπόταση/ υπογκαιμικό σοκ λόγω έντονης και εκτεταμένης αγγειοδιαστολής (Demoly et al., 2014). Συνήθως εκδηλώνονται εντός 1 ώρας από τη χορήγηση του φαρμάκου ανάλογα με την οδό χορήγησης (Πίνακας 16). Μεμονωμένη επιβραδυνόμενη κνίδωση μετά από πολλές ημέρες συνεχούς θεραπείας είναι σπάνια.....	67
Πίνακας 14: Οδός χορήγησης φαρμάκου και χρόνος που απαιτείται για την έκλυση αλλεργικών DHRs. Abb>IV:intravenous/ενδοφλέβια, P.O:Per Os/Orally/από το στόμα.	67
A.7.2. Ειδικά κλινικά μοντέλα αντίδρασης σε χημειοθεραπευτικά και βιολογικούς παράγοντες.....	85
A.8. Αρχική διαγνωστική προσέγγιση DHRs	86
A.9. ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ (Δερματικές δοκιμασίες και Φαρμακευτικές προκλήσεις).....	95
A.9.1. Δερματικές δοκιμασίες.....	95
A.9.2. Φαρμακευτικές Δοκιμασίες πρόκλησης	102
A.10. ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	108

(In Vitro δοκιμασίες).....	108
A.10.1. In vitro δοκιμασίες οξείας φάσης DHRs.....	108
A.10.2. In vitro Δοκιμασίες για ανευρεση αιτιολογικού φαρμάκου σε DHRs διαμεσολαβούμενες από τα T λεμφοκύτταρα.....	117
A.11. In vitro δοκιμασίες για την εκτίμηση T μεσολαβούμενης DHR.....	117
A.11.1. Επιδερμικές Δοκιμασίες (Patch testing, PT).....	117
A.11.2. Ενδοδερμικές δοκιμασίες (IDT) με καθυστερημένη ανάγνωση.....	117
A.11.3. HLA τυποποίηση για προληπτική ανίχνευση υπερευασθησίας.....	118
A.11.4. Δοκιμασία μετασχηματισμού λεμφοκυττάρων (Lymphocyte Transformation Test, LTT).....	119
A.11.5. ELISpot	120
A.11.6. Κυτταρικοί δείκτες και απελευθέρωση κυτταροκινών	121
A.11.7. Συνδυασμός διαγνωστικών δοκιμασιών για αύξηση της ευαισθησίας	121
A.11.8. Βιοψία δέρματος.....	122
A.11.9. Περιφερικό αίμα	123
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	123
B.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	123
B.2. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑ	124
B.3. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΔΟΧΗΣ – ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	124
B.4. ΜΕΘΟΔΟΙ	125
B.5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	128
B.6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	136
Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	141
Δ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	159

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας περιγραφικής ανασκόπησης ήταν: Α. η καταννόηση των μηχανισμών φαρμακευτικής αλλεργίας, με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στις δερματικές εκδηλώσεις, και της βέλτιστης διαγνωστικής προσπέλασης τους. Β. προσδιορισμός επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα ασθενών με συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε φάρμακα.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της βιβλιογραφίας (pubmed και scopus), από τον Ιανουάριο του 2000 έως το Δεκέμβριο του 2020, στα ελληνικά και αγγλικά, με τις εξής λέξεις-κλειδιά: «φαρμακευτική αλλεργία», «φαρμακευτική αντίδραση υπερευαισθησίας», «μηχανισμοί», «κλινική εικόνα», «φαρμακευτικό εξάνθημα», «SCAR», «αναφυλαξία», «κνίδωση», «σύνδρομο τοξικής επιδερμидικής νέκρωσης», «σύνδρομο SJS», «DRESS», «σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα», «κηλιδοβλατιδώδες φαρμακευτικό εξάνθημα», «διάγνωση», «in vivo/in vitro μέθοδοι», «ισταμίνη».

Αποτελέσματα: Χρησιμοποιήθηκαν 250 άρθρα, κυρίως μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις, κατευθυντήριες οδηγίες, μελέτες κοορτής, πρωτότυπες κλινικές και ερευνητικές μελέτες και σειρές περιστατικών. Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν κλινικές ή προκλινικές, σε ανθρώπους ή σε ζώα.

Συμπεράσματα: Υπάρχει ανάγκη κοινής ονοματολογίας, καθολικής εφαρμογής ενός κοινού συστήματος ταξινόμησης των φαρμακευτικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, βαθύτερη γνώση της κλινικής τους πορείας και καλύτερος σχεδιασμός προοπτικών επιδημιολογικών και πειραματικών μελετών για τη καλύτερη καταννόηση των μηχανισμών πρόκλησης και τη βέλτιστη διάγνωση της φαρμακευτικής αλλεργίας. Ως προς το πειραματικό μέρος, βρέθηκε ότι οι τιμές ισταμίνης είναι υψηλές σε ασθενείς με αλλεργικά συμπτώματα που ομοιάζουν με υπερευαισθησία τύπου I.

ABSTRACT

The purpose of this narrative review was: A. Understanding of the mechanisms of drug-induced skin allergy, with interest in skin manifestations, and their optimal diagnostic approach. B. Determination of histamine levels in plasma of patients with symptoms of drug hypersensitivity reactions.

Methods: A review of the literature (pubmed and scopus) was carried out, from January 2000 to January 2020, in Greek and English, with the following keywords: «drug allergy», «hypersensitivity drug reaction», «mechanisms», «clinical phenotype», «SCAR», «anaphylaxis», «urticaria», «toxic epidermal necrosis syndrome», «SJS syndrome», «DRESS», «MPE», «diagnosis», «in vivo / in vitro methods», «histamine».

Results: 250 articles were examined, mainly meta-analyses, systematic reviews, guidelines, cohort studies, original clinical and research studies and case series. Preclinical and clinical studies in humans and animal models were included.

Conclusions: There is a need for a common nomenclature, universal application of a common classification system of hypersensitivity drug reactions, deeper knowledge of their clinical course and better planning of prospective epidemiological and experimental studies in order to better understand the causative mechanisms and optimal diagnosis of drug allergy. In the experimental part, it was found that histamine values were high in patients with allergic symptoms resembling type I hypersensitivity reactions.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.1. Τι είναι αλλεργία;

Αλλεργία είναι σύνθετη λέξη που προέρχεται ετυμολογικά από «άλλον» και «έργον». Ο όρος πρωτοχρησιμοποιήθηκε το 1906 από τον Αυστριακό παιδίατρο Clemens von Pirquet (1874-1929) (Εικόνα 1) για να περιγράψει την ασυνήθιστη τάση ορισμένων ατόμων να εκδηλώνουν «διαφορετικές» αντιδράσεις ή «αντιδράσεις υπερευαισθησίας» όταν εκτίθενται σε ορισμένες ουσίες (Huber, 2006).



Εικόνα 1: **Clemens von Pirquet (1874-1929)**-Αυστριακός παιδίατρος που εισήγαγε για πρώτη φορά τον όρο «αλλεργία». Η φωτογραφία ανακτήθηκε από: (Clemens, baron von Pirquet | Austrian physician | Britannica.com, 2019).

Στη μονογραφία με τίτλο *Ορονοσία*, η οποία δημοσιεύτηκε το 1905, οι Pirquet και Schick αναφέρουν ότι κατά την επαναχορήγηση ετερόλογων ορών, ορισμένα άτομα αντί ανοσίας εμφάνιζαν ορονοσία (Shulman, 2017). Το ανοσιακό δηλαδή σύστημα αντί να προφυλάσσει τον οργανισμό από δυνητικά βλαπτικούς παράγοντες (ανοσία), εμφάνιζε «άλλο έργο» (αλλ-εργία) δηλαδή «α-φύλαξη» (αναφυλαξία).

Σήμερα θεωρούμε ότι η αλλεργία είναι αποτέλεσμα της υπεραντίδρασης (υπερευαισθησίας) του ανοσιακού συστήματος σε ουσίες του περιβάλλοντος που δεν είναι συνήθως επικίνδυνες για τον οργανισμό π.χ. γύρεις δένδρων, τροφικές πρωτεΐνες (γάλα αγελάδας, ξηροί καρποί) (Tanno *et al.*, 2016; Pomés *et al.*, 2018). Οι ουσίες αυτές, που ονομάζονται αλλεργιογόνα, είναι ανεκτές από

μη αλλεργικά άτομα λόγω ανάπτυξης μηχανισμών ανοσολογικής ανοχής (Calzada *et al.*, 2018). Η ανοσολογική ανοχή είναι μία πολύπλοκη, φυσιολογική διαδικασία η οποία διενεργείται κεντρικά στο θύμο αδένα και στα περιφερικά λεμφοποιητικά όργανα (Wang *et al.*, 2016). Στο αλλεργικό άτομο λόγω διαταραχής της ανοσολογικής ανοχής και υπεραντιδραστικότητας απέναντι σε «μη εαυτές» πρωτεΐνες», προκαλείται βλάβη σε κάποιους ιστούς ή όργανα και αλλεργικά συμπτώματα (Calzada *et al.*, 2018). Αλλεργία μπορεί να αναπτυχθεί και έναντι φαρμάκων που χορηγούνται σε συνήθεις δόσεις σε προδιατεθειμένα άτομα. Σε αυτή την περίπτωση μιλάμε για φαρμακευτική αλλεργία.

A.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων: ορισμοί

Ως ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου (Adverse Drug Reaction, ADR), ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO) κάθε απόκριση σε φάρμακο που είναι ακούσια, επιβλαβής και μη επιθυμητή και εμφανίζεται σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για πρόληψη, διάγνωση ή θεραπεία (World Health Organization, 1972; Bousquet *et al.*, 2009).

Μία πρώτη προσέγγιση των ασθενών με ADR είναι η παραδοσιακή ταξινόμηση, με βάση το μηχανισμό δράσης, σε **τύπου Α** και **Β** (Rawlins and Thomson: Davies, 1991; Pirmohamed *et al.*, 1998) (Εικόνα 2).

Οι ADR τύπου Α (Augmented) είναι αναμενόμενες, προβλέψιμες (λόγω γνωστού μηχανισμού), δόσοεξαρτώμενες (π.χ. ηπατική βλάβη από ακετιμινοφαίνη) και καθολικές (εμφανίζονται σε όλους τους ασθενείς) (Schatz and Weber, 2015). Εξαρτώνται από την φαρμακοκινητική του υπαίτιου φαρμάκου, τυχόν συννοσηρότητες του ασθενούς και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. Ενώ σχετίζονται με τη φαρμακολογική δράση του φαρμάκου λόγω σύνδεσης σε φαρμακολογικούς (μη ανοσολογικούς) υποδοχείς:

α. «εντός στόχου», προκαλώντας επαύξηση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων ή αλλιώς τοξικότητα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η υπνηλία από χορήγηση πρώτης γενιάς αντισταμινικών και η εμφάνιση υπογλυκαιμίας από χορήγηση ινσουλίνης ή ορθοστατικής υπότασης μετά από χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων (Schatz and Weber, 2015; Iasella, Johnson and Dunn, 2017).

β. «εκτός στόχου», προκαλώντας παράλληλες της κύριας δράσης ανεπιθύμητες ενέργειες σε προδιατεθειμένα άτομα. Παραδείγματα αποτελούν η αύξηση στο αίμα των επιπέδων διγοξίνης/θεοφυλλίνης σε συγχορήγηση ερυθρομυκίνης ή

ναυτία/κεφαλαλγία από μεθυλξανθίνες. Ανάλογες περιπτώσεις ADR από εκτός στόχου φαρμακολογική δράση είναι η εμφάνιση ανδρογενετικής τριχόπτωσης με τη χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων ή η πρόκληση γαστρεντερικών συμπτωμάτων κατά τη χορήγηση NSAID (Schatz and Weber, 2015; (Iasella, Johnson and Dunn, 2017).

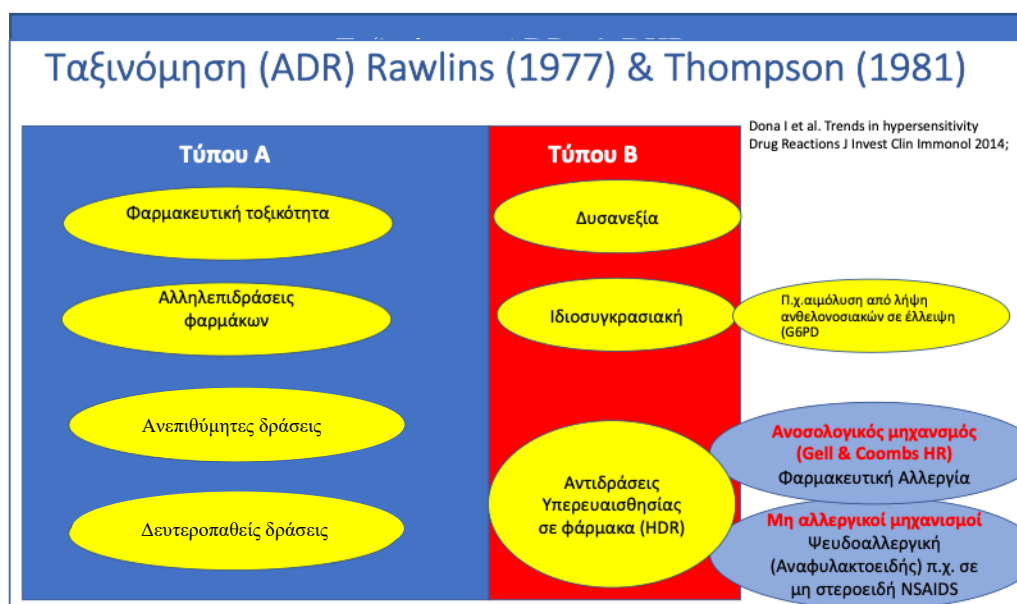
Ταξινόμηση (ADR) Rawlins (1977) & Thompson (1981)

Τύπου A: 80% ▪ Λόγω γνωστών φαρμακολογικών δράσεων ▪ Προβλέψιμες ▪ Δοσοεξαρτώμενες ▫ & σε υγιείς ○ Π.χ. υπνηλία από χορήγηση αντιισταμινικών α' γενίας Εξαρτώνται από: ➢ Φαρμακοκινητική ➢ Συννοσηρότητες ➢ Αλ/ση φαρμάκων	Τύπου B: 15-20% ▫ Μη αναμενόμενες ▫ Μη δοσοεξαρτώμενες ▫ Σε προδιατεθειμένους ασθενείς (ιδιοσυγκρασιακές) ▫ Δεν οφείλονται σε φαρμακολογική δράση φαρμάκου
---	---

Εικόνα 2: Ταξινόμηση Adverse Drug Reactions (ADRs) σε τύπου A και τύπου B και τα χαρακτηριστικά τους. Abbreviations > ADR: Advrse Drug Reaction.

Αντίθετα, οι τύπου B είναι παράδοξες (Bizarre), απρόβλεπτες και συχνά μη δοσοεξαρτώμενες (Rawlins and Thomson in: Davies, 1991). Αφορούν περίπου στο 15%-20% των ADRs (Thong and Tan, 2011). Εμφανίζονται συνήθως σε άτομα με γενετική προδιάθεση και συχνά καλούνται «ιδιοσυγκρασιακές» αντιδράσεις (Iasella, Johnson and Dunn, 2017). Ο μηχανισμός πρόκλησης των ADR τύπου B είναι ασαφής, φαίνεται όμως ότι συμμετέχουν μεταβολικοί και δομικοί παράγοντες (π.χ. οι αντιδράσεις στα σκιαγραφικά μέσα) ή οφείλονται σε δυσανεξία (Brockow, 2012; Blanca-Lopez *et al.*, 2018). Ειδικότερα, ένα ποσοστό από τις τύπου B αντιδράσεις οφείλονται σε συγγενείς ή επίκτητες ενζυμικές ανεπάρκειες/ελλείψεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η εμφάνιση αιμόλυσης μετά από χορήγηση ανθελονοσιακών, ασπιρίνης ή αντιβιοτικών σε άτομα με έλλειψη αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, G6PD) (Mohammad *et al.*, 2018), (Luzzatto and Seneca, 2014). Οι ιδιοσυγκρασιακές αυτές αντιδράσεις δεν σχετίζονται με γνωστές τοξικές δράσεις των φαρμάκων. Αντιθέτως, στη

φαρμακευτική δυσανεξία (π.χ. εμβοές από λήψη ασπιρίνης), ευπαθή άτομα βιώνουν τη φαρμακολογικά αναμενόμενη τοξικότητα ενός ή περισσότερων φαρμάκων, αλλά σε χαμηλές ή ακόμα και υποθεραπευτικές δόσεις. Συνήθως οφείλεται σε τροποποιημένο μεταβολισμό του φαρμάκου. Η συντριπτική πλειοψηφία, όμως, των τύπου B ADRs αφορά σε φαρμακευτικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (Drug Hypersensitivity Reactions, DHR). Η φαρμακευτική αλλεργία είναι μία ειδική έναντι του φαρμάκου ανοσολογική DHR (Demoly, 2014). Οι υποκατηγορίες των τύπου A και B ADRs, συμπεριλαμβανομένων και των DHRs (ανοσολογικών και μη) φαίνονται σχηματικά στην **Εικόνα 3** (I. Doña *et al.*, 2014).



Εικόνα 3: Τροποποιημένη ταξινόμηση ADRs κατά Rowlings & Thomson. Οι τύπου A και B ADRs ταξινομούνται περαιτέρω όπως φαίνεται στο σχήμα. Η φαρμακευτική αλλεργία αποτελεί μία ADR τύπου B, η οποία οφείλεται σε ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη υπερευαισθησία σε φάρμακο. Τα στοιχεία της φωτογραφίας βασίστηκαν σε: (I. Doña *et al.*, 2014). Abbreviations > ADR: Adverse Drug Reaction.

Αν και η ταξινόμηση των ADR σε τύπου A και τύπου B, χρησιμοποιείται ευρέως, ωστόσο δεν φαίνεται να συμπεριλαμβάνει άλλα χαρακτηριστικά των φαρμακευτικών αντιδράσεων όπως την χρονιότητα των ADR που σχετίζονται με συσσωρευτική έκθεση στο φάρμακο π.χ. πρόκληση οστεοπόρωσης από τη μακροχρόνια χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών. Ως εκ τούτου, η ταξινόμηση των ADR σε τύπου A και B, έχει επεκταθεί και σε άλλες κατηγορίες ADR (A-F) που δεν χρησιμοποιούνται συχνά και αναφέρονται επιγραμματικά στον **Πίνακα 1** καθώς δεν σχετίζονται άμεσα με την παρούσα εργασία: A

(Augmented: επαυξημένες, δοσοεξαρτώμενες), B (Bizarre: παράδοξες, μη δοσοεξαρτώμενες), C (Chronic): χρόνιες, δοσοεξαρτώμενες και χρονοεξαρτώμενες π.χ. εξάρτηση από βενζοδιαζεπίνες, D (Delayed: επιβραδυνόμενες) σχετίζονται με καρκινογενή και τερατογενή δράση φαρμάκων, E (End of use: απόσυρση), F (Failure: αποτυχία θεραπείας). Ωστόσο, η ταξινόμηση των ADR σε A-F δεν συμπεριλαμβάνει αντιδράσεις αναπήδησης όπως η επανεμφάνιση υπέρτασης μετά τη διακοπή κεντρικώς δρώντων αντιυπερτασικών φαρμάκων .

Πρόσφατα, οι DHRs σε χορήγηση αναστολέων σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (**immune checkpoint inhibitors, ICI**), οι οποίοι χρησιμοποιούνται ευρέως ως ανοσοθεραπεία όγκων, ταξινομήθηκαν ως χωριστή κατηγορία. Οφείλονται δε σε απώλεια φυσιολογικών μηχανισμών ανοσοανοχής και εκδήλωση αυτοάνοσων νοσημάτων από διάφορα συστήματα (Cousin and Italiano, 2016).

Οι ADRs αναφέρονται συχνά και ως «παρενέργειες» ή «ανεπιθύμητες δράσεις» (Side Effects, SEs) φαρμάκου. Ο όρος «side effect» μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να χρησιμοποιηθεί και για να περιγράψει μία (επιθυμητή) θεραπευτική δράση του φαρμάκου η οποία είναι δευτερεύουσα της κύριας φαρμακολογικής δράσης, αλλά η χρήση αυτή του όρου δεν συστήνεται πλέον (*Glossary of Terms* | FDA, 2020). Από το 2012, στις ADRs συμπεριλαμβάνονται και οι φαρμακευτικές αντιδράσεις λόγω λανθασμένης χορήγησης, τοξικής δόσης ή λόγω ελλιπούς συμμόρφωσης του ασθενούς σε εγκεκριμένη ή μη εγκεκριμένη θεραπεία, εντός ή εκτός θεραπευτικής ένδειξης (Coleman and Pontefract, 2016) (Solensky et al., 2010).

Σε αντίθεση με τις ADRs, ένα ανεπιθύμητο συμβάν (adverse event, AE) μπορεί να προκαλείται από φάρμακο (drug adverse event, DAE), από την ίδια τη νόσο για την οποία λαμβάνεται η φαρμακευτική αγωγή, από νεοεμφανιζόμενη νόσο, συννοσηρότητα ή ακόμη και από άλλο φάρμακο (*Glossary of Terms* | FDA, 2020).

Με τον όρο «φαρμακευτική υπερευαισθησία» εννοείται εν μέρει κάθε ADR κατά την οποία προκαλείται έκλυση αντικειμενικών σημείων-συμπτωμάτων που επαναλαμβάνονται μετά από κάθε έκθεση στο ίδιο φάρμακο, σε συνήθεις δόσεις οι οποίες είναι ανεκτές από φυσιολογικά άτομα (Brockow et al., 2015). Ενώ, ως

φαρμακευτική αλλεργία ορίζεται κάθε ανοσολογικά μεσολαβούμενη απόκριση σε ένα φαρμακευτικό παράγοντα ή έκδοχο σε προηγουμένως ευαισθητοποιημένο άτομο (Solensky *et al.*, 2010).

Ωστόσο, ο όρος «φαρμακευτική αλλεργία» (Drug Allergy, DA) έχει προκαλέσει μεγάλη σύγχυση καθώς γενικά ο όρος «αλλεργία» έχει συσχετιστεί με νοσήματα διαμεσολαβούμενα από την ανοσοσφαιρίνη E (Immunoglobulin E, IgE) (Johansson *et al.*, 2001). Εν τούτοις, είναι πλέον σαφές ότι στην παθογένεια πολλών φαρμακευτικών αντιδράσεων όπως στο σύνδρομο Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome, SJS) ή την οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (Acute Generalised Eruptive Pustulosis, AGEP), εμπλέκονται μη IgE ανοσολογικοί μηχανισμοί (Feldmeyer, Heidemeyer and Yawalkar, 2016; Lerch *et al.*, 2018). Προτείνεται λοιπόν ο όρος φαρμακευτική αντίδραση υπερευαισθησίας (Drug Hypersensitivity Reaction, DHR) ως πιο δόκιμος αντί του όρου DA. Άλλοι ερευνητές προτείνουν τον όρο DHR σε πιθανές ανοσολογικά διαμεσολαβούμενες αντιδράσεις (κατά την αρχική τους προσέγγιση) και τον όρο DA για τις περιπτώσεις όπου αποδεδειγμένα εμπλέκεται ανοσολογικός μηχανισμός (P. Demoly *et al.*, 2014).

Σύγχυση γενικά υπάρχει και στην περαιτέρω ταξινόμηση των DHRs. Για παράδειγμα, DHRs στις ταξάνες χαρακτηρίζονται ως «τοξικές» από τους ογκολόγους, ψευδοαλλεργικές από τους αλλεργιολόγους, ενώ από άλλους ως άμεσου τύπου DHRs (Guastalla and Diéras, 2003; Picard and Castells, 2015). Μία συστηματική πάντως προσέγγιση για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση των DHR δεν είχε επιτευχθεί μέχρι το 2014. Η Διεθνής Συνεργασία για την Αλλεργία, το Άσθμα και την Ανοσολογία (ICAALL) που δημιουργήθηκε το 2012 από την Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI), την Αμερικανική Ακαδημία Αλλεργίας, Άσθματος και Ανοσολογίας (AAAAI), το Αμερικανικό Κολλέγιο Αλλεργίας, Άσθματος και Ανοσολογίας (ACAAI) και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Αλλεργίας (WAO) συνέταξε τη Διεθνή Ομοφωνία (ICON) για την Φαρμακευτική Αλλεργία με σκοπό την κριτική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας πάνω στο θέμα. Ως φαρμακευτική αλλεργία λοιπόν ορίζεται κάθε αντίδραση εξ υπερευαισθησίας σε φάρμακο που οφείλεται αποδεδειγμένα σε ανοσολογικό μηχανισμό (P. Demoly *et al.*, 2014). Ως εκ τούτου, στις DHRs συμπεριλαμβάνονται τόσο οι

ανοσολογικά διαμεσολαβούμενες ή αλλεργικές αντιδράσεις, όσο και οι μη ανοσολογικά διαμεσολαβούμενες DHRs που ομοιάζουν κλινικά με αλλεργία. Ωστόσο, σε πολλές μελέτες DHRs δε γίνεται διάκριση αυτών των υποκατηγοριών (Bouvy, De Bruin and Koopmanschap, 2015). Επικαιροποιημένοι ορισμοί με βάση κυρίως τις Ευρωπαϊκές αλλά και τις Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση των DHRs συμπεριλαμβάνονται στον Πίνακα 1 (Solensky *et al.*, 2010; Brockow *et al.*, 2015).

Πίνακας 1: Χρήσιμοι **ορισμοί** για τη μελέτη των φαρμακευτικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας (DHRs) με βάση τις ευρωπαϊκές και τις αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση DHRs (Solensky *et al.*, 2010; Brockow *et al.*, 2015).
Abbreviations > ADR: Adverse Drug Reaction. DHR: Drug Hypersensitivity Reaction.

ΟΡΙΣΜΟΙ	
Adverse drug reaction (ADR): ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου	Επιβλαβής, ακούσια και ανεπιθύμητη αντίδραση σε φάρμακο, σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για πρόληψη, διάγνωση ή θεραπεία. Συμβαίνει παράλληλα με την κύρια φαρμακολογική δράση. Πιθανή αιτιολογική μηχανιστική συσχέτιση μεταξύ χρήσης φαρμάκου και ανεπιθύμητης ενέργειας Ταξινόμηση σε ADRs είναι: τύπου A > Augmented: επαυξημένες, δοσοεξαρτώμενες τύπου B (υπερευαισθησία) > Bizarre: παράδοξες, μη δοσοεξαρτώμενες τύπου C > Chronic: χρόνιες, δοσοεξαρτώμενες και χρονοεξαρτώμενες τύπου D > Delayed: επιβραδυνόμενες τύπου E > End of use: απόσυρση τύπου F > Failure: αποτυχία θεραπείας
ADRs τύπου A «Επαυξημένες» φαρμακολογικές / «τοξικές ¹ » αντιδράσεις	Κλινικές εκδηλώσεις λόγω αναμενόμενων, δοσοεξαρτώμενων φαρμακολογικών επιδράσεων τυπικών για ένα φάρμακο σε συνήθη ή σε υψηλότερη (δηλητηρίαση) δόση λόγω σύνδεσης σε (μη ανοσολογικούς) φαρμακολογικούς υποδοχείς: α. «εντός στόχου», προκαλώντας επαύξηση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων ή αλλιώς τοξικότητα, π.χ. υπνηλία από χορήγηση πρώτης γενιάς αντισταμινικών, β. «εκτός στόχου», προκαλώντας παράλληλες της κύριας δράσης ανεπιθύμητες ενέργειες σε προδιατεθειμένα άτομα π.χ. αλωπεκία από χρήση κυτταροστατικών φαρμάκων.
Τύπου B «παράδοξες» αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε φάρμακο	Μεμονωμένη, απρόβλεπτη αντίδραση σε φάρμακο που επαναλαμβάνεται μετά από κάθε χορήγηση. Εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων σε προδιατεθειμένους ασθενείς. Οι τύπου B ADRs διακρίνονται περαιτέρω σε: φαρμακευτική αλλεργία (DA) και μη ανοσολογική φαρμακευτική αντίδραση υπερευαισθησίας (DHR).
Φαρμακευτική Αλλεργία (Drug allergy, DA)	Υπερευαισθησία με βάση ανοσολογική αντίδραση τύπου I, II, III ή IV _{a-d} κατά Coombs και Gell.
Μη ανοσολογική (μη αλλεργική) DHR	Φαρμακευτική αντίδραση που ομοιάζει κλινικά με DA αλλά δεν είναι δυνατόν να αναγνωριστεί ο υποκείμενος ανοσολογικός μηχανισμός. Παλαιότερη (πριν το 2014) ταξινόμηση σε: φαρμακευτική δυσανεξία και ιδιοσυγκρασιακή DHR.
Drug intolerance (DI): φαρμακευτική δυσανεξία	Ευρώπη: Εμφάνιση συμπτωμάτων τυπικών της κύριας φαρμακολογικής δράσης (επαύξηση κύριας δράσης/τοξικότητα) σε θεραπευτικές (γενικά ανεκτές) δόσεις του φαρμάκου USA: Ανεπιθύμητες, απροσδόκητες φαρμακολογικές τοξικές επιδράσεις που εμφανίζονται σε ασυνήθιστα χαμηλές δόσεις και μπορεί να οφείλονται σε υποκείμενη διαταραχή του ηπατικού μεταβολισμού, της ηπατικής ή νεφρικής απέκκρισης ή της βιοδιαθεσιμότητας του φαρμάκου.
Drug idiosyncrasy: ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση σε φάρμακο	Ευρώπη: συμπτώματα διαφορετικά από την κύρια φαρμακολογική δράση του φαρμάκου. Επί εμφάνισης αλλεργικών συμπτωμάτων, ονομάζεται ψευδοαλλεργία . USA: ασυνήθιστη ή μη αναμενόμενη δράση η οποία δεν σχετίζεται με την κύρια δράση του φαρμάκου.
Pseudoallergy: ψευδοαλλεργία	USA: Ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση σε φάρμακο με την εμφάνιση άμεσου τύπου συστηματικών συμπτωμάτων τα οποία μιμούνται την αναφυλαξία. Πρόκειται για μη IgE-διαμεσολαβούμενη αντίδραση με απελευθέρωση μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα και βασεόφιλα κύτταρα.

¹ «τοξική» ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου μπορεί να προκληθεί όταν η δόση ή η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα ξεπεράσει το θεραπευτικό εύρος του φαρμάκου, ακούσια ή εκ προθέσεως (υπερδοσολογία).

A.3. Επιδημιολογία φαρμακευτικής αλλεργίας

Οι DHRs λόγω και του μη προβλέψιμου χαρακτήρα τους, αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας (Thong and Tan, 2011b). Ο επιπολασμός τους είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, κυρίως λόγω έλλειψης σαφούς και κοινής ονοματολογίας μεταξύ διαφορετικών DHRs, δυσκολίας στην αναγνώριση του υποκείμενου μηχανισμού, ελλιπούς διάγνωσης τους και διαφορετικής μεθοδολογίας στη διενέργεια σχετικών επιδημιολογικών μελετών (Thong and Tan, 2011; Bouvy, De Bruin and Koopmanschap, 2015).

Με βάση την ανασκόπηση αναδρομικών και προοπτικών μελετών παρατήρησης από τους Bouvy & συν. αλλά και πρόσφατα στοιχεία του WHO από βάσεις δεδομένων νοσηρότητας Ευρωπαϊκών νοσηλευτικών ιδρυμάτων, υπολογίζεται ότι 42.000-419.000 Ευρωπαίοι πεθαίνουν ετησίως από ADRs (WHO, 2013; Bouvy, De Bruin and Koopmanschap, 2015). Γενικά, οι ADRs αφορούν στο 3-7% όλων των νοσοκομειακών εισαγωγών ενώ φαίνεται να επιπλέκουν το 5-20% των νοσηλευόμενων ασθενών (Thong and Tan, 2011; Bouvy, De Bruin and Koopmanschap, 2015). Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα από τις Η.Π.Α., οι συχνότερες εκδηλώσεις των ADRs σε εξωτερικούς νοσοκομειακούς ασθενείς είναι από το δέρμα και απαντώνται σε ποσοστό 2,26 δερματικά φαρμακευτικά εξανθήματα ανά 1000 άτομα ετησίως, επίπτωση η οποία αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας (Koelblinger *et al.*, 2013). Αν και στην πλειοψηφία τους οι ADRs εκδηλώνονται με ήπια συμπτώματα, ωστόσο σε ποσοστό 0,05% των νοσηλευόμενων ασθενών μπορεί να προκληθούν θανατηφόρες αντιδράσεις (Bouvy, De Bruin and Koopmanschap, 2015).

Οι DHRs (ανοσολογικές ή μη), αντιπροσωπεύουν το 15-20% των ADRs και εμφανίζονται στο 8% του γενικού πληθυσμού συνήθως ως οξεία κνίδωση ή άλλου τύπου δερματικό εξάνθημα (Bousquet *et al.*, 2009; I Doña *et al.*, 2014). Η αναγνώριση του πιθανού υποκείμενου ανοσολογικού μηχανισμού των DHRs είναι σε πολλές περιπτώσεις δυσχερής. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η δύσκολη διάκριση της IgE/IgG διαμεσολαβούμενης κνίδωσης μετά από λήψη αντιβιοτικών από τη μη αλλεργική κνίδωση όπως σε πολλές περιπτώσεις κνίδωσης από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) (Doña *et al.*, 2020).

A.3.1. Φαρμακευτικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (DHRs)

Στις κλινικές εκδηλώσεις των DHR συμπεριλαμβάνονται δερματικά εξανθήματα όπως κνίδωση, αγγειοοίδημα, αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής και κηλιδώδη, βλατιδώδη, φλυκταινώδη ή πομφολυγώδη εξανθήματα (αναλύονται στο Κεφάλαιο A.7.1) (Brockow *et al.*, 2019). Αφθώδης ή φλεγμονώδης στοματίτιδα και γενικά συμπτώματα όπως κακουχία, πυρετός εμφανίζονται συνήθως σε ποιο σοβαρές μορφές DHR όπως τα SCAR (Duong *et al.*, 2017). Επιπλέον σε σοβαρές DHR, μπορεί να εμφανιστούν εκδηλώσεις και από άλλα όργανα όπως το ήπαρ, ο νεφρός, ο πνεύμονας ή το αιμοποιητικό σύστημα και τα αγγεία (Guvenir *et al.*, 2019).

Πολλοί ερευνητές χρησιμοποιούν την επίπτωση των δερματικών εκδηλώσεων ως δείκτη εκτίμησης συχνότητας DHRs (Πίνακας 2). Ενδεικτικά αναφέρεται, προοπτική μελέτη σε νοσηλευόμενους ασθενείς βάση της οποίας υπολογίστηκε ότι η συχνότητα φαρμακευτικών δερματικών αντιδράσεων σε νοσηλευόμενους ασθενείς είναι 3 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα, ενώ η κυριότερη αιτία ήταν τα αντιβιοτικά (κυρίως β-λακταμικά) (Thong *et al.*, 2003).

Μία μελέτη που διεξήχθη από δερματολόγους στη Γαλλία, έδειξε ότι ο επιπολασμός των αλλεργικών φαρμακευτικών δερματικών αντιδράσεων είναι 3,6 περιπτώσεις ανά 1000 νοσηλευόμενους ασθενείς (Fiszenson-Albala *et al.*, 2003a). Παρομοίως, σύμφωνα με μία Μεξικάνικη προοπτική μελέτη, ο επιπολασμός φαρμακευτικών αλλεργικών εξανθημάτων υπολογίστηκε σε 7 περιπτώσεις ανά 1000 νοσηλευόμενους ασθενείς. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων αφορούσε σε κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα (MaculoPapular Eruption, MPE), με το 13% των ασθενών να εμφανίζει σοβαρή αλλεργική δερματική αντίδραση (Hernandez-Salazar *et al.*, 2006). Σε μεταγενέστερη μελέτη, Κινέζοι ερευνητές αναφέρουν ότι η επίπτωση φαρμακευτικής αλλεργίας ήταν 2,2 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα, με το 40 % των ασθενών να εμφανίζει MPE (Tian *et al.*, 2015). Τα αντιβιοτικά αναφέρονται ως το συχνότερο αίτιο φαρμακευτικής αλλεργίας με εκδηλώσεις από το δέρμα σε όλες τις προαναφερθείσες μελέτες.

Σε ότι αφορά τη συχνότητα των DHRs σε εξωτερικούς ασθενείς τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Μία ανασκόπηση από τους Thomsen και συν. κατέγραψε ότι η συχνότητα ADRs σε εξωτερικούς ασθενείς

ήταν 15 περιπτώσεις ανά 1000 ανθρωπο-μήνες, με το 6,8% του συνόλου αυτών να αφορά πιθανόν σε DHRs με δερματικές εκδηλώσεις (Thomsen *et al.*, 2007).

Πίνακας 2: Ενδεικτικός πίνακας προοπτικών επιδημιολογικών μελετών DHRs.

Abbreviations > ADR: Adverse Drug Reaction. AGEP: Acute Generalised Exanthematous Pustulosis. DRESS: Drug-induced Eruption with Systemic Symptoms. DHR: Drug Hypersensitivity Reaction. EM: Erythema Multiforme. MPE: MaculoPapular Eruption. FDE: Fixed Drug Eruption, NSAID: Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs. SJS: Steven Jonson Syndrome. TEN: Toxic Epidermal Necrosis.

Βιβλιογραφία	Τύπος μελέτης & πληθυσμός	Χρόνος παρατήρησης & τύπος ADR	% DHR (Αριθμός DHRs (αλλεργία /)	Τύπος DHR / Σοβαρές	Φάρμακο
(Sharma, Sethuraman and Kumar, 2001)		6 έτη Δερματικές ADRs		MPE 34,6% FDE 30% Κνίδωση 14%	Αντιμικροβιακά 42,6% Αντιεπιληπτικά 22,2% NSAIDs 18%
(Thong <i>et al.</i> , 2003)	Προοπτική Αλλεργιολόγοι	24 μήνες Δερματικές και συστηματικές αλλεργίες	4,2/1000 νοσηλευόμενοι (210/366)	Δερματικές 95,7% MPE 62,7% Κνίδωση 17,9% SJS 3,3% TEN 1,4%	Πενικιλίνη 25,2% Κεφαλοσπορίνη 15,7% Κοτριμοξαζόλη 9% Φαινυτοΐνη 8,1% Καρβαμαζεπίνη 6,2% Αλλοπουρινόλη 5,7%
(Fiszenson-Albala <i>et al.</i> , 2003b)	Προοπτική Δερματολόγοι Φαρμακοποιοί	6 μήνες Δερματική αλλεργία	3,6/1000 νοσηλείες	Εξάνθημα 57% Ερυθροδερμία 8% SJS/TEN 2%	B-λακταμικά 21%
Mertes <i>et al.</i> (2004)	Αλλεργιολόγοι/αναισθησιολόγοι	24 μήνες DHR (αλλεργική και ψευδοαλλεργική αναφυλαξία περιεγχειρητικά)	491 ασθενείς/712 παραπομπές	<u>Αναφυλαξία</u> Αλλεργική 69% Ψευδοαλλεργική 31%	Νευρομυϊκοί αποκλειστές 55% Latex 22,3% Αντιβιοτικά 14,3%
(Hernandez-Salazar <i>et al.</i> , 2006)	Προοπτική	Δερματικές ADRs 10 μήνες	35/4785 νοσηλευόμενοι	MPE 51,2% Κνίδωση 12,2% EM SJS 4,9% AGEP/TEN/DRESS 2,4%	Αμοξικιλίνη/Κλαβουλανικό 22,9% Μεταμιζόλη 11,4% Αμφοτερικίνη B 5,7%
(Park <i>et al.</i> , 2008)	Προοπτική	Δερματικές και συστηματικές DA 7 μήνες	DHRs 1,8/1000 532 νοσηλευόμενοι	Δερματικές 70% Κνίδωση/αγγειοοίδημα 26% MPE 33% Αναφυλαξία 11% SJS/TEN 1%	Αντιβιοτικά 32% Σκιαγραφικά 26% Αντινεοπλασματικά 17%

Με τη χρήση ενός ηλεκτρονικού συστήματος αναφοράς DHRs σε νοσηλευόμενους ασθενείς στη Σιγκαπούρη, αναγνωρίστηκαν αρχικά οι πιθανές φαρμακευτικές αντιδράσεις και στη συνέχεια αυτές οι περιπτώσεις αξιολογήθηκαν από αλλεργιολόγο (Thong *et al.*, 2003). Με αυτό τον τρόπο, η επίπτωση φαρμακευτικής αλλεργίας υπολογίστηκε σε 4,2 περιπτώσεις ανά 1000 εισαγωγές στο νοσοκομείο. Ως συχνότερο αίτιο φαρμακευτικών αλλεργικών αντιδράσεων αναφέρθηκαν τα αντιβιοτικά και τα αντιεπιληπτικά φάρμακα σε αυτή την μελέτη. Τα φαρμακευτικά εξανθήματα ήταν η πιο συχνή εκδήλωση φαρμακευτικής αλλεργίας (95,7%), με το MPE να απαντάται συχνότερα, ενώ

στο 30% των περιπτώσεων αναφέρονταν συστηματικά συμπτώματα. Μειονέκτημα της μελέτης αυτής ήταν η ελλιπής αρχική καταγραφή ύποπτων για φαρμακευτική αλλεργία περιστατικών. Ανάλογη μελέτη διεξήχθη στην Κορέα, όπου η καταγραφή ADRs ήταν υποχρεωτική. Μετά από αξιολόγηση όλων των ύποπτων ADRs από αλλεργιολόγο, η επίπτωση DHRs υπολογίστηκε σε 1,8 περιπτώσεις ανά 1000 εισαγωγές στο νοσοκομείο (Park *et al.*, 2008). Από αυτές, δερματικές εκδηλώσεις αναφέρθηκαν στο 70% των περιπτώσεων ενώ το 30% είχαν συστηματικά συμπτώματα. Με βάση δεδομένα ασφαλιστικών εταιριών, η συχνότητα των αλλεργικών φαρμακευτικών αντιδράσεων σε ασθενείς που προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών σχεδόν διπλασιάστηκε μεταξύ του 2001 (0,49%) και του 2012 (0,94%) (Saff *et al.*, 2014). Ως συχνότερο αίτιο φαρμακευτικής αλλεργίας αναγνωρίστηκαν τα αντιβιοτικά (42%) και ακολούθως τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά (7%) και τα NSAIDs (6%).

Μία πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης (2007-2019) στο Κουβέιτ, με 1553 εξωτερικούς ασθενείς με αναφερόμενη DHR έδειξε ότι τα NSAIDs και τα αντιβιοτικά (κυρίως τα Β λακταμικά) αποτέλεσαν το συχνότερο αίτιο, επιβεβαιωμένης και μη, φαρμακευτικής αλλεργίας (Al-Ahmad *et al.*, 2021).

A.3.2. Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) φαρμάκων

Πρόκειται για σπάνιες ανοσολογικές DHRs όψιμης έναρξης, με τη μεσολάβηση των Τ λεμφοκυττάρων, που χαρακτηρίζονται από υψηλούς δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας (Guvenir *et al.*, 2019).

Η θνησιμότητα είναι 10% για το SJS, 30% για το σύνδρομο αλληλοπικάλυψης SJS/TEN, και 50% για το TEN (Auquier-Dunant *et al.*, 2002; Borchers *et al.*, 2008). Φαίνεται δηλαδή, ότι η θνησιμότητα αυξάνει όσο αυξάνει το ποσοστό επιδερμидικής αποκόλλησης. Η συνολική επίπτωση τους είναι πολύ χαμηλή, 1,4 με 6 περιπτώσεις ανά 1.000.000 ανθρωποέτη, και ως εκ τούτου τα περισσότερα επιδημιολογικά δεδομένα προέρχονται από μεγάλες αναδρομικές μελέτες μητρώων ασθενών όπως η μελέτη EuroSCAR (Mockenhaupt *et al.*, 2008). Συχνότερα αίτια SJS/TEN αποτελούν τα αντιβιοτικά (κυρίως οι σουλφοναμίδες), τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, λαμοτριγίνη), τα NSAIDs (οξικάμη), η αλλοπουρινόλη, η χλωρμεζανόνη και τα κορτικοστεροειδή (Yamane, Aihara and Ikezawa, 2007; Mockenhaupt *et al.*, 2008). Πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη επίσης στις ΗΠΑ,

κατέγραψε επιπολασμό 375 περιπτώσεις ανά 1.000.000 πληθυσμού (Kimberly G Blumenthal *et al.*, 2015). Τα συχνότερα ενοχοποιούμενα φάρμακα ήταν τα αντιβιοτικά (πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, σουλφοναμίδες, μακρολίδες και κινολόνες) και ακολουθούν τα αντιεπιληπτικά (κυρίως λαμοτριγίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη) και τα NSAIDs.

Το DIHS/DRESS είναι επίσης σπάνιο με συχνότητα εμφάνισης 1/1.000 έως 1/10.000 περιπτώσεις ανά αριθμό ατόμων που έλαβαν το ύποπτο φάρμακο, ενώ η θνησιμότητα του φτάνει το 10% (Roujeau and Stern, 1994; Criado *et al.*, 2012). Κλινικά χαρακτηρίζεται από γενικευμένο MPE ή ερυθροδερμία, υψηλό πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, άτυπα λεμφοκύτταρα/ηωσινόφιλα στο περιφερικό αίμα και συστηματική συμμετοχή. Ως συχνότερα ενοχοποιούμενα φάρμακα στην Ευρώπη (μελέτη EuroSCAR) αναφέρονται τα αντιεπιληπτικά (λαμοτριγίνη), τα αντιβιοτικά (σουλφοναμίδες, μινοκυκλίνη), η δαψόνη (Peyrière *et al.*, 2006). Ενώ κάποιοι μελετητές αναφέρουν και τη βανκομυκίνη ως συχνό αίτιο DIHS/DRESS (Kimberly G. Blumenthal *et al.*, 2015).

Το AGEP τέλος, αποτελεί μία σπάνια, οξεία φαρμακευτική αντίδραση με επίπτωση 1-5 περιπτώσεις ανά 1.000.000 ετησίως (Sidoroff *et al.*, 2007). Χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη πολυάριθμων μικρών, μη θυλακικών άσηπτων φλυκταινιδίων με συνοδό λευκοκυττάρωση και πυρετό. Έχει συσχετιστεί κυρίως με τη χορήγηση αντιμικροβιακών (αμινοπενικιλίνης, σουλφοναμίδης, τερμπιναφίνης), υδροξυχλωροκίνης και διλτιαζέμης (Feldmeyer, Heidemeyer and Yawalkar, 2016).

A.3.3. Αναφυλαξία

Η αναφυλαξία είναι μία ταχέως εξελισσόμενη, δυνητικά θανατηφόρα αντίδραση υπερευαισθησίας με τη μεσολάβηση IgE αντισωμάτων. Η επίπτωση της φαρμακευτικής αναφυλαξίας είναι 50-100 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρωποέτη και αυξάνει με το χρόνο (Tejedor Alonso, Moro Moro and Múgica García, 2015).

Διάφορες αναδρομικές μελέτες ασθενών με αναφυλαξία που επισκέφτηκαν το τμήμα επειγόντων περιστατικών καταγράφουν τα φάρμακα ως αίτιο αναφυλαξίας σε ποσοστό 28% στην Αυστραλία, 36-46% στην Ευρώπη, 50% στην Ταϊλάνδη και 89,8% στην Κίνα (Brown, McKinnon and Chu, 2001;

Pastorello *et al.*, 2001; Jirapongsananuruk *et al.*, 2007; Tang *et al.*, 2015; Mostmans *et al.*, 2016).

Στα παιδιά, σε αντίθεση με τους ενήλικες, το συχνότερο αίτιο αναφυλαξίας φαίνεται να αποτελούν οι τροφές και όχι τα φάρμακα τα οποία ανευρίσκονται σε ποσοστό μικρότερο του 5% των περιπτώσεων και κυρίως αφορούν εφήβους (Hernandez-Salazar *et al.*, 2006; Grabenhenrich *et al.*, 2016). Ως συχνότερο αίτιο φαρμακευτικής αναφυλαξίας στα παιδιά αναφέρονται τα αντιβιοτικά και τα αναλγητικά ενώ στους ενήλικες τα αντιβιοτικά και τα NSAIDs (Cianferoni *et al.*, 2001).

Τα αντιβιοτικά, και κυρίως τα β-λακταμικά εμπλέκονται συχνότερα σε περιπτώσεις αναφυλαξίας. IgE διαμεσολαβούμενες DHRs εκδηλώνονται στο 0,04-0,15% των ατόμων που λαμβάνουν πενικιλίνη (Lieberman *et al.*, 2005). Από αυτούς το 0,001% θα εμφανίσουν αναφυλαξία. Τόσο τα σκιαγραφικά όσο και τα NSAIDs μπορούν επίσης να προκαλέσουν αναφυλαξία ωστόσο στην πλειοψηφία τους οφείλονται σε άλλο μηχανισμό, μη ανοσολογικό (μη σχετιζόμενο με IgE). Τα αντιβιοτικά και τα NSAIDs παραμένουν τα συχνότερα αίτια αναφυλαξίας (Smit, Cameron and Rainer, 2005).

Τα πιο συχνά ενοχοποιούμενα φάρμακα περιεγχειρητικής αναφυλαξίας είναι τα αντιβιοτικά, οι νευρομυϊκοί αποκλειστές, και το latex (Mertes *et al.*, 2016).

Θάνατος από αναφυλαξία οποιασδήποτε αιτιολογίας είναι εξαιρετικά σπάνιο φαινόμενο (επίπτωση 0,12-1,06 θανάτους ανά 1.000.000 ανθρωποέτη). Σύμφωνα με μία μελέτη το 58,8% από 2458 θανάτους από αναφυλαξία οφείλονταν σε φάρμακα με το 40% να αποδίδεται σε αντιβιοτικά (Jerschow *et al.*, 2014; Kuruvilla and Khan, 2015).

A.3.4. Φαρμακευτική αλλεργία στα παιδιά

Η επίπτωση φαρμακευτικής αλλεργίας είναι χαμηλότερη στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες αν και οι μελέτες είναι περιορισμένες. Η συνολική επίπτωση των DHRs είναι 10,9% σε νοσηλευόμενα παιδιά και 1% περίπου σε εξωτερικούς παιδιατρικούς πληθυσμούς, με το 1,8% να χρήζουν νοσηλείας (Clavenna and Bonati, 2009).

Μία 10ετής ανασκόπηση νοσηλευόμενων παιδιών, ταξινόμησε τις ADRs σε φαρμακολογικές και σε αλλεργικές/ιδιοσυγκρασιακές (Le *et al.*, 2006). Η συνολική επίπτωση των ADRs ήταν 1,6%, ενώ το 51% αυτών αφορούσαν σε

αλλεργικές/ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις. Όπως στους ενήλικες έτσι και στα παιδιά, συχνότερο αίτιο ADRs ήταν τα αντιβιοτικά (33%), ενώ ακολουθούσαν σε συχνότητα τα ναρκωτικά αναλγητικά (12%) και τα αντιεπιληπτικά (11%). Από τις σοβαρές ADRs το 40% οφείλονταν στη χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων ενώ το 24% αφορούσε σε DHRs σε αντιεπιληπτικά (Le *et al.*, 2006).

A.3.5. Περιορισμοί στη διάγνωση και επιδημιολογική επιτήρηση της φαρμακευτικής αλλεργίας

Η ελλιπής καταγραφή των ADRs οδηγεί σε υποδιάγνωση της φαρμακευτικής αλλεργίας ενώ σε περιπτώσεις ψευδώς θετικών συσχετίσεων μεταξύ συμπτωμάτων και λήψης φαρμάκου, σε υπερδιάγνωση (Hazell and Shakir, 2006). Για παράδειγμα, μη αλλεργικά συμπτώματα από τη λήψη αντιβιοτικών, όπως γαστρεντερικές διαταραχές, συγχέονται πολλές φορές με φαρμακευτική αλλεργία (Esposito *et al.*, 2016). Επίσης, πολλά φαρμακευτικά MPE μπορεί να είναι στην πραγματικότητα ιογενή εξανθήματα ή βακτηριογενή από πυογόνο στρέπτοκοκκο (Kimura, 2015). Σε άλλες περιπτώσεις δε, μπορεί να οφείλονται σε αλληλεπίδραση φαρμάκου-ιογενούς λοίμωξης (π.χ. φαρμακευτικό MPE μετά από λήψη αμοξυκιλλίνης σε ασθενή με ιογενή λοίμωξη από Ebstein Barr) (Doshi and Manjunathswamy, 2017).

Εκτός από τα διαγνωστικά προβλήματα, έχουν καταγραφεί και μεθοδολογικά προβλήματα κατά τη διεξαγωγή επιδημιολογικών μελετών DHRs (Demoly and Castells, 2018). Σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι γνωστός τόσο ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν το ίδιο φάρμακο σε μία δεδομένη στιγμή χωρίς να εμφανίζουν ανεπιθύμητη ενέργεια, όσο και ο συνολικός αριθμός και το είδος των ανεπιθύμητων ενεργειών (Bouvy, De Bruin and Koopmanschap, 2015). Ένα άλλο μειονέκτημα είναι ότι οι υπάρχουσες επιδημιολογικές μελέτες είναι στην πλειοψηφία τυpos αναδρομικές, έχουν διεξαχθεί σε ανομοιογενείς πληθυσμούς, από ιατρούς διαφορετικών ειδικοτήτων, βάση διαφορετικών ταξινομήσεων και διαγνωστικών κριτηρίων της νόσου (Bouvy, De Bruin and Koopmanschap, 2015). Ένα διαγνωστικό κλινικό μοντέλο (βάση ιστορικού) υπολόγισε ότι αληθείς DHR εμφανίζονται στο 20% των ασθενών με ιστορικό αλλεργίας ενώ απέρριψε πιθανή αλλεργική αντίδραση στις μισές περιπτώσεις (Hierro Santurino *et al.*, 2016). Σύμφωνα με του Macy και συν. τα αντιβιοτικά αντιπροσωπεύουν

την πιο συχνή αιτία DHRs, ενώ η πενικιλίνη είναι το πιο συχνό αντιβιοτικό που προκαλεί φαρμακευτική αλλεργία (8% στις Η.Π.Α.) (Macy, 2014). Ωστόσο μετά από επίσημη επαναξιολόγηση βρέθηκε ότι 90% ανεχόταν τις πενικιλίνες (Rimawi *et al.*, 2013). Η διαφορά αυτή μπορεί να οφείλεται σε λανθασμένη ταξινόμηση κατά την αρχική διάγνωση ή σε απώλεια ευαισθησίας με το χρόνο. Επί του παρόντος, σε πολλές χώρες, γίνεται προσπάθεια επαναξιολόγησης της καταγεγραμμένης αλλεργίας στην πενικιλίνη καθώς αυτή φαίνεται να σχετίζεται με μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο, αυξημένο κόστος νοσηλείας, αυξημένη χρήση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών που οδηγούν σε αύξηση της συχνότητας εντεροκολίτιδας από *Clostridium difficile* και της μικροβιακής αντοχής (Macy, Contreras and San Diego, 2014; Stone *et al.*, 2020).

A.4. Παράγοντες κινδύνου φαρμακευτικής αλλεργίας

Οι αλλεργικές DHRs αποτελούν πολύπλοκες ανοσολογικές αποκρίσεις μετά από χορήγηση φαρμάκου, και μπορεί να επηρεάζονται από τους παράγοντες στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Επιγραμματική αναφορά συχνότερων παραγόντων κινδύνου φαρμακευτικής αλλεργίας.

Κατηγορία	Υποκατηγορία	Βιβλιογραφία
Δημογραφικά ή άλλα χαρακτηριστικά ασθενούς	Ηλικία (ενήλικες > παιδιά/ηλικιωμένοι)	(Demoly and Bousquet, 2001)
	Φύλο (γυναίκες > άνδρες)	(Eaddy Norton and Broyles, 2019)
	Προηγούμενο ιστορικό DHR (σε ίδιο, παρόμοιο δομικά φάρμακο ή σε διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων)	(Thong and Tan, 2011b)
	Ατοπία (κίνδυνος σοβαρής αναφυλαξίας σε ασθενή με γνωστή ευαισθητοποίηση σε φάρμακο)	(Adkinson, 1984)
	Εμμένουσα ευαισθητοποίηση σε φάρμακα (εμμένουσες θετικές in vivo και in vitro δοκιμασίες)	(Sogn <i>et al.</i> , 1992)
	Σύνδρομο υπερευαισθησίας σε πολλαπλά φάρμακα: άτομο με ανοσολογικής αιτιολογίας DHRs (κατά Gell & Coombs) σε τουλάχιστον δύο χημικά διαφορετικά φάρμακα (συχνότερα σε αντιβιοτικά)	(Pichler <i>et al.</i> , 2017)
Φάρμακα	Δόση σε κάποιες περιπτώσεις (μεγαλύτερες δόσεις π.χ. σε χορήγηση αλλοπουρινόλης)	(Adkinson, 1984)
	Πολυφαρμακία	(Mudigubba, Rajashekarachari and Dahiya, 2018)
	Διάρκεια και τρόπος χορήγησης θεραπείας του υπαίτιου φαρμάκου (διακοπτόμενη ή επαναλαμβανόμενη)	(Thong and Tan, 2011b)

	Ανοσολογικός <i>μηχανισμός</i> πρόκλησης αλλεργίας (π.χ. δράση απτενίου) <i>Χημική δομή</i> (π.χ. διασταυρούμενη αντίδραση σε χημικά παρόμοια φάρμακα) <i>Μοριακό βάρος</i> φαρμάκου (μακρομόρια όπως εμβόλια, αντιοροί)	(Thong and Tan, 2011b) (Schnyder and Pichler, 2013)
	<i>Οδός χορήγησης</i> (διαδερμική>παρεντερική>ενδομυϊκή>P.O.)	(Warrington and Silviu-dan, 2011)
Περιβαλλοντικοί παράγοντες	<i>Ιογενείς λοιμώξεις</i> (HIV, HSV, EBV, CMV)	(Adkinson, 1984)
Συννοσηρότητες	Νοσήματα συνδετικού ιστού (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ΣΕΛ), αυτοάνοσα νοσήματα (αυτοάνοση ηπατίτιδα) Κακοήθεια (Non-Hodgkin λέμφωμα)	(Aceves-Avila and Benites-Godínez, 2008) (Fiszenson-Albala <i>et al.</i> , 2003b), (Hernandez-Salazar <i>et al.</i> , 2006)
Γενετικοί παράγοντες	Πολυμορφισμοί HLA σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών Γονέας με φαρμακευτική αλλεργία	(Arikoglu <i>et al.</i> , 2015), (Kim <i>et al.</i> , 2010), (Kimberly G Blumenthal <i>et al.</i> , 2015)

Ακολουθεί επιλεκτική αναφορά των παραγόντων κινδύνου φαρμακευτικής αλλεργίας υπό τη μορφή παραδειγμάτων και όχι εξαντλητική αναφορά των βιβλιογραφικών δεδομένων.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι οι γυναίκες εμφανίζουν DHRs έως και δύο φορές συχνότερα από ότι οι άνδρες (Eaddy Norton and Broyles, 2019), (Sandín Ibáñez and Garde Garde, 2009). Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί ότι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας εμφάνισαν επιβραδυνόμενου τύπου εξάνθημα στην γεμιφλοξασίνη (κινολόνη) σε ποσοστό 30% έναντι 3% στους άνδρες (Demoly Dr. *et al.*, 2007).

Ιστορικό DHR σε ένα ή περισσότερα φάρμακα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης αλλεργικής φαρμακευτικής αντίδρασης στο ίδιο ή σε χημικά συναφές φάρμακο (Thong and Tan, 2011b). Αυτό φαίνεται να ισχύει και σε κάποιες ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις σε δομικά διαφορετικά NSAID (Blanca-Lopez *et al.*, 2018).

Ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων, όπως για παράδειγμα τα β-λακταμικά αντιβιοτικά (με ιδιότητα απτίνης/προαπτίνης ή σύνδεσης σε ανοσολογικούς υποδοχείς εκτός στόχου), φαίνεται να εμπλέκονται συχνότερα σε DHR μέσω ανοσολογικού μηχανισμού (Schneck *et al.*, 2008; Thong and Tan, 2011b). Οι σουλφοναμίδες είναι επίσης συχνό αίτιο φαρμακευτικής αλλεργίας, συνήθως τύπου MPE ή σπανιότερα SCARs. Το ένα τρίτο μάλιστα των ασθενών με

SJS/TEN εμφανίζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν σουλφοναμίδες (Mockenhaupt *et al.*, 2008). Ενώ έχει αναφερθεί ευαισθητοποίηση σε σουλφοναμίδες και από άλλες πηγές πλην των αντιβιοτικών (Brackett, 2007; Press, 2014; Stohs and Miller, 2014). Από αντιβιοτικά έχουν αναφερθεί φαρμακευτικά εξανθήματα σε φθοριοκινολόνες, μακρολίδες, τετρακυκλίνες και γλυκοπεπτίδια (Kimberly G Blumenthal *et al.*, 2019). Από τα τελευταία, η βανκομυκίνη είναι το συχνότερο αντιβιοτικό που εμπλέκεται σε μη IgE διαμεσολαβούμενες DHRs και στο 40% των περιπτώσεων DRESS (Minhas *et al.*, 2016).

Η δόση του χορηγούμενου φαρμάκου επίσης, φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας με την πλειοψηφία αυτών να εμφανίζονται σε δόσεις φαρμάκων 100 έως 1000 mg (π.χ. αλλοπουρινόλη και της λαμοτριγίνη) (Ramasamy *et al.*, 2013). Ειδικά σε υπερευαισθησία από αλλοπουρινόλη, υπάρχουν ενδείξεις ότι η δόση έναρξης/εφόδου μπορεί να σχετίζεται με την έκλυση αλλεργίας (Ramasamy *et al.*, 2013).

Σε ότι αφορά τη διάρκεια της θεραπείας, μία μελέτη έδειξε ότι θεραπεία με γεμιφλοξασίνη για περισσότερες από 10 ημέρες αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης MPE ενώ αυτό ήταν σπάνιο στις 3 ημέρες θεραπείας (Pichler *et al.*, 2017).

Το θετικό οικογενειακό ιστορικό φαρμακευτικής αλλεργίας, η εθνικότητα και ποικίλες γενετικές συσχετίσεις φαίνεται να αποτελούν επιπλέον προδιαθεσικούς παράγοντες (Kim *et al.*, 2010; Arikoglu *et al.*, 2015).

Έχει αναφερθεί υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης τύπου IV DHR κατά τη διάρκεια γεκικευμένων ιογενών λοιμώξεων ή εξάρσεων αυτοάνοσων νοσημάτων (Aceves-Avila and Benites-Godínez, 2008; Tsai *et al.*, 2019). Και οι δύο αυτές τελευταίες περιπτώσεις χαρακτηρίζονται από αυξημένη αντιδραστικότητα των T λεμφοκυττάρων, αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών και υψηλή έκφραση HLA πρωτεϊνών και συνδιεγερτικών μορίων (Aceves-Avila and Benites-Godínez, 2008).

Ιογενείς λοιμώξεις που δρουν ως προδιαθεσικοί παράγοντες στην εμφάνιση αντιδράσεων σε συγκεκριμένα φάρμακα φαίνονται στον Πίνακα 4:

Πίνακας 4: Ιογενείς λοιμώξεις ως προδιαθεσικοί παράγοντες αλλεργίας σε συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων (Anci *et al.*, 2020).

Ιός	Φαρμακευτική αλλεργία
Ιός Epstein Barr	Πενικιλίνη
Ανθρώπινος ιός του έρπητα 6 (HHV 6)	Αντιεπιληπτικά και άλλοι παράγοντες
CMV	Αντιβιοτικά
Λοίμωξη από HIV	TMP-SMX
Ιογενής λοίμωξη σε μικρά παιδιά	Αμοξικιλίνη

Έχει παρατηρηθεί ότι κάποιες περιπτώσεις DRESS εμφανίζονται συχνότερα σε κάποιους ασθενείς που φέρουν συγκεκριμένα αλληλόμορφα HLA. Όπως για παράδειγμα μετά από χορήγηση αλλοπουρινόλης/ οξυπουρινόλης, DRESS θα εμφανιστεί κυρίως σε ασθενείς με HLA-B*58:01 ή μετά από χορήγηση αμπακαβίρης αποκλειστικά σε ασθενείς με HLA-B*57:01. Στην περίπτωση που κάποιος ασθενής βρεθεί να έχει κάποιο υψηλού κινδύνου HLA προφίλ τότε θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση των συσχετιζόμενων φαρμάκων όχι μόνο από τα άτομα αυτά αλλά και από τα υπόλοιπα μέλη της οικογενείας τους καθώς έχουν περιγραφεί οικογενείς περιπτώσεις τέτοιων φαρμακευτικών αντιδράσεων (Chang *et al.*, 2020). Επί του παρόντος έχουν δημοσιευτεί συστάσεις για έλεγχο παρουσίας συγκεκριμένων HLA γονοτύπων πριν τη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, οξακαρβαμαζεπίνης, αμπακαβίρης και αλλοπουρινόλης (Chang *et al.*, 2020; Sung *et al.*, 2020).

A.5. Ταξινόμηση Φαρμακευτικών Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας (DHR)

Οι DHR είναι δυνατόν να ταξινομηθούν με βάση το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ της έναρξης της χορήγησης του φαρμάκου και της εμφάνισης των κλινικών εκδηλώσεων, καθώς και με βάση τον πιθανό υποκείμενο αιτιολογικό μηχανισμό ή την αλληλεπίδραση του φαρμάκου με φλεγμονώδη κύτταρα ή κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Πρακτικά στην κλινική πράξη, οι DHR ταξινομούνται συνήθως με συνδυασμό των προηγούμενων χαρακτηριστικών (Demoly *et al.*, 2014).

A.5.1 Ταξινόμηση βάση του χρόνου έναρξης των συμπτωμάτων από την έναρξη χορήγησης φαρμάκου

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Αλλεργίας (World Allergy Organization) συστήνει την ταξινόμηση των DHRs με βάση το χρόνο εμφάνισης των συμπτωμάτων σε

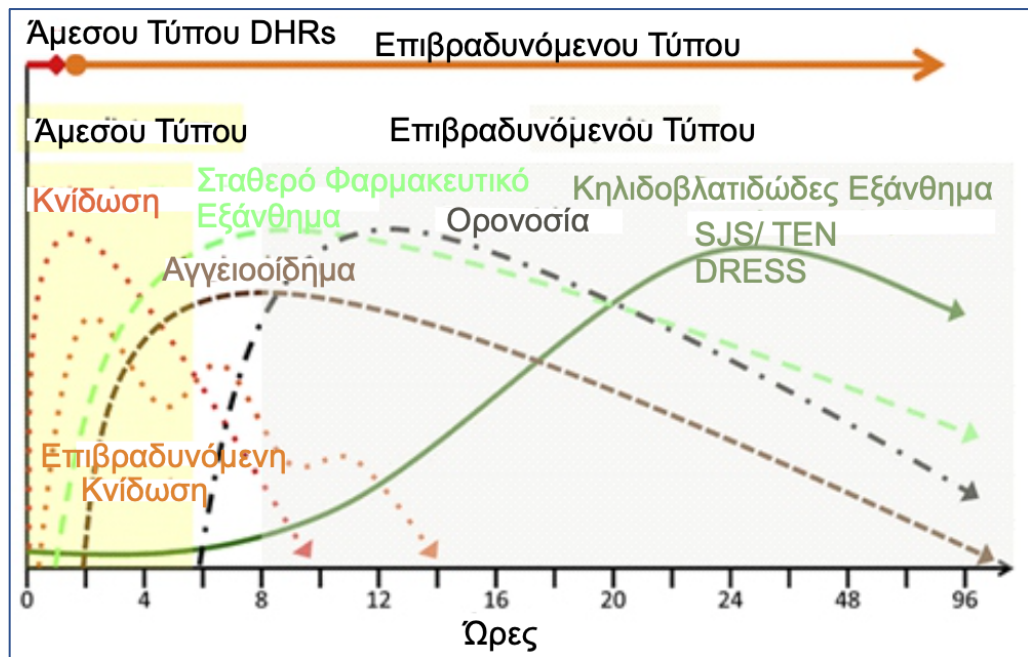
άμεσου τύπου αντιδράσεις και σε επιβραδυνόμενες DHRs (Johansson *et al.*, 2004).

Άμεσου τύπου DHRs: στην πλειοψηφία τους θεωρείται ότι αφορούν σε IgE διαμεσολαβούμενες, τύπου I αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αυτές χαρακτηριστικά εμφανίζονται εντός 1 ώρας από τη λήψη της πρώτης χορηγούμενης δόσης ή έως 6 ώρες αργότερα. Η τελευταία περίπτωση μπορεί να οφείλεται σε από τους στόματος χορήγηση φαρμάκων σε συνδυασμό με λήψη τροφής η οποία επιβραδύνει τη γαστρεντερική απορρόφηση. Επόμενη έκθεση στο ίδιο φάρμακο μπορεί να προκαλέσει πιο σοβαρά συμπτώματα έως και δυνητικά θανατηφόρα αναφυλαξία (Demoly *et al.* 2014). Επιβραδυνόμενες DHR: Σε αυτή την κατηγορία ταξινομούνται κυρίως οι αντιδράσεις που εμφανίζονται μετά την πρώτη ώρα, και συχνότερα μετά τις 6 ώρες, από τη χορήγηση φαρμάκου ενώ στην πλειοψηφία των περιπτώσεων έχει προηγηθεί πολυήμερη θεραπεία με το ύποπτο φάρμακο (Demoly *et al.*, 2014). Για παράδειγμα, επιβραδυνόμενες DHR στην πενικιλίνη εμφανίζονται τυπικά μεταξύ 7^{ης} και 10^{ης} ημέρας θεραπείας ή ακόμη και 1 με 2 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Θεωρείται ότι πρόκειται για μη IgE διαμεσολαβούμενες αντιδράσεις, δηλαδή τύπου II, III ή IV σύμφωνα με την κατάταξη των Gell και Coombs (Demoly, 2014). Σε άλλες περιπτώσεις, όπως σε αυτή του DRESS, η αντίδραση μπορεί να ξεκινά 1-12 εβδομάδες μετά από συνεχή θεραπεία και εκδηλώνεται με πυρετό, εξάνθημα, πολυοργανική συμμετοχή με ή χωρίς συνοδό ηωσινοφιλία και λεμφοκυττάρωση (Mori *et al.*, 2019). Τα συμπτώματα μπορεί να εμμένουν για εβδομάδες ή και μήνες μετά τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου (Criado *et al.*, 2012). Μία χρήσιμη ταξινόμηση των DHRs με βάση όχι μόνο το χρόνο εμφάνισης αλλά σε συνδυασμό με την προκαλούμενη κλινική συνδρομή φαίνεται στην **Εικόνα 4**.

A.5.2 Ανάλογα με τον υποκείμενο ανοσολογικό μηχανισμό

Παραδοσιακά οι ανοσολογικά μεσολαβούμενες αντιδράσεις ανεξαρτήτως αν οφείλονται σε φάρμακα, λοιμώξεις ή αυτοάνοσα νοσήματα, ταξινομούνται σε 4 κατηγορίες κατά Gell και Coombs (T. V. Rajan, 2003; Demoly *et al.*, 2014):

Τύπου I: άμεση έναρξη συμπτωμάτων, διαμεσολαβούμενη από IgE, μαστοκύτταρα και βασεόφιλα.



Τύπου II: καθυστερημένη έναρξη συμπτωμάτων με τη μεσολάβηση IgG, IgM κυτταροτοξικότητας εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα. Διακρίνεται σε IIa (κυτταροπενίες) και IIb (νόσος Graves, χρόνια αυθόρμητη κνίδωση)

Τύπου III: καθυστερημένη έναρξη συμπτωμάτων με την εναπόθεση IgG ανοσοσυμπλεγμάτων και ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Εικόνα 4: Ταξινόμηση DHRs ανοσολογικών και μη, με βάση το χρόνο εμφάνισης και τις κλινικές εκδηλώσεις σε άμεσου τύπου και επιβραδυνόμενου (Demoly et al., 2014).

Τύπου IV: επιβραδυνόμενη αντίδραση με τη μεσολάβηση T λεμφοκυττάρων. Οι τύπου IV υπερευαισθησία περαιτέρω ταξινομείται σε υποκατηγορίες IVa, IVb, IVc, IVd, όπως φαίνεται στον Πίνακα 6 (T. V. Rajan, 2003; Uzzaman and Cho, 2012; Dispenza, 2019).

Φαρμακευτικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I και IV είναι συχνότερες από τις τύπου II και III, απαιτούν συνήθως μακροχρόνια και σε υψηλές δόσεις θεραπεία. Η πλειοψηφία των φαρμάκων προκαλούν ένα τύπο υπερευαισθησίας (Bouvy, De Bruin and Koopmanschap, 2015). Κατ'εξάίρεση κάποιες κατηγορίες φαρμάκων όπως η πενικιλίνη μπορούν να εκλύουν και τους 4 τύπους (Kimberly G. Blumenthal et al., 2019).

Παρατηρείται ότι στις ανοσολογικά διαμεσολαβούμενες DHR συμπεριλαμβάνονται τόσο οι IgE διαμεσολαβούμενες αντιδράσεις (όπως η κνίδωση και η αναφυλαξία), όσο και οι διαμεσολαβούμενες από τα T λεμφοκύτταρα (π.χ. SCARs). Παρά το γεγονός ότι αυτή η ταξινόμηση είναι

χρήσιμη, ωστόσο δεν μπορεί να εξηγήσει το σύνολο των αλλεργικών φαρμακευτικών κλινικών συνδρόμων (Demoly et al, 2014).

Στον Πίνακα 6 περιλαμβάνονται οι ανοσολογικά μεσολαβούμενες DHR με βάση το μηχανισμό, τις κλινικές εκδηλώσεις και τη χρονική συσχέτιση μεταξύ πρώτης εμφάνισης συμπτωμάτων και έναρξης φαρμάκου.

Πίνακας 5: Ταξινόμηση αλλεργικών DHRs με βάση το μηχανισμό, τις κλινικές εκδηλώσεις και τη χρονική συσχέτιση μεταξύ πρώτης εμφάνισης συμπτωμάτων και έναρξης φαρμάκου. (T. V. Rajan, 2003; Uzzaman and Cho, 2012; Dispenza, 2019).
Abbreviations > DHR: Drug Hypersensitivity Reaction. Ig: Immunoglobulin.

Ταξινόμηση αλλεργικών DHRs: μηχανισμός, κλινικές εκδηλώσεις, χρονική συσχέτιση			
Τύπος ανοσολογικής DHR	Μηχανισμός	Κλινικές εκδηλώσεις	Χρονική συσχέτιση
Τύπου I (IgE μεσολαβούμενες)	Σύμπλεγμα φαρμάκου-IgE συνδέεται στα μαστοκύτταρα προκαλώντας απελευθέρωση ισταμίνης και φλεγμονωδών μεσολαβητών	Αναφυλαξία, κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος	Λεπτά έως ώρες μετά την έκθεση στο φάρμακο
Τύπου II (κυτταροτοξική)	Ειδικά IgG/IgM αντισώματα έναντι κυττάρων που η επιφάνεια τους καλύπτεται από σύμπλοκα απτίνης-φαρμάκου	Αναιμία, θρομβοπενία, κυτταροπενία	Ποικίλει
Τύπου III (από ανοσοσυμπλέγματα)	Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων φαρμάκου-αντισώματος, ενεργοποίηση του συμπληρώματος και φλεγμονή	Ορονοσία, αγγειίτιδα, φαρμακευτικός πυρετός, εξάνθημα, αρθραλγία	1-3 εβδομάδες μετά την έκθεση στο φάρμακο
Τύπου IV (επιβραδυνόμενη)	Παρουσίαση στα T λεμφοκύτταρα μορίων του φαρμάκου μέσω MHC και απελευθέρωση κυτταροκινών και φλεγμονωδών μεσολαβητών. Σχετίζεται με επιστράτευση ηωσινοφύλων, μονοκυττάρων και ουδετεροφύλων	Δερματίτιδα εξ επαφής Δερματικά εξανθήματα Μεμονωμένη προσβολή οργάνου	2-7 ημέρες μετά την έκθεση

A.5.3 Ταξινόμηση βάση του τρόπου αλληλεπίδρασης του φαρμάκου με το ανοσοποιητικό σύστημα

Τα φάρμακα, τα οποία είναι συνήθως μικρομοριακές ενώσεις με μέγεθος <1000 Daltons, μπορούν να αλληλεπιδράσουν με ποικίλα ανοσολογικά και/ή φλεγμονώδη μονοπάτια με διάφορους τρόπους:

Μοντέλο απτίνης (ανοσολογική διέγερση): τα περισσότερα φάρμακα είναι τόσο μικρά μόρια που δεν μπορούν αφ'εαυτά να προκαλέσουν ανοσολογική απάντηση. Ωστόσο, μερικά φάρμακα έχουν ή αποκτούν την ιδιότητα να συνδέονται ομοιοπολικά με διάφορες πρωτεΐνες του οργανισμού μετατρέποντας αυτές σε νέο-αντιγόνα (πρωτεΐνες-απτίνες ή σύμπλεγμα απτίνης/πεπτιδίου) που εκλύουν ανοσολογική απάντηση έναντι του τροποποιημένου αυτού συμπλέγματος με τη μεσολάβηση κυρίως ανοσοσφαιρινών IgE, IgG ή T λεμφοκυττάρων (Πίνακας 7) (Pichler, 2019). Οι κλινικές εκδηλώσεις αυτών των φαρμακευτικών εκδηλώσεων ποικίλουν (π.χ. αλλεγική δερματίτιδα εξ επαφής σε 1-χλωρο-2,4,-δινιτροβενζένιο (DNCB), IgE διαμεσολαβούμενη αντίδραση στην πενικιλίνη).

Φαρμακολογική αλληλεπίδραση με ανοσολογικούς υποδοχείς (p-i αντιδράσεις): ένα ποσοστό ανοσολογικά διαμεσολαβούμενων αντιδράσεων θεωρείται ότι οφείλονται σε μία εκτός στόχου αντίδραση του φαρμάκου με κάποιον ανοσολογικό υποδοχέα όπως με τις πρωτεΐνες του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA) ή με τους υποδοχείς των T λεμφοκυττάρων (TCR). Αυτό το μοντέλο αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα φάρμακα έχει χαρακτηριστεί ως «φαρμακολογική επίδραση με ανοσολογικό υποδοχέα» ή «p-i αντίδραση». Το φάρμακο προτείνεται ότι δημιουργεί έναν ισχυρό μη ομοιοπολικό δεσμό απευθείας με τον ανοσολογικό υποδοχέα στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων προκαλώντας ενεργοποίηση, πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των T λεμφοκυττάρων (Pichler, Werner, 2019). Χαρακτηριστικά παραδείγματα αυτών των φαρμακευτικών αντιδράσεων είναι το MPE, το SJS/TEN, το σύνδρομο DRESS, η φαρμακευτική ηπατίτιδα κτλ. (Pichler et al., 2015). Οι p-i αντιδράσεις μπορεί να είναι δοσοεξαρτώμενες (Pichler et al., 2015)..

Ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις: στις DHRs εντάσσονται και οι ψευδοαλλεργικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αποτελούν μία ετερογενή ομάδα αντιδράσεων που ομοιάζουν κλινικά με τις IgE αλλεργικές φαρμακευτικές αντιδράσεις αλλά χωρίς να αποδεικνύεται η εμπλοκή συγκεκριμένης IgE, IgG ή άλλου ανοσολογικού μηχανισμού (Blanca-Lopez *et al.*, 2018). Αν και έχουν φλεγμονώδες υπόβαθρο, ωστόσο, η έκλυση τους δεν προϋποθέτει ευαισθητοποίηση ή ανοσολογική ειδικότητα. (Blanca-Lopez *et al.*, 2018). Ο όρος «αναφυλακτοειδείς» είναι προτιμότερο να μην χρησιμοποιείται πλέον καθώς είναι δυνατόν να δημιουργηθεί σύγχυση με τις αληθώς αλλεργικές IgE διαμεσολαβούμενες αναφυλακτικές αντιδράσεις, οι οποίες είναι σοβαρές αντιδράσεις, δυνητικά θανατηφόρες και χρήζουν διαφορικής διαγνωστικής προσπέλασης και θεραπείας (Demoly *et al.*, 2014). Τόσο στην περίπτωση των ψευδοαλλεργικών όσο και των αλλεργικών αντιδράσεων τύπου I, αυτές εμφανίζονται άμεσα (εντός λεπτών) και είναι δυνατόν να εκδηλωθούν με κνίδωση, αγγειοοίδημα και αναφυλαξία κυρίως λόγω αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η άμεση ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων μετά από χορήγηση σκιαγραφικών ή βανκομυκίνης (Navinés-Ferrer *et al.*, 2018). Η διαφορική διάγνωση μεταξύ αλλεργικής και ψευδοαλλεργικής DHRs είναι εξαιρετικά δύσκολη. Για παράδειγμα συμπτώματα οξείας κνίδωσης μετά από χορήγηση NSAIDs μπορεί να προκληθεί τόσο μέσω IgE αντισωμάτων αλλά και μέσω μη ειδικών φλεγμονωδών βιοχημικών οδών (Zhang *et al.*, 2018b).

A.5.4 Ταξινόμηση σε φαινότυπους, ενδότυπους και βιοδείκτες

Έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με DHR με παρόμοια κλινική συμπτωματολογία (φαινότυποι) εμφανίζουν διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία. Η παρατήρηση αυτή υποδηλώνει την ύπαρξη διαφορετικών υποκείμενων μηχανισμών (ενδότυποι) λαμβάνοντας υπόψη τυχόν ποικιλομορφία σε γενετικά, φαρμακολογικά, ανοσολογικά, βιολογικά και φυσιολογικά μονοπάτια εντός του ίδιου φαινοτύπου (Castells and Boston, 2017). Πρόσφατη ομοφωνία PRACTAll μεταξύ AAAAI και EAACI στα πλαίσια καθορισμού κριτηρίων ιατρικής ακριβείας (precision medicine) σχετικών με τις DHR, περιέγραψε εκτενώς τις DHRs με βάση φαινότυπους (άμεσου ή επιβραδυνόμενου τύπου DHR, με ή χωρίς προηγούμενη έκθεση στο υπαίτιο φάρμακο, με κλινικές

εκδηλώσεις από ένα ή περισσότερα όργανα κ.α.), ενδότυπους (IgE ή άμεση ενεργοποίηση μαστοκυττάρων, T-διαμεσολαβούμενες DHRs, γενετική προδιάθεση επί παρουσίας συγκεκριμένων φαινοτύπων κ.α.) και βιοδείκτες (δερμοεπιδερμидικές δοκιμασίες, ειδικές IgE ορού, δοκιμασία ενεργοποίησης βασεόφιλων, τρυπτάση ορού κ.α.) (Muraro *et al.*, 2017). Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει μία πιο ευρεία ταξινόμηση των DHR, ενσωμάτωση όλων των κλινικών συνδρόμων DHR, καλύτερη καταννόηση των υποκείμενων μηχανισμών και πιο εξατομικευμένη θεραπεία.

A.6. Μηχανισμοί Φαρμακευτικής Αλλεργίας

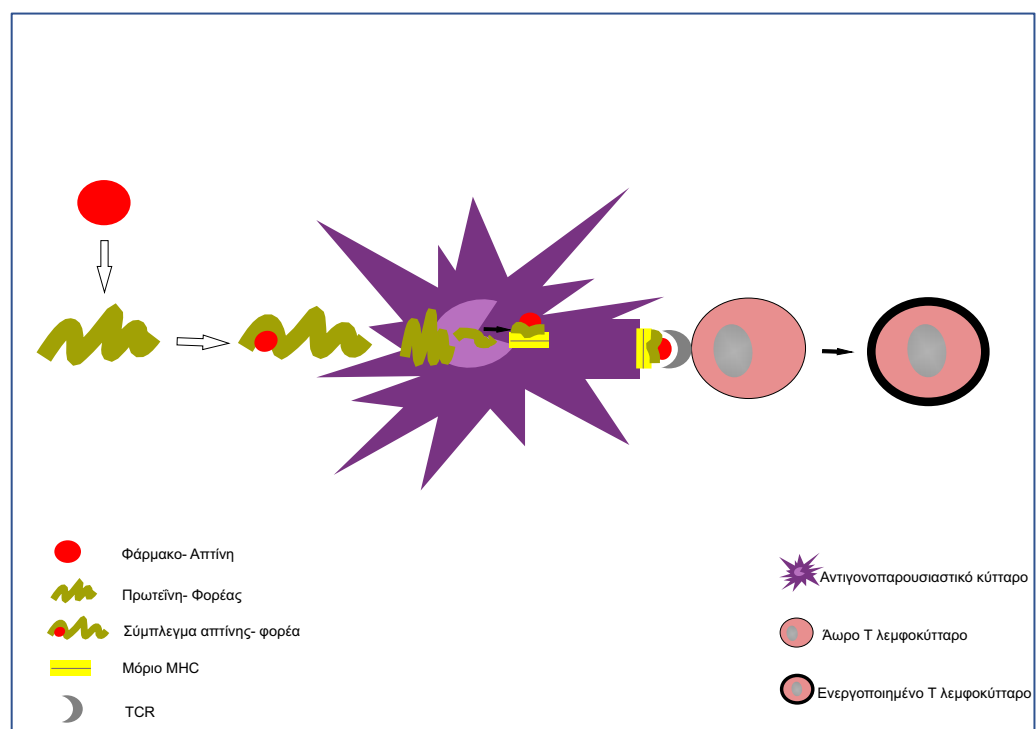
Οι μηχανισμοί των DHR συμπεριλαμβανομένης και της φαρμακευτικής αλλεργίας δεν έχουν διευκρινιστεί επαρκώς αν και νέα δεδομένα εμφανίζονται συνεχώς στη βιβλιογραφία. Οι περισσότεροι από τους μηχανισμούς αυτούς αφορούν σε μοντέλα που προέκυψαν από πειραματικές μελέτες, ενδεικτικά παραδείγματα των οποίων αναφέρονται.

Η DA αποτελεί μία τύπου B, off target ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου μετά από ειδική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και ειδικότερα της επίκτητης ανοσίας (adaptive immunity) (Brockow *et al.*, 2015). Προηγούμενη έκθεση στο ύποπτο φάρμακο δεν είναι πάντοτε απαραίτητη για την έκλυση ανοσολογικής DHR (Chung *et al.*, 2008), (Brusch *et al.*, 2013).

A.6.1. Ανοσολογικοί μηχανισμοί κατά τη φάση ευαισθητοποίησης (sensitization phase) της φαρμακευτικής αλλεργίας

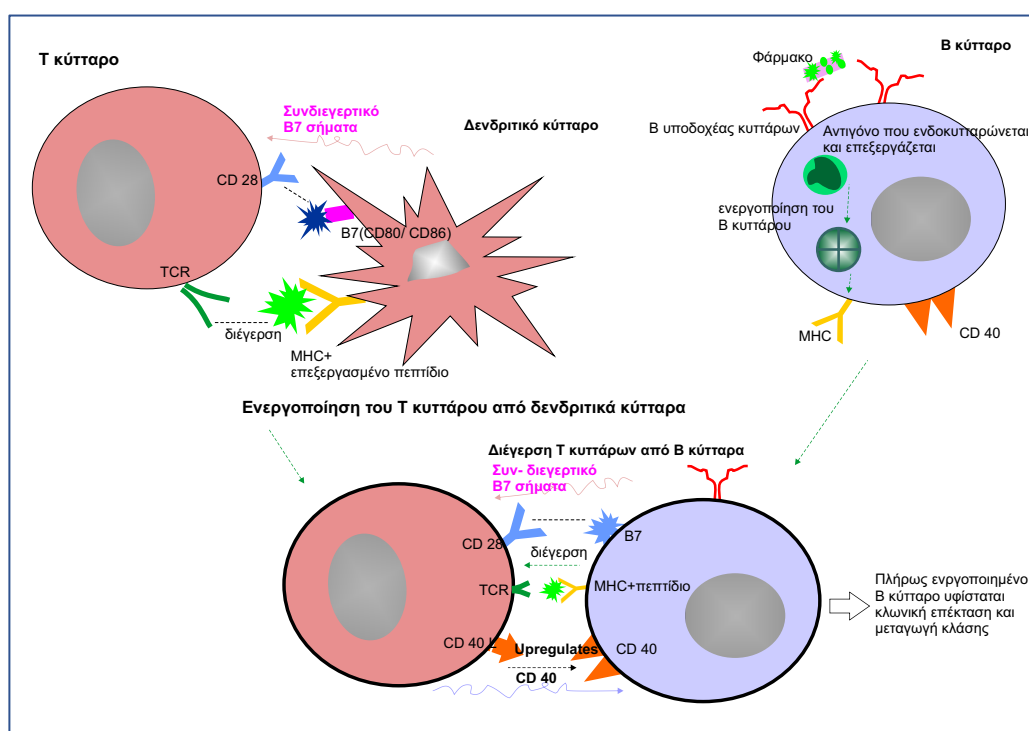
Ως ευαισθητοποίηση σε φάρμακο ορίζεται η αρχική ενεργοποίηση, ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση ειδικών έναντι του φαρμάκου T λεμφοκυττάρων. Αυτό μπορεί να επηρεάζει μόνο τα T λεμφοκύτταρα ή και τα B, οδηγώντας επιπλέον στη δημιουργία ειδικών έναντι του φαρμάκου αντισωμάτων (κυρίως IgE ή IgG/IgM). Ενδιαφέρον είναι ότι κάποιες μικρού μεγέθους χημικές ουσίες (π.χ. <1 kDt) μπορεί να αποκτήσουν ανοσοδιεγερτική δράση μετά από ομοιοπολική σύνδεση με μεγαλύτερα μακρομόρια (εξωκυττάρια/ενδοκυττάρια πρωτεΐνες στον ορό του ασθενούς όπως η αλβουμίνη και οι ιντεγκρίνες). Σε αυτή την περίπτωση το φάρμακο αποκαλείται απτίνη, και το νέο μόριο που προκύπτει, σύμπλεγμα απτίνης-φορέα, έχει ικανότητα ενεργοποίησης των B και T λεμφοκυττάρων. (Günther *et al.*, 2007),

(Naisbitt *et al.*, 2001). Οι προαπτίνες αντιθέτως, είναι ανενεργά φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται (βιοενεργοποίηση) σε ενεργούς μεταβολίτες (απτίνες) οι οποίες εν συνεχεία συνδέονται ομοιοπολικά με πρωτεΐνες του πλάσματος (Aptula, Roberts and Pease, 2007), (Naisbitt *et al.*, 2001). Ειδικά για την ενεργοποίηση και περαιτέρω ευαισθητοποίηση των T λεμφοκυττάρων απαιτείται προηγούμενη πρόσληψη και επεξεργασία του συμπλέγματος απτίνης-πρωτεϊνικού φορέα από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (antigen presenting cells, APCs) και στη συνέχεια παρουσίαση τμημάτων αυτών στα T λεμφοκύτταρα των επιχώριων λεμφαδένων δια μέσου μορίων HLA (Εικόνα 5) (Naisbitt *et al.*, 2001). Στους επιχώριους λεμφαδένες άωρα T λεμφοκύτταρα (naïve T cells, nTcells) (CD4+ ή CD8+) αναγνωρίζουν αυτά τα σύμπλοκα απτίνης-φορέα και στη συνέχεια πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε: βραχύβια δραστικά T λεμφοκύτταρα (effector T cells, T_{eff}), δραστικά T κύτταρα μνήμης (effector T memory cells, T_{EM}), και κεντρικά T κύτταρα μνήμης (central memory T cells, T_{CM}) με μεγάλο χρόνο ζωής (Mora and von Andrian, 2006). Τα T_{eff} φαίνεται να μετακινούνται στον ιστό προέλευσης (γένεσης) του συμπλόκου απτίνης-φορέα. Τα nTcells και τα T_{CM} μετακινούνται στους λεμφαδένες.



Εικόνα 5: Ευαισθητοποίηση άωρων T λεμφοκυττάρων (nT λεμφοκύτταρα) (ροζ δίσκος με γκρι πυρήνα) από σύμπλεγμα φαρμάκου με ιδιότητες απτίνης (κόκκινος

δίσκος) και πρωτεϊνικού φορέα (πράσινη ελικοειδής δομή) όπως για παράδειγμα η αλβουμίνη. Το σύμπλεγμα απτίνης-πρωτεΐνης φαγοκυτταρώνεται και επεξεργάζεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs), κυρίως τα δενδριτικά κύτταρα (αστεροειδής δομή μωβ χρώματος). Στη συνέχεια, τα αντιγόνα παρουσιάζονται μέσω μορίων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC) (κίτρινο ορθογώνιο σχήμα) στα nT λεμφοκύτταρα μέσω σύνδεσης σε υποδοχείς των T λεμφοκυττάρων (TCRs) (γκρι ημισελήνοειδές σχήμα) και τα ενεργοποιούν (ροζ δίσκος με γκρι πυρήνα και περιφερικό μαύρο δακτύλιο).



Εικόνα 6: Ενεργοποίηση T και B λεμφοκυττάρων από μεγάλου μοριακού βάρους πρωτεϊνικά φάρμακα κατά τη φάση της ευαισθητοποίησης. Πάνω, αριστερά, τα ενεργοποιημένα έναντι φαρμάκου (πράσινη αστεροειδής δομή) T λεμφοκύτταρα (ροζ δίσκος) εκφράζουν στην επιφάνεια τους το συνδιεγερτικό μόριο CD28 (μπλε υποδοχέας σχήματος Y) το οποίο συνδέεται με το B7 (ή CD80/86) μόριο (φούξια κύλινδρος) στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων (ροζ αστεροειδής δομή). Απαραίτητη επίσης προϋπόθεση είναι η σύνδεση του TCR (πράσινη δομή σχήματος Y) στην επιφάνεια των T λεμφοκυττάρων με φαρμακευτικό αντιγόνο που παρουσιάζεται μέσω μορίων MHC (κίτρινη δομή σχήματος Y) στην επιφάνεια των APCs. Πάνω, δεξιά, η αρχική ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων (μωβ δίσκος) γίνεται με απευθείας σύνδεση του φαρμακευτικού αντιγόνου με τον υποδοχέα των B κυττάρων (κόκκινη δομή σχήματος Y). Κάτω, για την περαιτέρω ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων απαιτείται η παρουσίαση του φαρμακευτικού αντιγόνου στα T λεμφοκύτταρα μέσω μορίων MHC στην επιφάνεια των B λεμφοκυττάρων, η σύνδεση του CD28 μορίου των T κυττάρων με τα μόρια CD80/86 στην επιφάνεια των B κυττάρων και τέλος η σύνδεση του CD40 μορίου (πορτοκαλί τριγωνική δομή) στην επιφάνεια του B κυττάρου με το CD40 ligand (πορτοκαλί τόξο) στην επιφάνεια του T κυττάρου. Abbreviations > CD: Cluster of Differentiation. MHC: Major Histocompatibility Complex. TCR: T cell Receptor.

Ευαισθητοποίηση B λεμφοκυττάρων και παραγωγή ειδικών αντισωμάτων (antibody, Ab): τα σύμπλοκα απτίνης-πρωτεΐνης μπορεί να είναι ανοσοδιεγερτικά και για τα B λεμφοκύτταρα. Τα B λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες ανοσοσφαιρινών (immunoglobulin, Ig) μετά από σύνδεση με ειδικά έναντι του φαρμάκου T λεμφοκύτταρα (Schnyder and Pichler, 2015). Πιο συγκεκριμένα, ο CD40 ligand (συνδέτης) που εκφράζεται στην επιφάνεια των CD4+ T κυττάρων συνδέεται με το CD40 μόριο στην επιφάνεια των B λεμφοκυττάρων συμβάλλοντας στην περαιτέρω διαδικασία ωρίμανσης τους (Pieper, Grimbacher and Eibel, 2013). Ειδικότερα, επί παρουσίας Thelper-2 κυτταροκινών (IL4, IL5, IL10) γίνεται αλλαγή τάξης (class switch) από IgM σε IgE από τα B κύτταρα. Αντιθέτως, επί παρουσίας Thelper-1 κυτταροκινών ευνοείται η παραγωγή IgM και IgG αντισωμάτων (Εικόνα 6).

Διασταυρούμενη ευαισθητοποίηση: εκτός από περιπτώσεις ευαισθητοποίησης σε φάρμακο, ευαισθητοποίηση συμβαίνει και σε διασταυρούμενα αντιγόνα ανεξάρτητα του φαρμάκου (π.χ. περιβαλλοντικά αντιγόνα) βλέπε Πίνακα 8. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η περίπτωση αλλεργίας στη κετουξιμάμπη, με το 68% των ασθενών (17/25) να έχουν ειδικά IgE αντισώματα έναντι γαλακτόζης-α-1,3-γαλακτόζης προ έναρξης θεραπείας (Chung *et al.*, 2008). Η αλληλουχία αυτή αποτελεί σύμπλοκο μεταξύ αντιγόνου και του τμήματος πρόσδεσης του αντιγόνου στη βαρεία αλυσίδα της κετουξιμάμπης το οποίο ανευρίσκεται και στην ομάδα αίματος ABO. Επίσης, ασθενείς που έλαβαν φολοκοδίνη ανέπτυξαν IgE αντισώματα στη φολοκοδίνη, μορφίνη, σουξαμεθόνιο καθώς και αλλεργία σε μυοχαλαρωτικά και σκιαγραφικά ακόμη και στην πρώτη έγχυση (Harboe *et al.*, 2007). Τροφές και καλλυντικά επίσης, είναι γνωστά αίτια διασταυρούμενης αντίδρασης με φάρμακα (Birnbbaum and Vervloet, 1991), (Peroni *et al.*, 2001).

Πίνακας 6: Διασταυρούμενη ευαισθητοποίηση σε περιβαλλοντικά αντιγόνα που σχετίζονται με πρόκληση φαρμακευτικής αλλεργίας. Η αλλεργική αντίδραση μπορεί να προκαλείται ακόμη και μετά από την πρώτη έκθεση στο φάρμακο.
Abbreviations > DA: Drug Allergy. Ig: Immunoglobulin.

Τύπος DA/ Φάρμακο	Διασταυρούμενη ευαισθητοποίηση	Βιβλιογραφία
αναφυλαξία σε μυοχαλαρωτικά	Προηγούμενη ευαισθητοποίηση από καλλυντικά, ή μη συνταγογραφούμενα	(Birnbbaum and Vervloet, 1991;

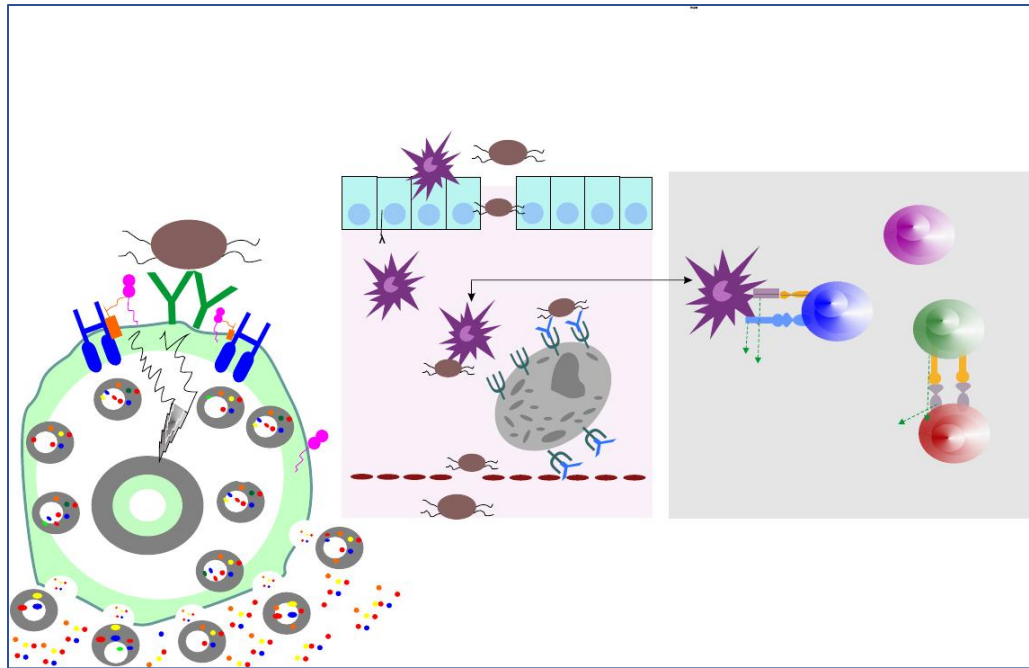
	φάρμακα (π.χ. φολκοδίνη) τα οποία περιέχουν αμμωνιο-ομάδες με έντονη ανοσοδιεγερτική δράση και παραγωγή ειδικών IgE αντισωμάτων	Johansson <i>et al.</i> , 2010).
αναφυλαξία σε κετουξιμάμπη	Κετουξιμάμπη: μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) που αναστέλει τη δράση του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor inhibitor, EGFRi) και χρησιμοποιείται στην ογκολογία. Προηγούμενη ευαισθητοποίηση σε ολιγοσακχαρίτες του φαρμάκου, οι οποίοι περιέχονται επίσης σε πρωτεΐνες θηλαστικών (χοιρινό, βοδινό, αρνί). Η πηγή αρχικής ευαισθητοποίησης είναι άγνωστη. Ίσως εμπλέκονται δήγματα εντόμων.	(Chung <i>et al.</i> , 2008).

A.6.2. Ανοσολογικοί μηχανισμοί κατά τη φάση έκλυσης (effector phase) της φαρμακευτικής αλλεργίας

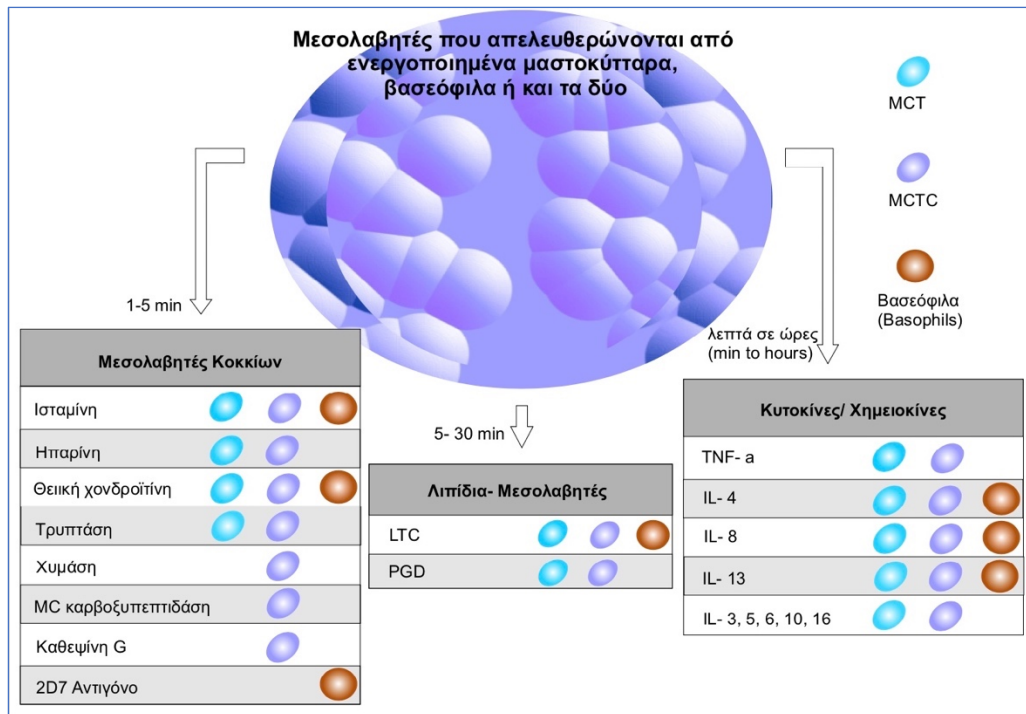
Μετά από ευαισθητοποίηση στο αιτιολογικό φάρμακο ή σε διασταυρούμενο αντιγόνο, επανέκθεση οδηγεί στην έκλυση αλλεργικής αντίδρασης ανάλογα με τους 4 τύπους αντιδράσεων υπερευαισθησίας που πρωτοπεριγράφηκαν από τους Gell και Coombs το 1963 και τροποποιήθηκαν αργότερα (DHRs τύπου I-IV) (T. V Rajan, 2003), (Pichler Prof Dr., 2007).

Τύπου I (IgE διαμεσολαβούμενη) ή άμεσες DHR. Τυπικά εκδηλώνονται εντός 30-60 λεπτά από τη χορήγηση του αιτιολογικού φαρμάκου πλην εξαιρέσεων (Bircher and Scherer Hofmeier, 2012). Η εκδήλωση τους προϋποθέτει την παρουσία IgE ειδικής έναντι του φαρμάκου. Μικρή μειοψηφία ασθενών εμφανίζουν αντισώματα ακόμη και μετά από μία έκθεση στο φάρμακο ενώ η πλειοψηφία δεν εμφανίζει ακόμη και μετά από παρατεταμένη θεραπεία (Caslin *et al.*, 2018). Μετά την παραγωγή τους, τα ειδικά IgE αντισώματα συνδέονται με υποδοχείς IgE στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων κυττάρων σε όλο το σώμα. Νέα έκθεση ακόμη και σε ελάχιστη ποσότητα του φαρμάκου μπορεί να επάγει την εμφάνιση αλλεργικών συμπτωμάτων. Αυτή η «υπερβολική» ευαισθητοποίηση οφείλεται στην εκτεταμένη παρουσία μαστοκυττάρων τα οποία φέρουν στην επιφάνεια τους υψηλής συγγένειας υποδοχείς για την IgE (FcεRI) (Caslin *et al.*, 2018). Έχει επικρατήσει η άποψη ότι ένα αντιγόνο θα πρέπει να παρουσιαστεί σε πολυσθενή μορφή κατά τη φάση έκλυσης της αλλεργικής αντίδρασης. Και μάλιστα είναι απαραίτητο το αλλεργιογόνο να συνδεθεί στην περιοχή της IgE που προορίζεται για την

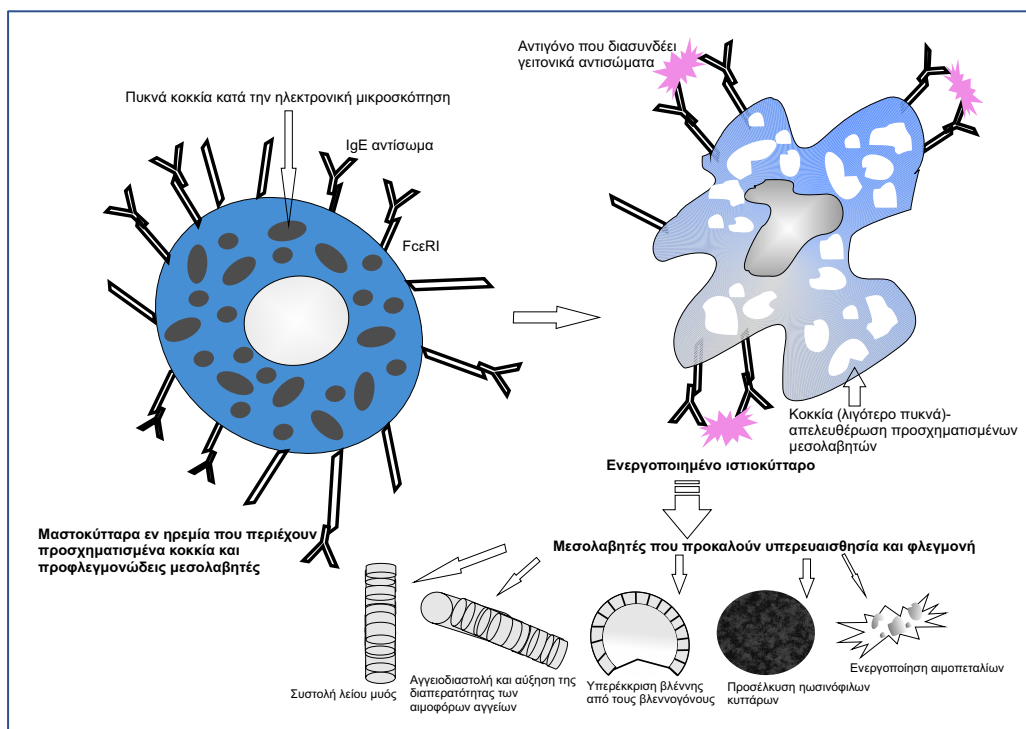
πρόσδεση του αντιγόνου. Σύνδεση δύο ή περισσότερων IgE μορίων στην επιφάνεια γειτονικών μαστοκυττάρων και βασεόφιλων (cross linking) με τη μεσολάβηση του αντιγόνου σαν γέφυρα, οδηγεί στην ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων/βασεόφιλων κυττάρων και την απελευθέρωση ποικίλων μεσολαβητών όπως ισταμίνη, λευκοτριένια, προσταγλανδίνες και κυτταροκίνες (Caslin *et al.*, 2018) (Εικόνα 7 & 8). Οι μεσολαβητές αυτοί προκαλούν αγγειοδιαστολή, αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων, υπερέκκριση βλέννης, βρογχόσπασμο και επιστράτευση των ηωσινοφίλων (Εικόνα 9). Παρά το γεγονός ότι οι IgE-DHRs εμφανίζονται στην πλειοψηφία τους ως κνίδωση ή αγγειοοίδημα, ωστόσο σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να προκληθεί αναφυλαξία (de las Vecillas Sánchez *et al.*, 2017). Αν και ελάχιστη συγκέντρωση του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει έντονη συμπτωματολογία ωστόσο είναι δοσοεξαρτώμενες. Φάρμακα που συνήθως εμπλέκονται σε τύπου I DHRs είναι: πενικιλίνη, κεφαλοσπορίνες, άλλα αντιβιοτικά, μυοχαλαρωτικά, NSAIDs, ινσουλίνη και χημειοθεραπευτικά mAb (Brockow *et al.*, 2015). Οι αντιδράσεις αυτές αν και προκαλούν ανοσολογική μνήμη, ωστόσο μπορεί να εξαφανισθεί με το χρόνο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η IgE-DHR στην πενικιλίνη (Shenoy *et al.*, 2019). 10% ασθενών με αλλεργία στην πενικιλίνη (βάση ιστορικού και δερματικών δοκιμασιών) φαίνεται ότι θα αρνητικοποιήσει τη δερματική δοκιμασία ανά έτος. Το φαινόμενο μπορεί να οφείλεται στη μακροχρόνια αποχή από το φάρμακο. Ωστόσο μελέτη έδειξε ότι ακόμη και μετά από επαναλαμβανόμενη έκθεση σε πενικιλίνη, η επανευαισθητοποίηση δεν είναι συχνή (Sullivan *et al.*, 1981).



Εικόνα 7: **Παθογένεια αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε φάρμακα (DHRs) τύπου I.** Μέση: το σύμπλεγμα φαρμάκου-πρωτεΐνης (καφέ χρώμα) προσλαμβάνεται από τα δενδριτικά κύτταρα (μωβ χρώμα) και στην εικόνα δεξιά παρουσιάζεται στα T λεμφοκύτταρα (μπλε χρώμα) και τα ενεργοποιεί (πράσινο χρώμα). Τα B λεμφοκύτταρα (ροζ χρώμα) υπό την παρουσία της IL4 και άλλων κυτταροκινών χαρακτηριστικών του Thelper 2 μονοπατιού και με τη βήθεια των T λεμφοκυττάρων οδηγούν στην περαιτέρω ωρίμανση των B κυττάρων και την τελική διαφοροποίηση τους σε πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες IgE αντισωμάτων. Τα IgE αντισώματα, στη συνέχεια συνδέονται στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων (γκρι χρώμα) στη μεσαία φωτογραφία, ενώ το σύμπλεγμα φαρμάκου-πρωτεΐνης συνδέεται στην IgE και δρα ως γέφυρα μεταξύ δύο γειτονικών IgE στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων. Αριστερά, όταν η σύνδεση αυτή φτάσει σε ένα κρίσιμο σημείο προκαλείται άμεση αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και πιο όψιμη παραγωγή προφλεγμονωδών και άλλων μεσολαβητών που είναι υπεύθυνοι για τα κλινικά σύνδρομα που παρατηρούνται στις τύπου I DHRs. Abbreviations > DHR: Drug Hypersensitivity Reaction. Ig: Immunoglobulin.



Εικόνα 8: Μεσολαβητές που απελευθερώνονται από τα κοκκία των μαστοκυττάρων (MCT) (με μπλε χρώμα) και τα βασεόφιλων (με πορτοκαλί χρώμα) κατά τις τύπου I DHRs σε φάρμακα. Μεσολαβητές που απελευθερώνονται εντός 5 λεπτών φαίνονται στον πίνακα αριστερά (για παράδειγμα η ισταμίνη και η τρυπτάση). Οι προσταγλανδίνες και τα λευκοτριένια απελευθερώνονται εντός 5 με 30 λεπτών από την έναρξη της αντίδρασης. Αντιθέτως, η απελευθέρωση προσχηματισμένων κυτταροκινών (όπως φαίνεται στο σχήμα δεξιά) απαιτεί από λίγα λεπτά έως αρκετές ώρες. Επίσης, η σύνθεση εκ νέου προφλεγμονωδών κυτταροκινών ευθύνεται για την επιδείνωση των σημείων/συμπτωμάτων τύπου I υπερευαισθησίας κατά τις IgE μεσολαβούμενες DHRs αρκετές ώρες μετά την έναρξη της αντίδρασης.



Εικόνα 9: Κύριες βιολογικές δράσεις αποκοκκίωσης μαστοκυττάρων.

Τύπου II (IgG διαμεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα). Σπάνιες DHRs που εκδηλώνονται ως αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία ή ουδετεροπενία φαρμακευτικής αιτιολογίας, 5 με 8 ημέρες μετά την έναρξη του υπεύθυνου φαρμάκου ή αργότερα (Schnyder and Brockow, 2015; Pichler, 2019). Σε περίπτωση διακοπής και επαναχορήγησης φαρμάκου εμφανίζονται άμεσα (εντός ωρών) από την επαναχορήγηση του φαρμάκου. Η βαρύτητα των αντιδράσεων ποικίλλει, από εντελώς ασυμπτωματικούς έως βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

Στην παθογένεια τους εμπλέκεται IgG ή IgM (όχι IgE) διαμεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα εναντίον της μεμβράνης των περιφερικών ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων, αιμοπεταλίων και πρόδρομων μορφών τους στο μυελό των οστών (Kam and Alexander, 2014). Αρχικά, ειδικά έναντι του φαρμάκου IgG (σπανιότερα IgM) αντισώματα που είχαν σχηματιστεί κατά τη φάση ευαισθητοποίησης, συνδέονται στα φάρμακα ή τους μεταβολίτες τους τα οποία είναι προσκολλημένα στην επιφάνεια των κυττάρων (Bougie, Wilker and Aster, 2006). Για την έκλυση αλλεργίας, απαραίτητη είναι η προηγούμενη παρουσία υψηλού τίτλου IgG/IgM αντισωμάτων έναντι του υπεύθυνου φαρμάκου όπως σε ασθενείς που έχουν λάβει μακροχρόνια, διακοπτόμενη ή/και υψηλή δόση (ASTER *et al.*, 2009), (Kam and Alexander, 2014). Οι ακριβείς παράγοντες δεν έχουν διευκρινιστεί (Curtis, 2014).

Στη συνέχεια, τα κύτταρα τα οποία καλύπτονται από φάρμακο+αντίσωμα παγιδεύονται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα ήπατος και σπληνός μέσω σύνδεσης σε Fc υποδοχείς ή μέσω του συμπληρώματος. Τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας όπως μακροφάγα, μονοκύτταρα και κύτταρα φυσικοί φονείς (natural killer cells, NK cells) τα αναγνωρίζουν ως «ξένα» και συνδέονται στους Fc υποδοχείς των IgG ή IgM αντισωμάτων ενεργοποιώντας μηχανισμούς κυτταροτοξικότητας διαμεσολαβούμενης από αντίσωμα (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) (ASTER *et al.*, 2009), (Aster, 2005), (van der Haar Àvila *et al.*, 2019). Σπανιότερα, μπορεί να προκληθεί ενδαγγειακή καταστροφή μετά από κυτταροτοξικότητα μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα (complement, C). Σε αυτή την περίπτωση, η δομή της μεμβράνης των κυττάρων έχει τροποποιηθεί εγείροντας μία ειδική ανοσολογική απάντηση. Η αναγνώριση τους από τα T λεμφοκύτταρα μέσω διαφορετικών οδών έχει επίσης αναφερθεί.

Οι αντιδράσεις αυτού του τύπου προκαλούνται για όσο διάστημα το φάρμακο κυκλοφορεί σε διαλυτή μορφή.

Φάρμακα που κυρίως εμπλέκονται σε DHRs τύπου II και τα κυριότερα κλινικά σύνδρομα που προκαλούν φαίνονται στον Πίνακα 9 (Moore, 2016), (Kamakshi V Rao, 2014).

Πίνακας 7: Φάρμακα που προκαλούν DHRs τύπου II (Moore, 2016), (Kamakshi V Rao, 2014). DHR: Drug Hypersensitivity Reactions.

Φάρμακα που προκαλούν DHRs τύπου II ταξινόμηση βάση κλινικής εκδήλωσης	
Κλινικό σύνδρομο	Αιτιολογικό φάρμακο
Φαρμακο-επαγόμενη αιμολυτική αναιμία	B-λακταμικά αντιβιοτικά Μεθυλντόπα Κινιδίνη
Φαρμακο-επαγόμενη θρομβοπενία	Κινίνη Ακεταμινοφαίνη Βανκομυκίνη Σουλφοναμίδες (αντιβιοτικά)
Φαρμακο-επαγόμενη ακοκκιοκυτταραιμία	Αντιεπιληπτικά Πυραζολόνες Θειουρακίλη Σουλφοναμίδες Φαινοθειαζίνες

DHRs τύπου III (εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων)

Εκδηλώνονται με πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, αρθραλγίες, κνίδωση, λευκωματουρία, μετά από υψηλή/παρατεταμένη έκθεση σε φάρμακο (Raghavan and Shawar, 2017). Σε επανέκθεση η αντίδραση είναι πιο ταχεία και σοβαρή.

Ο σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων αποτελεί φυσιολογικό φαινόμενο, ασυμπτωματικό. Σπάνια, το εμπλεκόμενο φάρμακο (συμπεριλαμβανομένων και των βιολογικών) δρα ως διαλυτό αντιγόνο και συνδέεται στη σταθερή περιοχή Fc ειδικών έναντι του φαρμάκου IgG₁/IgG₃ (IgM σπανιότερα) αντισωμάτων, σχηματίζοντας μικρού μεγέθους κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα. Αυτά, σε αντίθεση με τα μεγαλύτερου μεγέθους ανοσοσυμπλέγματα δεν μπορούν να κεκαθαρθούν από τα μακροφάγα στην κυκλοφορία. Καθιζάνουν/εναποτίθενται σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των μικρών αγγείων, των αρθρώσεων και του νεφρικού σπειράματος, ενεργοποιούν το συμπλήρωμα με την τοπική παραγωγή αναφυλατοξίνων (C3a, C5A) και προσελκύουν ουδετερόφιλα που παράγουν πρωτεολυτικά ένζυμα (Brockow *et al.*, 2015; Pichler, 2019; Raghavan and Shawar, 2017). Η εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων

στα μικρά αγγεία προκαλεί αντιδράσεις τύπου ορονοσίας, αγγειΐτιδα ή φαρμακευτικό πυρετό (Radić, Martinović Kaliterna and Radić, 2012), (Brockow *et al.*, 2015). Φάρμακα που προκαλούν DHRs τύπου III είναι τα β-λακταμικά αντιβιοτικά (ορονοσία), η κινιδίνη (φαρμακο-επαγόμενος ερυθηματώδης λύκος), εμβόλια και η μινουκυκλίνη (αγγειΐτιδα) (Siegrist, 2007), (Radić, Martinović Kaliterna and Radić, 2012).

Τύπου IV (DHR διαμεσολαβούμενη από T λεμφοκύτταρα). Είναι γνωστές και ως αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας. Αφορούν σε ευρεία ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων από μεμονωμένη προσβολή οργάνου όπως το δέρμα (MPE, δερματίτιδα εξ επαφής, FDE) ή άλλο όργανο (π.χ. φαρμακευτική παγκρεατίτιδα/ηπατίτιδα) έως κακοήγη συστηματικά νοσήματα (π.χ. AGEP, SJS/TEN, DRESS (Brockow *et al.*, 2015; Pichler, 2019). Εκδηλώνονται εντός ημερών έως εβδομάδες από την έναρξη χορήγησης φαρμάκου και οφείλονται στην ενεργοποίηση ειδικών T λεμφοκυττάρων (Πίνακας 10) (Pichler, 2019). Πιο συχνά εμπλεκόμενα είναι τα β-λακταμικά αντιβιοτικά και οι σουλφοναμίδες. Οι μηχανισμοί πρόκλησης τύπου IV DHR δεν έχουν σαφώς διευκρινιστεί. Μία πιθανή εξήγηση μέσω τριών μοντέλων/θεωριών (απτίνης/προαπτίνης, p-i, «altered peptide repertoire») που δεν αποκλείουν η μία την άλλη αναλύονται παρακάτω (Εικόνα 8).

Πίνακας 8: Τύπου IV DHRs-υποκατηγορίες. Εμπλεκόμενοι μεσολαβητές και κύτταρα, παθογένεια και κλινικά παραδείγματα ανά υποκατηγορία τύπου IV DHR. (Celik *et al.* 2009)

Abbreviations > AGEP: Acute Generalised Exanthematous Pustulosis. GM-CSF: Granulocyte Macrophage -Colony Stimulating Factor. IFN γ : Interferon gamma. IL: Interleukin. Th1/2: T helper 1/2. TNF α : Tumor Necrosis alpha. CTL: Cytotoxic T lymphocytes.

Τύπος	Τύπος IVa	Τύπος IVb	Τύπος IVc	Τύπος IVd
Κυτταροκίνες-Μεσολαβητές	IFN- γ , TNF- α (Th1 κύτταρα)	IL-5, IL-4/IL13 (Th2)	Περφορίνη / Granzyme B (CTL)	IL-8 GM-CSF T λεμφ/α
Αντιγόνο	Αντιγονοπαρουσίαση ή άμεση ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων			
Κύτταρα	Ενεργοποίηση μακροφάγων	Ηωσινοφίλα	T λεμφοκύτταρα	Ουδετερόφιλα
Κλινικό παράδειγμα	Δερματίτιδα εξ επαφής, αντίδραση φυματίνης	Χρόνιο άσθμα, χρόνια αλλεργική ρινίτιδα, Κηλιδοβλατιδές εξάνθημα με ηωσινοφιλία	Δερματίτιδα εξ επαφής Κηλιδοβλατιδώδες και πομφολυγώδες εξάνθημα Ηπάτιτιδα	AGEP, νόσος Behcet

A.6.3. Αλληλεπίδραση φαρμάκου με το ανοσοποιητικό σύστημα

Τρία κύρια υποθετικά μοντέλα έχουν προταθεί για να εξηγήσουμε πως τα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν φαρμακευτική αλλεργία, δηλαδή ανοσοδιεγερτική απάντηση ειδική έναντι του φαρμάκου (Πίνακας 7) (Çelik, Pichler and Adkinson, 2014):

- Υπόθεση 1. Το φάρμακο δρα ως αντιγόνο και εκλύει κάποια από τις κλασσικές κατά Coombs & Gell αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I-IV (**θεωρία απτίνης-προαπτίνης**). Η θεωρία αυτή βασίστηκε στις εργασίες των Landsteiner και Jacobs (1935) οι οποίοι ανακάλυψαν ότι εφόσον τα φάρμακα είναι μικρά μόρια (απτένια), δεν είναι δυνατόν να ενεργοποιήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα παρά μόνο στην περίπτωση που δημιουργηθεί σύμπλοκο φαρμάκου/απτενίου-πρωτεΐνης σχηματίζοντας μία τροποποιημένη, δηλαδή «ξένη» (“foreign”) πρωτεΐνη. Ωστόσο, απαραίτητη προϋπόθεση για την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων από μία «ξένη» πρωτεΐνη είναι η προηγούμενη ενεργοποίηση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στην διατύπωση της δεύτερης υπόθεσης.
- Υπόθεση 2. Το 1998 ο Matzinger (Matzinger, 1998) διατύπωσε για πρώτη φορά τη θεωρία του «κινδύνου». Σύμφωνα με αυτή, για να εκλυθεί T-λεμφοκυτταρική ανοσολογική απάντηση ειδική προς συγκεκριμένο αντιγόνο, θα πρέπει αυτό να προκαλεί κάποιου είδους «βλάβη» η οποία αναγνωρίζεται από τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας ως σήμα «κινδύνου». Παράγονται δηλαδή danger-associated molecular patterns (DAMPs) τα οποία εν συνεχεία θα ενεργοποιήσουν τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs). Φαίνεται, λοιπόν ότι οι θεωρίες «απτίνης» και «κινδύνου» είναι συμπληρωματικές.
- Υπόθεση 3. Το φάρμακο αλληλεπιδρά απευθείας με ανοσολογικούς υποδοχείς (TCR, MHC) και ενεργοποιεί ειδικά τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος χωρίς τη μεσολάβηση ενδιάμεσου αντιδραστικού μεταβολίτη (**θεωρία φαρμακολογικής αλληλεπίδρασης με ανοσολογικούς υποδοχείς ή θεωρία p-i**). Η θεωρία αυτή περιλαμβάνει δύο διακριτά μοντέλα, το p-i μοντέλο και το μοντέλο «altered peptide repertoire» κατά τα οποία συνήθως προκαλούνται

σοβαρές DHRs με τη μεσολάβηση των T λεμφοκυττάρων (Pichler *et al.*, 2015).

Με βάση όλα τα παραπάνω μηχανιστικά μοντέλα φαρμακευτικής αλλεργίας, φαίνεται να αναπτύσσεται μία ειδική ως προς το αιτιολογικό φάρμακο ανοσολογική απάντηση με τη συμμετοχή των κλασσικών μηχανισμών ευαισθητοποίησης και έκλυσης. Για παράδειγμα, σε κάποιες φαρμακευτικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου IV, το φάρμακο παρουσιάζεται στα APCs και ενεργοποιεί αρχικά τα T βοηθητικά λεμφοκύτταρα (Th) και στη συνέχεια τα T κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα (CTLs) τα οποία επάγουν την απόπτωση των κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας μέσω αναγνώρισης του συμπλέγματος μόριο HLA τάξης I-φάρμακο. (White *et al.*, 2015).

- Πρόσφατα ωστόσο, αναπτύχθηκε το μοντέλο της ετερόλογης ανοσίας (White *et al.*, 2015). Με βάση την υπόθεση αυτή, ενδογενή T λεμφοκύτταρα που έχουν προηγουμένως αναπτυχθεί έναντι ιών συνδέονται με συμπλέγματα μορίων HLA-πεπτιδίου συνδεδεμένου σε φάρμακο προκαλώντας διασταυρούμενη ανοσολογική απάντηση χωρίς απαραίτητα προηγούμενη ευαισθητοποίηση έναντι του φαρμάκου. Με αυτό τον τρόπο ίσως εξηγείται η άμεση πρόκληση φαρμακευτικού εξανθήματος, σε κάποιες περιπτώσεις, μετά από πρώτη έκθεση στο αιτιολογικό φάρμακο.
- Άλλα μηχανιστικά μοντέλα φαρμακευτικής αλλεργίας αποτελούν: η υπόθεση της μιτοχονδριακής βλάβης/τραύματος, η υπόθεση του φλεγμονοσώματος και η υπόθεση της «unfolded protein response». Με αυτό τον τρόπο μπορεί να προκληθούν τόσο ιδιοσυγκρασιακές φαρμακευτικές αντιδράσεις όσο και αλλεργικές δια μέσου παραγωγής DAMPs.

Τέλος, μη αλλεργικές DHRs που ομοιάζουν κλινικά με αλλεργία (ψευδοαλλεργία) μπορεί να προκληθούν μετά από ενεργοποίηση ή αναστολή της λειτουργίας υποδοχέων ή ενζύμων φλεγμονωδών κυττάρων της φυσικής ανοσίας (innate immunity) (McNeil *et al.*, 2015), (Zhang and Ertl, 2014).

Η θεωρία της απτίνης/προαπτίνης, Αλλεργική/Ανοσολογική ενεργοποίηση:

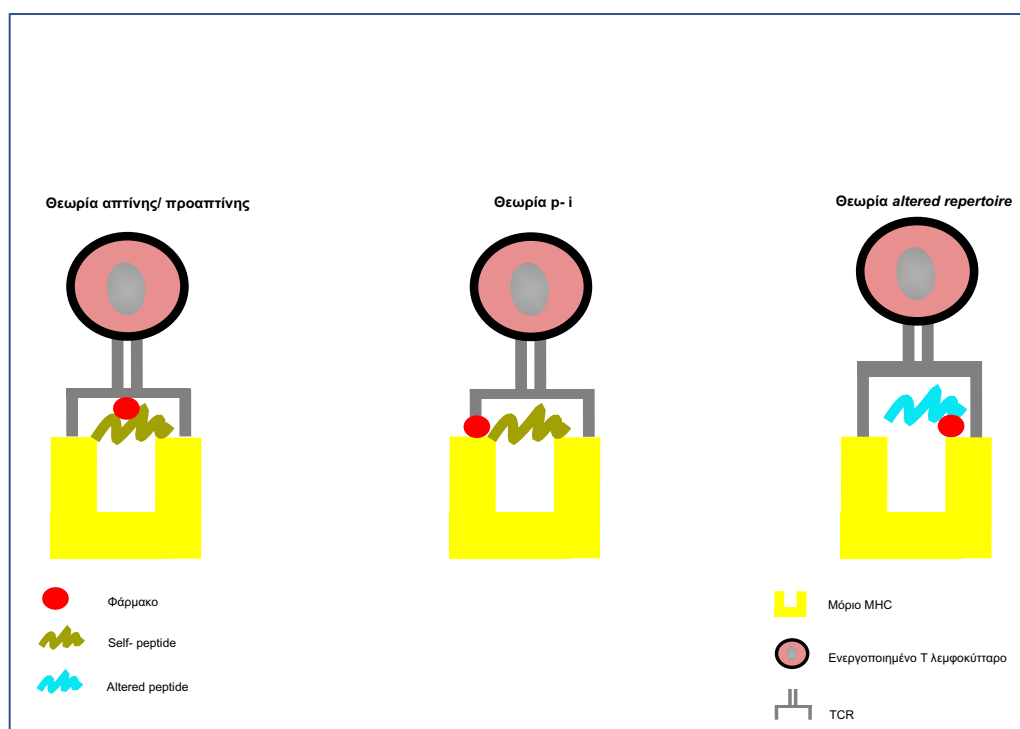
Πρόκειται για αληθή φαρμακευτική αλλεργία. Τα φάρμακα με ιδιότητες απτενίου, συνδέονται ομοιοπολικά σε ένα ειδικό αμινοξύ (π.χ. στη λυσίνη) σε διαφορετικές θέσεις του μορίου αυτόλογων (ανοσολογικά ανεκτών) πρωτεϊνών του πλάσματος (αλβουμίνη) ή διαμεμβρανικών πρωτεϊνών (ιντεγκρίνη,

τρανφερίνη) και τις τροποποιούν. Τα νέα σύμπλοκα απτίνης-πρωτεϊνικού φορέα έχουν ανοσοδιεγερτικές ιδιότητες και συνδέονται σε pattern recognition receptors (PRRs) στην επιφάνεια των APCs άμεσα ή μέσω CD 40, CD80, CD86 και άλλων συνδιεγερτικών μορίων στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων και τα ενεργοποιούν (Pallardy and Bechara, 2017), (Bellón and Blanca, 2011). Στη συνέχεια τα νέο-αντιγόνα υπόκεινται σε ενδοκυττάρια επεξεργασία από τα APCs και διασπώνται σε διάφορα μικρότερα σύμπλοκα απτίνης-πεπτιδίου τα οποία συνδέονται σε διαφορετικά μόρια MHC μέσω των οποίων παρουσιάζονται στα T λεμφοκύτταρα στους επιχώριους λεμφαδένες και τους ιστούς και τα ενεργοποιούν. Φαίνεται ότι η ομοιοπολική σύνδεση απτίνης-πρωτεϊνικού φορέα είναι ανθεκτική στην ενδοκυττάρια επεξεργασία. Η ανοσολογική απάντηση σε αυτή την περίπτωση, είναι πολυκλωνική (πολλαπλοί κλώνοι T και τα B λεμφοκύτταρα με διαφορετικές ειδικεύσεις ενεργοποιούνται ταυτόχρονα). Δεν περιορίζεται δηλαδή σε ένα μεμονωμένο HLA μόριο όπως συμβαίνει σε κάποιες αντιδράσεις με βάση την p-i θεωρία (Pichler and Hausmann, 2017), (Pichler, 2019).

Πίνακας 9: Τα φάρμακα ως ανοσοδιεγέρτες. Παραδείγματα φαρμάκων, μηχανισμός βάση του οποίου προκαλούν ανοσολογική διέγερση και τύπος αντίδρασης υπερευαισθησίας που προκαλείται κατά την τροποποιημένη ταξινόμηση κατά Coombs & Gell. Τροποποιημένος Πίνακας από: (Çelik, Pichler and Adkinson, 2014).

Μηχανισμός		Παράδειγμα	Τύπος εκλυόμενης αντίδρασης
Πλήρη αλλεργιογόνα	Ξένης προέλευσης μακρομόρια	Ανασυνδυσασμένες πρωτεΐνες - ο κετουξιμάμπη - ο ριτουξιμάμπη	Τύπου I
		Ινσουλίνη και άλλες ορμόνες	
		Ένζυμα και πρωταμίνη	
		Αντιοροί	
		Εμβόλια	
	Λειτουργικά-πολυσθενή χημικά	Τετρασθενείς ενώσεις αμμωνίου - ο νευρομυϊκοί αποκλειστές ■ σουκινυλοχολίνη	
Ατελή αλλεργιογόνα /άμεση δράση απτίνης		Καρβοξυμεθυλ-σελουλόζη	Τύπου I-IV
		B-λακταμικά αντιβιοτικά	
		Πενικιλλαμίνη	
		Βαρέα μέταλλα ο χρυσός	

	○ σισπλατίνη	
Ατελή αλλεργιογόνα (προαπτίνη)/μεταβολισμός σε απτίνη	Σουλφοναμίδες	Τύπου I-IV
	Ακεταμινοφαίνη	
	Φαινακετίνη	
	Προκαϊναμίδη	
	Αλοθάνη	
Άμεση ενεργοποίηση ανοσολογικών υποδοχέων «p-i concept»	Σουλφαμεθοξαζόλη	Μόνο Τύπου IV DHRs
	Αμπακαβίρη	
	Λιδοκαΐνη	
	Μεπιβακαΐνη	
	Καρβαμαζεπίνη	
	Λαμοτριγίνη	
	Φλουκλοξακιλλίνη	
	Αλλοπουρινόλη Οξυπουρινόλη	



Εικόνα 8: Μοντέλα/Θεωρίες πρόκλησης ανοσολογικών DHRs. Αριστερά θεωρία απτίνης-προαπτίνης. Στη μέση, θεωρία p-i. Δεξιά, θεωρία «altered repertoire». Abbreviations > MHC: Major Histocompatibility Complex. p-i: pharmacological-immunological. TCR: T cell Receptor.

Σε επανέκθεση στο ίδιο φάρμακο, το σύμπλοκο απτίνης-φορέα αναγνωρίζεται από τα T_{Eff} και τα T_{em} στους ιστούς ή από τα T_{CM} στους λεμφαδένες (Schnyder and Brockow, 2015). Και στη μεν πρώτη περίπτωση προκαλείται ιστική φλεγμονή ενώ στη δεύτερη λεμφαδενική διόγκωση. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιου τύπου DHRs είναι η αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, η IgE-μεσολαβούμενη αναφυλαξία, IgG-μεσολαβούμενη αιμολυτική αναιμία και T-μεσολαβούμενα φαρμακευτικά δερματικά εξανθήματα, σύμφωνα με τους 4 τύπους HR κατά Gell & Coombs (Gorbachev and Fairchild, 2001; Basketter, Kimber and Kolle, 2017). (Pichler, 2019). Διαφορετικοί τύποι αλλεργικής αντίδρασης εμφανίζονται σε διαφορετικούς ασθενείς ή και στον ίδιο (Brockow *et al.*, 2015), (Pichler and Hausmann, 2017).

Φάρμακα που προκαλούν ανοσολογικές αντιδράσεις βάση της θεωρίας απτίνης/προαπτίνης είναι τα B-λακταμικά αντιβιοτικά (MPE, κνίδωση, αναφυλαξία), η σουλφαμεθοξαζόλη, το NO και άλλοι μεταβολίτες (Pichler and Hausmann, 2017).

Η θεωρία απτίνης/προαπτίνης, όμως, δεν εξηγεί το σύνολο των αλλεργικών DHRs. Ως γνωστό τα φάρμακα παρουσιάζονται στα APCs στο σημείο που εφαρμόζονται αρχικά (π.χ. τα απτένια) ή στο σημείο που μεταβολίζονται σε ενεργή μορφή (προαπτίνες). Επίσης, τα T_{Eff} και τα T_{EM} μεταναστεύουν στην περιοχή προέλευσης του συμπλόκου φορέα-απτίνης/προαπτίνης κατά την αρχική ευαισθητοποίηση (Mora and von Andrian, 2006), (Ebert, Schaerli and Moser, 2005). Συνεπώς, τα πιθανά όργανα-στόχοι σε έκλυση αλλεργικής DHR αναμένεται να είναι το ήπαρ (σε φάρμακα τύπου προαπτίνης) ή το γαστρεντερικό (σε από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα τύπου απτίνης). Ωστόσο, φαρμακευτική αλλεργική γαστρεντερίτιδα ή ηπατίτιδα αποτελούν σπάνια κλινικά σύνδρομα. Αυτό ίσως οφείλεται σε επαγωγή μηχανισμού ανοσολογικής ανοχής στο ήπαρ ή το γαστρεντερικό αντί για μηχανισμό ανοσολογικής διέγερσης (Limmer *et al.*, 2000; Ju *et al.*, 2003).

Θεωρία p-i (φαρμακολογική ενεργοποίηση ανοσολογικών υποδοχέων (TCR ή MHC): Τα φάρμακα έχουν σχεδιαστεί έτσι για να ταιριάζουν σε ειδικές θέσεις, «τσέπες», σε διάφορες τρισδιάστατες πρωτεϊνικές δομές μέσω ασθενών μη ομοιοπολικών δυνάμεων όπως οι δυνάμεις VDW, οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις και οι δεσμοί υδρογόνου και να ασκούν τη φαρμακολογική τους δράση (Pichler

et al., 2015), (Pichler, 2002). Κατ'αυτό τον τρόπο μπορούν επίσης να συνδέονται (εκτός στόχου) απ'ευθείας σε ανοσολογικούς υποδοχείς όπως οι πρωτεΐνες HLA και οι TCRs σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα (ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση) (Pichler *et al.*, 2015). Ενδιαφέρον είναι ότι το φάρμακο δεν συνδέεται στη συνήθη περιοχή σύνδεσης αντιγόνων τα οποία παρουσιάζονται μέσω μορίων HLA στα T λεμφοκύτταρα. Συνεπώς, το φάρμακο δεν δρα ως αντιγόνο ούτε υποκαθιστά κάποιο ανοσοδιεγερτικό πεπτίδιο (Pichler *et al.*, 2015).

Οι ανοσολογικοί υποδοχείς-στόχοι, MHC και TCR, είναι εξαιρετικά πολυμορφικοί, τόσο μεταξύ διαφορετικών ατόμων (TCR) όσο και στο γενικό πληθυσμό (MHC) (Rock, Reits and Neefjes, 2016). Υπάρχουν περισσότεροι από 10^{18} διαφορετικοί TCRs ανά άτομο και πάνω από 12.000 διαφορετικά απλότυποι HLA τάξης I και τάξης II στο ανθρώπινο είδος (Davis and Bjorkman, 1988), (Robinson *et al.*, 2015). Συνεπώς, η πιθανότητα για μία τέτοιου είδους εκτός στόχου σύνδεση του φαρμάκου με τους ανοσολογικούς αυτούς υποδοχείς είναι αρκετά υψηλή (Pichler *et al.*, 2015), (Rock, Reits and Neefjes, 2016).

Η θεωρία p-i βασίστηκε αρχικά σε μελέτες ασθενών με φαρμακευτική αλλεργία όπου κλώνοι T λεμφοκυττάρων μνήμης ειδικών έναντι φαρμάκων εμφάνιζαν αντιδραστικότητα στο αιτιολογικό φάρμακο στην εγγενή μορφή του χωρίς αυτό να έχει υποστεί επεξεργασία ή σύνδεση σε κάποια πρωτεΐνη-φορέα. Παρατήρησαν μάλιστα οι ερευνητές ότι επί παρουσίας APCs που έφεραν στην επιφάνεια τους κατάλληλα μόρια MHC, τα αντιδραστικά T λεμφοκύτταρα προκαλούσαν άμεσα (εντός λεπτών) συμπτώματα (Schnyder *et al.*, 1997; Zanni *et al.*, 1998). Επίσης από πειράματα σε ποντίκια φάνηκε ότι η διέγερση των T λεμφοκυττάρων με αυτό τον τρόπο εξαρτάται από συγκεκριμένο TCR (Schmid *et al.*, 2006). Ακόμη και ελάχιστα ανοσογιεγερτικά μόρια μπορούν να προκαλέσουν ειδική έναντι του φαρμάκου ενεργοποίηση, πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των T λεμφοκυττάρων καθώς και παραγωγή κυτταροκινών και κυτταροτοξικότητα με άγνωστο μηχανισμό.

Σε αντίθεση με τα κλασσικά πρωτεϊνικά αντιγόνα, τα φάρμακα δεν περιορίζονται στους λεμφικούς ιστούς αλλά συναντώνται σε όλο το σώμα όπου διαχέονται ή μεταφέρονται διαμέσου της κυκλοφορίας του αίματος. Αν η συγκέντρωση του φαρμάκου στους ιστούς *in vivo* φτάσει σε ένα ικανό σημείο,

το φάρμακο όχι μόνο εκτελεί τη φαρμακολογική του δράση αλλά επίσης αλληλεπιδρά και με τα T λεμφοκύτταρα μέσω των ιδιαίτερα πολυμορφικών T υποδοχέων τους. Τα T λεμφοκύτταρα μνήμης, ως γνωστόν, έχουν χαμηλότερο ουδό ενεργοποίησης σε σύγκριση με τα άωρα T λεμφοκύτταρα. Ως εκ τούτου, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η εκλεκτική επανενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων από φάρμακα μη ανοσοδιεγερτικά, συμβαίνει μέσω T κυττάρων μνήμης τα οποία στο παρελθόν είχαν εξειδικευτεί έναντι κλασσικών πρωτεϊνικών αντιγόνων. Στην περίπτωση που υπάρχει επαρκής αριθμός αντιδραστικών T κυττάρων μνήμης, η αλλεργική αντίδραση εκλύεται άμεσα (εντός ωρών ή ημερών), ακόμη και κατά τη πρώτη χορήγηση του φαρμάκου (Rogers, Dubey and Swain, 2000), (Pennock *et al.*, 2013). Αντίθετα, αν αυτά ανευρίσκονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις, χρειάζεται συνήθως επαναλαμβανόμενη ή παρατεταμένη χορήγηση του αιτιολογικού φαρμάκου για την έκλυση αλλεργικής αντίδρασης (Schnyder and Pichler, 2013; Schnyder and Brockow, 2015; Pichler, 2019). Για την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων σύμφωνα με την p-i θεωρία, απαραίτητη είναι και η επιπρόσθετη αλληλεπίδραση του TCR με μόρια MHC στην επιφάνεια των APCs για πιο ενισχυμένη ανοσολογική απάντηση στο φάρμακο (Pichler, 2019). Συνεπώς, μία πυκνή συγκέντρωση T λεμφοκυττάρων και APCs ευνοεί τις ανοσολογικές αντιδράσεις αυτού του είδους.

Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι τέτοιου είδους συνθήκες πληρούνται στο δέρμα που αποτελεί κύριο όργανο εκδήλωσης DHRs βάση της p-i θεωρίας. Δραστικά T λεμφοκύτταρα μνήμης και ένα πυκνό δίκτυο δενδριτικών κυττάρων ανευρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο δέρμα και ενεργοποιούνται ταχέως κατά τη διείσδυση ενός αντιγόνου συμβάλλοντας στην ανοσοεπαγρύπνιση (Kupper Nooshin K Brinster *et al.*, 2017), (Ramírez-González *et al.*, no date; Kashem, Haniffa and Kaplan, 2017). Οι βασικές αρχές της p-i θεωρίας συνοψίζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 10: Κύριες διαφορές μεταξύ των δύο βασικών μοντέλων/θεωριών πρόκλησης αλλεργικών DHRs. Οι πληροφορίες βασίστηκαν: (Pichler and Hausmann, 2017). Abbreviations > DHR: Drug Hypersensitivity Reactions. Ig: Immunoglobulin. MHC: Major Histocompatibility Complex. p-i: pharmacological- immunological. TCR: T cell Receptor.

Θεωρία απτίνης-προαπτίνης	Θεωρία p-i
Άμεσες και επιβραδυνόμενες αλλεργικές DHRs	Επιβραδυνόμενες αλλεργικές DHRs

Διαμεσολαβούμενες από αντισώματα (IgE, IgG/IgM) και T λεμφοκύτταρα	Διαμεσολαβούμενες από T λεμφοκύτταρα
Αυξημένη τρυπτάση, ισταμίνη πλάσματος	Ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα Αυξημένη γκρανουλυσίνη ανιχνεύεται σε αίμα & ιστούς
Διασταυρούμενη αντίδραση είναι συχνή Απευαισθητοποίηση εφικτή	Διασταυρούμενη αντίδραση είναι συχνή Απευαισθητοποίηση ασαφής
Ισχυρή, ομοιοπολική σύνδεση απτίνης-πρωτεΐνης και δημιουργία νέο-αντιγόνου με ανοσοδιεγερτική δράση Ομοιοπολική σύνδεση ανθεκτική στη διάσπαση κατά την ενδοκυττάρια επεξεργασία του αντιγόνου από τα APCs	Χαλαρή και ασταθής, μη ομοιοπολική σύνδεση απευθείας με ανοσολογικούς υποδοχείς (HLA ή TCR) μέσω: μέσω δυνάμεων van der Waals δεσμών υδρογόνου ηλεκτροστατικών δυνάμεων
Το φάρμακο δρα ως αντιγόνο Σύνδεση με TCR/MHC με μεσολάβηση ενδογενούς πεπτιδίου	Το φάρμακο δεν δρα ως αντιγόνο αμεση σύνδεση με TCR/MHC χωρίς μεσολάβηση ενδογενούς πεπτιδίου
Απαιτεί ευαισθητοποίηση/δράση B λεμφοκυττάρων	Δεν απαιτείται ευαισθητοποίηση/δράση των B λεμφοκυττάρων

Παραδείγματα επιβραδυνόμενων DHR στη σουλφαμεθοξαζόλη και αμπακαβίρη βάσει της p-i θεωρίας φαίνονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 11: Παραδείγματα **p-i TCR και p-i MHC θεωρίας**. Παραδείγματα DHRs στη χρήση σουλφαμεθοξαζόλης (SMX) και αμπακαβίρης (abacavir) μετά από αλληλεπίδραση του φαρμάκου με TCR και MHC υποδοχείς αντίστοιχα (Pichler and Hausmann, 2017). Abbreviations > CDR: Complementary determining regions. CMV: Cytomegalovirus. DHR: Drug Hypersensitivity Reaction. EBV: Epstein-Barr Virus. GVHD: Graft-Versus-Host Disease. HIV: Human Immunodeficiency Virus. HLA: Human Leukocyte Antigen. HSV: Herpes Simplex Virus. MHC: Major Histocompatibility Complex. p-i: pharmacological- immunological. SMX: Sulfamethoxazole. TCR: T cell Receptor.

p-i TCR & p-i-HLA μοντέλα DHR	
p-i TCR σε SMX	Άμεση αλ/ση με CDR3 περιοχή του TCR (περιοχή σύνδεσης Ag-MHC) οδηγεί σε ενεργοποίηση T λεμφοκυττάρων Σύνδεση σε CDR2 περιοχή TCR οδηγεί σε αλλογενή μεταβολή του TCR και σε ισχυρότερη σύνδεση Ag-MHC Απαιτείται προηγούμενη αλληλεπίδραση και ενεργοποίηση T λεμφοκυττάρων (χαμηλότερος ουδός) για την έκλυση της DHR σε SMX Ιογενής λοίμωξη (HSV, EBV, CMV, HIV) αποτελεί συχνά συμπαράγοντα

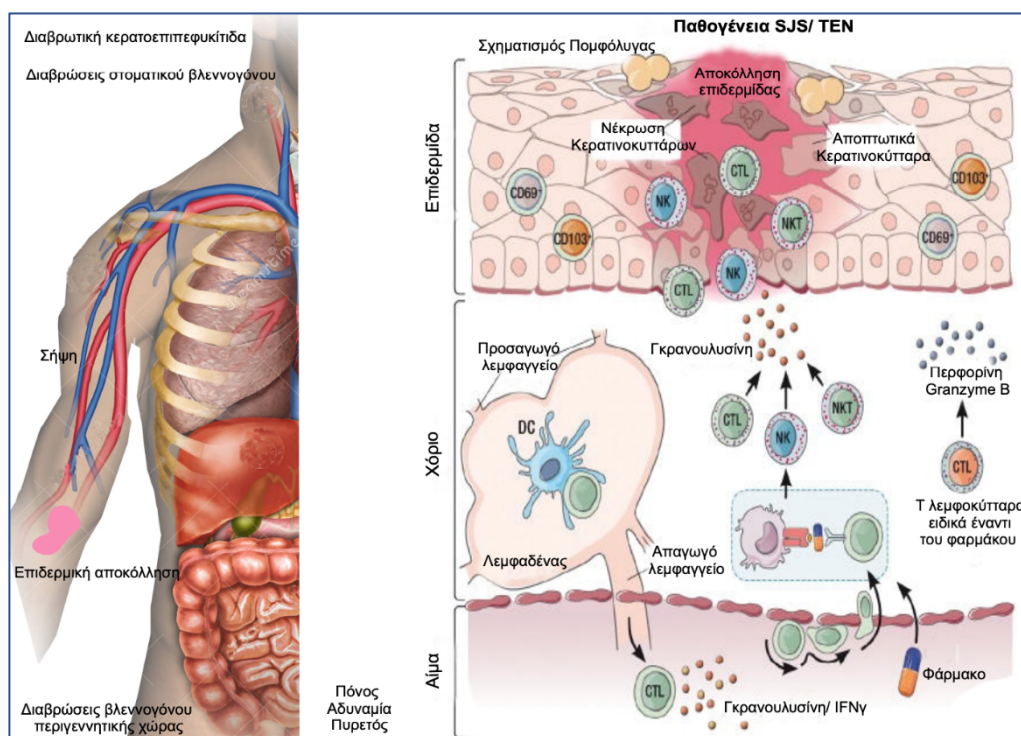
p-i HLA σε abacavir	Άμεση σύνδεση φαρμάκου-HLA μορίου (πιθανόν εκλεκτικά σε συγκεκριμένο HLA όπως σε DHR στην Abacavir) οδηγεί σε μεταβολή του HLA μορίου και δράση αλλογενούς αντιγόνου Σε DHR σε Abacavir παρατηρείται μεταμόρφωση του αλληλίου HLA-B*57:01 (αυτό-αλλήλιο) σε HLA-B*58:01 και έκλυση ισχυρής ανοσολογικής απάντησης και εμφάνιση σημείων-συμπτωμάτων παρόμοιων με GVHD. Η ανοσολογική αντίδραση δεν εξαρτάται από τα APCs Σε αντίθεση με την p-i θεωρία, με βάση την <i>altered peptide repertoire</i> θεωρία παρατηρούμε μεταβολή της δεσμευτικής ικανότητας HLA-πεπτιδίου. Ειδικότερα, η abacavir συνδέεται σε F-pocket του HLA-B*57:01 και αναστέλλει πρόσδεση πεπτιδίου ενώ προσδένονται μικρότερα πεπτιδικά μόρια προκαλώντας αυτοανοσία Η p-i MHC DHRs εκλύουν πιο ισχυρή αντίδραση από την p-I TCR (καθώς στην πρώτη περίπτωση δεν απαιτείται συγκεκριμένος προσανατολισμός του φαρμάκου στη θέση σύνδεσης p-I HLA Συνήθως εμφανίζονται σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα (HLA/P450)
----------------------------	--

Φαινότυποι DHRs βάση της p-i θεωρίας και σχετιζόμενα φάρμακα φαίνονται στον Πίνακα 13. Η παθογένεια και οι κλινικές εκδηλώσεις των SJS/TEN και DRESS απεικονίζονται στην Εικόνα 9 και 10. Η συγκέντρωση του φαρμάκου είναι καταλυτική για την έκλυση DHR μέσω p-i θεωρίας. Τα κλινικά συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως μετά από 7-10 ημέρες από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου, πιθανόν λόγω του χρόνου που απαιτείται για τον πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και μετανάστευση των T λεμφοκυττάρων στους ιστούς. Αύξηση της δόσης του φαρμάκου ή μείωση του ρυθμού απέκκρισης αυξάνουν την πιθανότητα p-i DHRs. Σε μία αναφορά SJS από αλλοπουρινόλη, φάνηκε ότι η χρόνια νεφρική νόσος ίσως είναι συμπαράγοντας (Mori *et al.*, 2019). Επίσης σε SCARs από φαινυτοΐνη έχειδειχθεί ότι, η παρουσία CYP2C9*3 υπότυπου αποτελεί σημαντικό γενετικό προδιαθεσικό παράγοντα λόγω μείωσης της ηπατικής απέκκρισης του φαρμάκου (Su *et al.*, 2019). Σε ευαισθητοποιημένους, τέλος, ασθενείς (με ιστορικό DRESS ή MPE) ακόμη και ελάχιστη δόση του φαρμάκου κατά τη διένεργεια ενδοδερμικών δοκιμασιών μπορεί να προκαλέσει ήπιο γενικευμένο εξάνθημα.

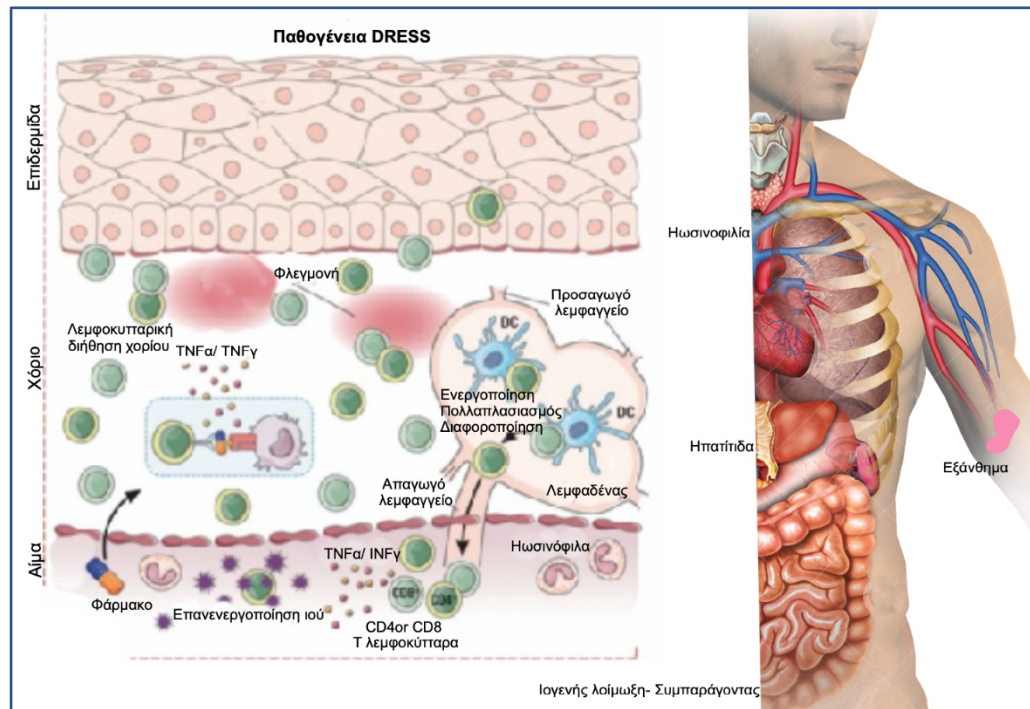
Πίνακας 12: Ανοσολογικές DHRs βάση της p-I θεωρίας και συχνότερα ενοχοποιούμενα φάρμακα. (Oussalah *et al.*, 2020), (Karlin and Phillips, 2014), (Tangamornsuksan and Lohitnavy, 2018)

Φαινότυποι → Φάρμακα ↓	MPE	AGEP	Φαρμακευτική ηπατίτιδα	SJS/TEN	DRESS
B-λακταμικά: φλουκλοξακιλλίνη αμοξικιλίνη κεφαλοσπορίνες	+	+	+	+	+
SMX και άλλες σουλφοναμίδες	+	+	+	+	+
Κινολόνες: σιπροφλοξασίνη μοξιφλοξασίνη νορφλοξασίνη	+	+	+	+	+
Σκιαγραφικά: ιομεπρόλη iohexol	+	+	+	+	+
Αντιεπιληπτικά: λαμοτριγίνη φαινυτοίνη καρβαμαζεπίνη	+	+	+	+	+
μεταμιζόλη βανκομυκίνη αμπακαβίρη δαψόνη	+	+	+	+	+
Λιδοκαΐνη μεπιβακαμίνη και άλλα τοπικά αναισθητικά	+	+	+	+	+

Εικόνα 9: Ανοσοσopaθoγένεια και κλινικές εκδηλώσεις SJS/TEN. Δραστικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος αλληλεπιδρούν με HLA μόρια στην επιφάνεια των κερατινοκυττάρων. Ειδικότερα, CD8+ T κυτταροτοξικά κύτταρα (Cytotoxic T lymphocyte, CTL), κύτταρα φυσικοί φονείς (Natural Killer Cell, NK) και T λεμφοκύτταρα φυσικοί φονείς (Natural Killer T cells, NKT) συνδέονται με σύμπλοκα HLA-επίτοπων φαρμάκου, ενεργοποιούνται και απελευθερώνουν κυτταροτοξικά κοκκία όπως περφορίνη, Granzyme B και άλλους μεσολαβητές της φλεγμονής όπως η γκρανουλοσίνη. Ως αποτέλεσμα, προκαλείται εκτεταμένη και ολικού πάχους νέκρωση των επιδερμικών κερατινοκυττάρων, σχηματισμός πομφολύγων και επιδερμική αποκόλληση. Ειδικά τα επίπεδα γκρανουλοσίνης φαίνεται να σχετίζονται άμεσα με την οξεία φάση και τη θνησιμότητα του συνδρόμου. Τροποποιημένη φωτογραφία από:



(White *et al.*, 2018).



Εικόνα 10: Παθογένεια και κλινικές εκδηλώσεις DRESS. Τροποποιημένη φωτογραφία από: (White *et al.*, 2018). Τα δραστικά CD4+ και CD8+ T λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσοπαθογένεια του SJS/TEN, αλλά σε αντίθεση με το SJS/TEN η επιδερμική νέκρωση είναι ελάχιστη. Η αύξηση των T ρυθμιστικών κυττάρων (T regulatory cells, Treg) στο χόριο και το αίμα, και η επανενεργοποίηση ερπητοϊών (human herpes viruses, HHVs) όπως οι HHV-6, EBV, HHV-7 και ο CMV συμπίπτουν με τις κλινικές υποτροπές. Φαίνεται ότι ενώ αρχικά τα Treg περιορίζουν την κυτταροτοξικότητα, αργότερα κατά την λύση του DRESS συμβάλλοντας στο συνεχή ιικό πολλαπλασιασμό και την υποτροπή των συμπτωμάτων και εξηγούν τη μακρά λανθάνουσα περίοδο μεταξύ έναρξης φαρμάκου και έκλυσης συμπτωμάτων.

A.6.4. Μη ανοσολογικές DHRs

Στις μη ανοσολογικές DHRs αντιθέτως, κάποια φάρμακα συνδέονται άμεσα, αλλά μη ειδικά (απουσία ειδικών IgE αντισωμάτων ή T λεμφοκυττάρων), με κύτταρα του ανοσοποιητικού (π.χ. μαστοκύτταρα) και τα ενεργοποιούν προκαλώντας (εντός λεπτών ή ωρών) σημεία-συμπτώματα που ομοιάζουν με αλλεργία όπως κνίδωση/αγγειοοίδημα ή αναφυλαξία πανομοιότυπα με τις IgE-μεσολαβούμενες DHRs. Συνήθως τα συμπτώματα εκλύονται σε συνήθειες ή υψηλότερες δόσεις. Σε άλλες περιπτώσεις, όπως σε κάποιες DHR από NSAIDs επικρατούν σημεία ή συμπτώματα ενδεικτικά ηωσινοφιλικής φλεγμονής (π.χ. βρογχόσπασμος/άσθμα ή ρινοεπιπεφυκίτιδα) (Πίνακα 14). Η ένταση δε της φλεγμονής είναι ανάλογη της βαρύτητας των συμπτωμάτων (Kidon *et al.*, 2018). Δεν απαιτείται προηγούμενη ευαισθητοποίηση για την έκλυση συμπτωμάτων

(Εικόνα 10). Ωστόσο, διασταυρούμενες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί κυρίως σε χορήγηση NSAIDs. Αυτές φαίνεται να είναι ανάλογες του βαθμού αναστολής του ενζύμου της κυκλοοξυγενάσης. Εκτός από τα NSAIDs, ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις προκαλούν επίσης οι κινολόνες, τα σκιαγραφικά και τα μυοχαλαρωτικά (Navinés-Ferrer *et al.*, 2018). Οι δερματικές δοκιμασίες είναι αρνητικές, ενώ η απευαισθητοποίηση έχει δοκιμαστεί και φαίνεται να είναι καλά τεκμηριωμένη μόνο για τα NSAIDs, αλλά όχι σε ψευδοαλλεργία μέσω MRGPRX2 υποδοχέα μαστοκυττάρων.

Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, ενώ μπορεί να διαφέρουν μεταξύ τους αναλόγως του αιτιολογικού φαρμάκου (Πίνακας 14).

Στον Πίνακα 5 αναφέρονται τα συχνότερα φάρμακα πρόκλησης μη ανοσολογικής DHR, τα κλινικά σύνδρομα τα οποία προκαλούν καθώς και ο πιθανός υποκείμενος μηχανισμός τους.

Πίνακας 14: Συχνότερα φάρμακα πρόκλησης ψευδοαλλεργίας, κλινικές εκδηλώσεις και υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός (Tiligada *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2018a)

Φάρμακο	Κλινικό σύνδρομο	Παθογενετικός μηχανισμός
Ασπιρίνη & NSAIDs	Παροξυσμική ρινίτιδα Άσθμα σε ασθενείς με παροξυσμική αναπνευστική νόσο Κνίδωση/αγγειοοίδημα (τα οποία μπορεί να οφείλονται και σε IgE-DHR)	Αναστολή παραγωγής προσταγλανδίνης και αυξημένη παραγωγή λευκοτριενίων
Οπιοειδή	Κνησμός, κνίδωση	Άμεση ενεργοποίηση και αποκοκκίωση μαστοκυττάρων και βασεόφιλων
Βανκομυκίνη	Ερυθρίαση (flushing)	Άμεση ενεργοποίηση και αποκοκκίωση μαστοκυττάρων και βασεόφιλων
Σκιαγραφικά μέσα	Αναφυλαξία, σοκ (μπορεί να παρατηρηθούν και στα πλαίσια τύπου I αντίδρασης υπερευαισθησίας)	Άγνωστος μηχανισμός
Σιπλοφλοξασίνη	Κνίδωση συνήθως	Άμεση ενεργοποίηση και αποκοκκίωση μαστοκυττάρων και βασεόφιλων
Τοπικά αναισθητικά	Συγκοπτικό επεισόδιο	Διέγερση πνευμονογαστρικού
Πρωταμίνη	Υπόταση, πνευμονική υπέρταση	Άγνωστος μηχανισμός
Χολίνη	Κνησμός, κνίδωση	Άγνωστος μηχανισμός
Ισονιαζίδη	Ηπατίτιδα	Άγνωστος μηχανισμός

Ψευδοαλλεργική DHR μέσω σύνδεσης στο MRGPRX: άμεση ενεργοποίηση και αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων μπορεί να είναι ανεξάρτητη από την IgE, η οποία παραδοσιακά συνδέεται στον FcεRI στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων. Κάποια φάρμακα μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν τα μαστοκύτταρα μετά από σύνδεση στον Mas-Related G-Protein Coupled Receptor Member X2 (MRGPRX2) στους ανθρώπους και Mrgprb2 (Mas-Related G-Protein Coupled Receptor Member B2) στα ποντίκια (Εικόνα 10). (McNeil *et al.*, 2015). Η ενεργοποίηση αυτή φαίνεται να εξαρτάται επίσης από την ουσία P. Οι φθοριοκινολόνες (σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη), τα μυοχαλαρωτικά (ατρακούριο, σουκκινυλοχολίνη), τα οπιοειδή (μορφίνη) και η βανκομυκίνη φαίνεται να συνδέονται σε αυτούς τους υποδοχείς και να προκαλούν συστηματικές, μη αλλεργικές (ψευδοαλλεργικές) DHRs (Navinés-Ferrer *et al.*, 2018).

In vitro και in vivo μελέτες έχουν δείξει ότι η αποκοκκίωση που προκαλείται μέσω σύνδεσης στον υποδοχέα MRGPRX2 (μικρά, σφαιρικά κοκκία) είναι πιο άμεση, ταχεία και εντοπισμένη σε σχέση με την ενεργοποίηση μέσω FcεRI (ανομοιογενή κοκκία) η οποία είναι πιο προοδευτική, παρατεταμένη, έντονη και συστηματική (Gaudenzio *et al.*, 2016). Στη κλινική πράξη, η θεωρία αυτή φαίνεται ίσως εν μέρει να επιβεβαιώνεται. Οι Mertes και συν. έδειξαν ότι τόσο τα επίπεδα τρυπτάσης όσο και τα συστηματικά συμπτώματα (βρογχόσπασμος, καρδιαγγειακά) είναι πιο πιθανό να αυξηθούν στην IgE μεσολαβούμενη αναφυλαξία σε σχέση με την μη IgE στην οποία τα επίπεδα τρυπτάσης είναι συνήθως φυσιολογικά και οι εκδηλώσεις περιορίζονται στο δέρμα (Mertes *et al.*, 2003).

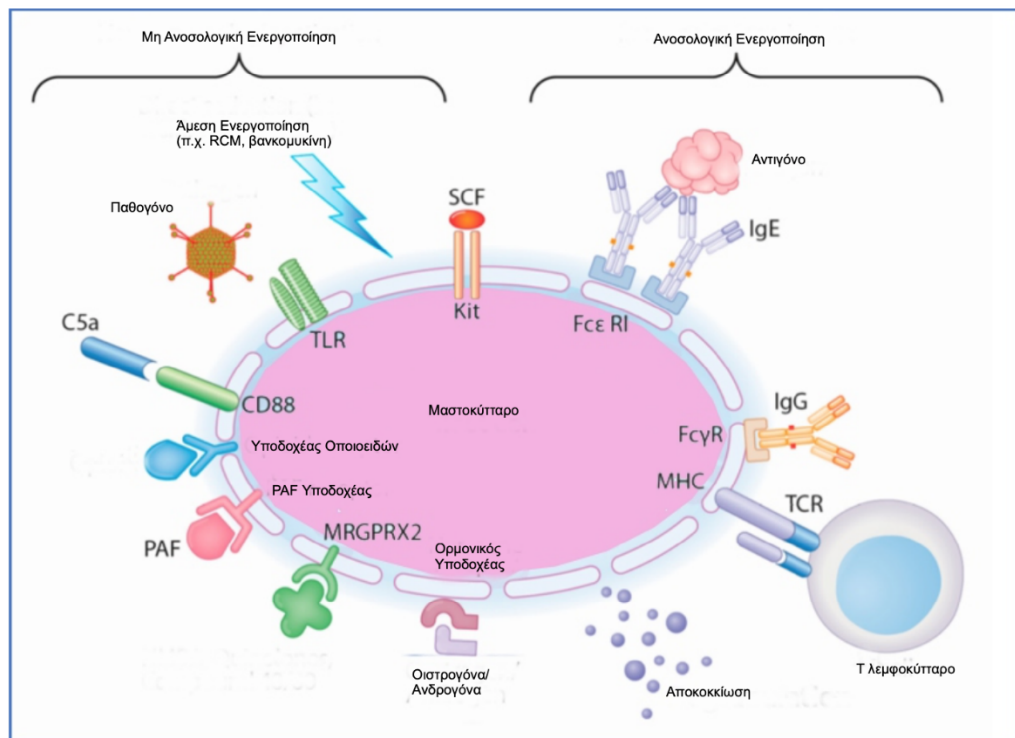
Το γιατί μόνο κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις ενώ άλλοι όχι παραμένει άγνωστο. Ποικίλοι πολυμορφισμοί του υποδοχέα MRGPRX2 έχουν περιγραφεί, και ίσως εξηγήσουν στο μέλλον αν οι ασθενείς αυτοί έχουν κάποια γενετική ποικιλομορφία που αυξάνει για παράδειγμα την έκφραση του υποδοχέα ή τη συγγένεια του για δεδομένα φάρμακα ή την ενδοκύτταρη απάντηση (Alkanfari *et al.*, 2018). Έχει βρεθεί, επίσης, ότι η έκφραση MRGPRX2 είναι αυξημένη στο δέρμα ασθενών με σοβαρή χρόνια κνίδωση (Fujisawa *et al.*, 2014).

Η διάγνωση, πρόγνωση και η πρόληψη των ψευδοαλλεργικών αντιδράσεων διαφέρει από αυτές των αλλεργικών. Ενδιαφέρον είναι ότι ενώ τα μαστοκύτταρα του δέρματος φέρουν υποδοχείς MRGPRX2 οι αλλεργικές δερματικές δοκιμασίες είναι αρνητικές. Μία εξήγηση ίσως είναι ότι ο υποδοχέας αυτός είναι χαμηλής συγγένειας σε σχέση με τον FcεRI και ίσως απαιτείται η παρουσία πολύ υψηλών συγκεντρώσεων του φαρμάκου σε στενή σχέση με τον υποδοχέα (Mita, Yasueda and Akiyama, 2000; Lansu *et al.*, 2017). Μία άλλη εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι ο υποδοχέας MRGPRX2 ενεργοποιείται μετά από την παραγωγή κάποιου μεταβολίτη ή μετά από σύνδεση με πρωτεΐνη του δέρματος. Κάποιοι προτείνουν την BAT ως πιο αξιόπιστη διαγνωστική μέθοδο της ψευδοαλλεργίας (Spoerl *et al.*, 2017). Τέλος, DHRs μέσω MRGPRX2 υποδοχέα εμφανίζονται κατά την πρώτη έκθεση στο φάρμακο και επίσης δεν επιδεινώνονται σε κάθε επανέκθεση στο ίδιο φάρμακο.

A.7. Φαρμακευτικά εξανθήματα

Οι DHRs αποτελούν ετερογενή ομάδα νοσημάτων με το δέρμα να είναι «μακράν» το όργανο που εμπλέκεται συχνότερα. Η ορθή ταξινόμηση δερματικών DHRs με βάση πρωτίστως μορφολογικά χαρακτηριστικά είναι σημαντική για την ορθή διάγνωση και διαχείριση τους.

Ένα «εξάνθημα» δεν είναι μια νοσολογική οντότητα, αλλά ένας περιγραφικός όρος μιας δερματικής κλινικής εκδήλωσης για τον οποίο δεν υπάρχει ομοφωνία. Τα ιατρικά λεξικά το ορίζουν ως οποιαδήποτε δερματική αλλοίωση, γενικεύμενη ή ταχέως εμφανιζόμενη, με χαρακτηριστικά λοιμώδους νοσήματος. Στα αρχαία ελληνικά ο όρος σημαίνει «αυτό που ανθεί», «που ξεσπάει» τονίζοντας τη ξαφνική εκδήλωση και γενικευμένη κατανομή. Ο EAACI όρισε πρόσφατα, ως **εξάνθημα**, την αιφνίδια εκδήλωση πολλών μικρών ερυθριματωδών κηλίδων και βλατίδων κυκλοτερούς ή ωοειδούς σχήματος που μπορεί να συρρέουν σε μεγαλύτερης διαμέτρου βλάβες (Brockow *et al.*, 2019). Χαρακτηριστικό του εξανθήματος είναι ότι οι μεμονωμένες αλλοιώσεις παραμένουν για αρκετές ημέρες (σε αντίθεση με τους κνιδωτικούς πομφούς διάρκειας <24 ωρών).



Εικόνα 11: Ανοσολογική και μη ανοσολογική ενεργοποίηση μαστοκυττάρων κατά τις άμεσου τύπου DHRs. Abbreviations: RCM: radiocontrast media, TLR: Toll-like receptor, SCF: Stem cell factor, FcεRI: high affinity IgE receptor, FcγR: IgG receptor, TCR: T-cell receptor, NMBA: neuromuscular blocking agent, PAF: platelet activating factor, MHC: major histocompatibility complex. (Εικόνα από: (Spoerl et al., 2017).

Σημαντική είναι και η προσπάθεια διάκρισης μεταξύ δυνητικά σοβαρών δερματικών DHRs όπως τα SJS/TEN, AGEP, GBFDE και DRESS τα οποία συχνά αποκαλούμε και **SCARs**, από τα δερματικά εξανθήματα με πιο ευνοϊκή πορεία-πρόγνωση τα οποία ονομάστηκαν συνολικά **κηλιδοβλατιδώδη** (Brockow *et al.*, 2019). Τονίζεται επίσης, η σημασία της χρονολογικής εξέλιξης των βλαβών ειδικά στην περίπτωση διάκρισης κνίδωσης και πρώιμου MPE. Οι **άμεσες** (οξείες) DHRs αφορούν σε περιπτώσεις κνίδωσης και/ή αγγειοοιδήματος, ή αναφυλαξίας (εκδήλωση <1 ώρας). Οι **επιβραδυνόμενες** DHRs εμφανίζονται μετά από 6 ώρες (Demoli et al, 2014).

Σχετικά με την έκταση ενός εξανθήματος, αυτό διακρίνεται σε **γενικευμένο, διάσπαρτο ή εντοπισμένο** ανάλογα με το αν προσβάλλονται μεγάλες περιοχές του σώματος, πολλαπλές ή αν είναι περιορισμένο σε μια συγκεκριμένη περιοχή (Brockow et al., 2019).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των διαφόρων δερματικών κλινικών συνδρόμων DHR συνοψίζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 13: Δερματικές εκδηλώσεις DHR με βάση: τη στοιχειώδη δερματική βλάβη, την κατανομή του εξανθήματος, συμπληρωματικά κλινικο-εργαστηριακά ευρήματα

εκτός δέρματος και τον κύριο τρόπο διάγνωσης. Τα στοιχεία που χρησιμοποιήθηκαν στον Πίνακα βασίστηκαν κυρίως στις πρόσφατες σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσε ο EAACI. Abbreviations > AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. DHR: Drug Hypersensitivity Reactions. DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. FDE: Fixed Drug Eruption. GBFDE: Generalised Bullous Fixed Drug Eruption. MPE: MaculoPapular Eruption. SDRIFE: Symmetrical Drug-related Intertriginous and Flexural Eruption. SJS: Steven Jonson Syndrome. TEN: Toxic Epidermal Necrosis.

Δερματικές DHR	Στοιχειώδης βλάβη & τυπική Κ.Ε.	Κατανομή	Συμπληρωματικά ευρήματα	Διάγνωση
Κνίδωση	Πομποί	Μεμονωμένοι ή γενικευμένοι	+/- αγγειοοίδημα, πιθανό εύρημα αναφυλαξίας	Κλινική: παροδική φύση πομποών (<24 ώρες)
Αγγειοοίδημα	Εν τω βάθει οίδημα	Ασύμμετρο (συνήθως), σε πρόσωπο (βλέφαρα, χείλη), σε άκρα και γεννητικά όργανα (σπανιότερα)	+/- κνίδωση, πιθανό εύρημα αναφυλαξίας, οίδημα λάρυγγα ή επιγλωττίδας οδηγεί σε απόφραξη ανώτερου αεραγωγού (σιγμός κατά την ακρόαση του θώρακα)	Κλινική
SJS/TEN	Ερυθροϊώδεις κηλίδες (μη ψηλαφητές) δίκην άτυπων στόχων Πομφόλυγες Διαβρώσεις δέρματος και βλεννογόνων (οφθαλμοί, στόμα συχνότερα)	Μεμονωμένες ή συρρέουσες, Επώδυνο δέρμα (όχι κνησμός)	Πρόδρομο εμπύρετο στάδιο και συμπτώματα γριππώδους συνδρομής από ανώτερο αναπνευστικό	<u>Κλινική:</u> (εικόνα βαρέως πάσχοντος) <u>Ιστολογία:</u> α).υποεπιδερμική πομφόλυγα, β).επιδερμική νέκρωση ολικού πάχους, γ).DIF(-)
GBFDE	Ερυθριματώδεις σαφώς περιγεγραμμένες κηλίδες/πλάκες με πομφόλυγες	Γενικευμένο με εκτεταμένες περιοχές μη προσβεβλημένου δέρματος	+/- βλεννογόνοι Απουσία συστηματικών συμπτωμάτων	<u>Κλινική</u> (καλή γενική κατάσταση, συχνά απουσία βλεννογονικής συμμετοχής)

AGEP	Φλύκταινες επί οίδηματώδους ερυθήματος	Έναρξη από πρόσωπο ή πτυχές και επεκτείνεται ταχέως εντός ωρών	Πυρετός Λευκοκυττάρωση Ουδετεροφιλία Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	<u>Κλινική</u> <u>Κ/α</u> εξιδρώματος φλύκταινας (-) / <u>άσηπτη</u> <u>φλύκταινα</u>
Αγείτιδα	Ψηλαφητή πορφύρα	Κατώτερα άκρα	Συστηματική συμμετοχή πιθανή Αιμορραγικές εκχυμώσεις ή νέκρωση	Κλινική (πορφύρα) Ιστολογία: Λευκοκυττοκλασία, DIF(+),
DRESS	Ποικίλες βλάβες: Κηλίδες, βλατίδες, μικρές επιφανειακές φλύκταινες, πλάκες «δίκην στόχου» ή «δίκην» εκζέματος	Γενικευμένο: πρόσωπο, άνω κορμός, άκρα	Πυρετός Ηωσινοφιλία Λεμφαδενοπάθεια Ηπατίτιδα Μυοκαρδίτιδα Διάμεση πνευμονίτιδα Νεφρίτιδα Θυρεοειδίτιδα Αρθρίτιδα	Κλινική Γενική αίματος Βιοχημικός έλεγχος Έλεγχος λειτουργίας οργάνων Λεμφαδενοπάθεια
SDRIFE	Σαφώς περιγεγραμμένο ερύθημα	Καμπτικές και μηροβουβονικές πτυχές	Μη συστηματική συμμετοχή	<u>Κλινική</u> (προσβολή πτυχών)
MPE	Κηλίδες, βλατίδες	Κορμός>άκρα	+/- πυρέτιο +/- κνησμός +/- ηωσινοφιλία	Κλινική Απουσία διαταραχών κατά τον αιματολογικό έλεγχο
FDE	Ερυθηματώδεις κηλίδες και πλάκες	Μεμονωμένες βλάβες	Επανεμφάνιση βλαβών στο ίδιο σημείο σε κάθε επαναχορήγηση του φαρμάκου	Κλινική
Φωτοαλλεργικές αντιδράσεις	Δερματίτιδα	Φωτο-εκτεθειμένες περιοχές Μπορεί να γενικευτεί	Καθυστερημένη εμφάνιση μετά από ηλιακή έκθεση	Κλινική (κατανομή σε φωτοεκτεθειμένες περιοχές) Photopatch testing
Αντιδράσεις στο σημείο	Ερυθηματώδης πλάκα	Στο σημείο ενέσεως φαρμάκου	Χωρίς συστηματικά συμπτώματα	Κλινική (ιστορικό ενέσεως)

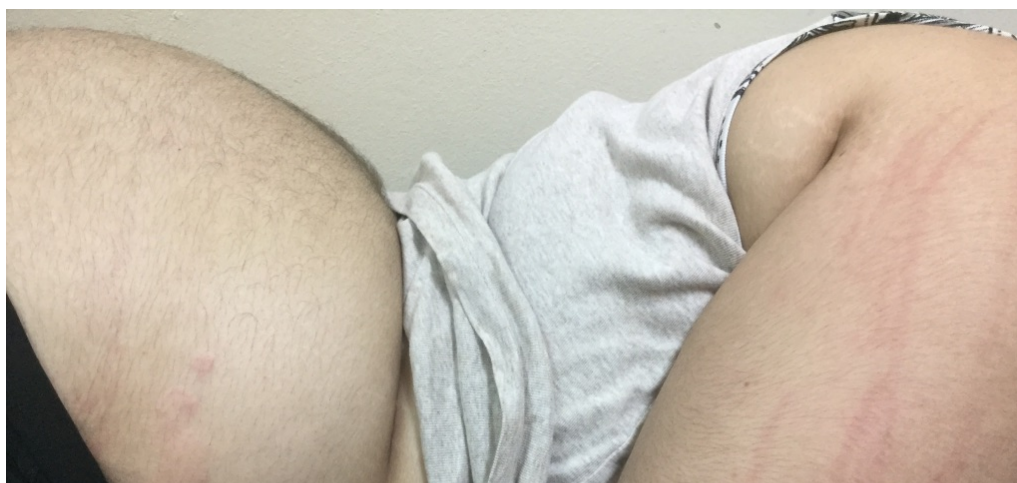
ενέσεως φαρμάκου			Σπανίως MPE	
---------------------	--	--	-------------	--

A.7.1. Κλινικοί φαινοτύποι DHR

Κνίδωση, αγγειοοίδημα και αναφυλαξία: οι εκδηλώσεις των τύπου I DHR αλλά και πολλών ψευδοαλλεργικών αντιδράσεων οφείλονται πρωτίστως στους αγγειοδραστικούς μεσολαβητές που απελευθερώνονται από τα μαστοκύτταρα/βασεόφιλα κύτταρα. Οι πιο συχνές είναι: κνιδωτικό εξάνθημα, κνησμός, ερυθρίαση (flushing), αγγειοοίδημα. Επίσης σε περιπτώσεις αναφυλαξίας μπορεί επιπλέον να εμφανιστεί βρογχόσπασμος, αναπνευστικός συριγμός (wheezing), υπόταση/ υπογκαιμικό σοκ λόγω έντονης και εκτεταμένης αγγειοδιαστολής (Demoly et al., 2014). Συνήθως εκδηλώνονται εντός 1 ώρας από τη χορήγηση του φαρμάκου ανάλογα με την οδό χορήγησης (Πίνακας 16). Μεμονωμένη επιβραδυνόμενη κνίδωση μετά από πολλές ημέρες συνεχούς θεραπείας είναι σπάνια.

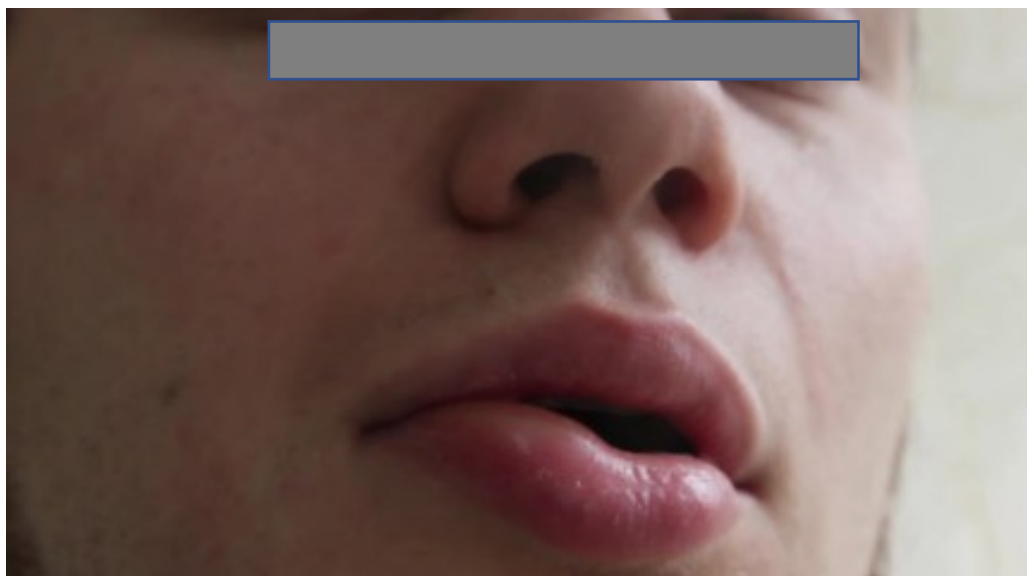
Πίνακας 14: Οδός χορήγησης φαρμάκου και χρόνος που απαιτείται για την έκλυση αλλεργικών DHRs. Abb>IV:intravenous/ενδοφλέβια, P.O:Per Os/Orally/από το στόμα.

Οδός χορήγησης	Χρόνος
IV	εντός δευτερολέπτων ή λεπτών
P.O. - με άδειο στομάχι	3-30 λεπτά
P.O. - με λήψη τροφής	10-60 λεπτά



Εικόνα 12: Οξεία κνίδωση από 4ώρου μετά από λήψη από του στόματος σκευάσματος απώλειας βάρους. Παρατηρούνται χαρακτηριστικοί παροδικού χαρακτήρα πομφοί στην κοιλιά της ασθενούς που εξαφανίζονται εντός 24ώρου από την εμφάνισή τους και επανεμφανίζονται συνεχώς σε άλλα σημεία του σώματος. Εμφάνιση γραμμοειδών πομφών μετά από εφαρμογή γραμμικής πίεσης στο δέρμα είναι ενδεικτική δερμογραφισμού στο χέρι (φωτογραφία από προσωπικό αρχείο μετά από συγκατάθεση του ασθενούς).

Όταν το οίδημα στο δέρμα είναι πιο εκτεταμένο και αφορά στο βαθύτερο δέρμα και το υποδόριο η κατάσταση ονομάζεται αγγειοοίδημα. Το αγγειοοίδημα συχνά επηρεάζει το πρόσωπο (παρειές, βλέφαρα, χείλη ή αυτιά), τα άκρα και τα γεννητικά όργανα (όσχεο), αλλά και το στοματικό βλεννογόνο, τη γλώσσα, το λάρυγγα και το φάρυγγα (που εκδηλώνεται με εμφάνιση δύσπνοιας κατά την επισκόπηση και σιγμού κατά την ακρόαση του θώρακα) (Εικόνα 13). Συχνά συνοδεύεται από πόνο και αίσθημα θερμότητας, ενώ ο κνησμός απουσιάζει. Η υποχώρηση του αγγειοοιδήματος είναι βραδύτερη από εκείνη των πομφών και μπορεί να διαρκέσει αρκετές ημέρες (1-3 ημέρες). Η κνίδωση και το αγγειοοίδημα συνυπάρχουν στις μισές περίπου περιπτώσεις. Σπανίως μπορεί να συνοδεύονται από συστηματική συμμετοχή (καρδιαγγειακή ή αναπνευστική), η οποία ορίζεται ως αναφυλαξία και μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική κατάρρευση, σοκ και θάνατο εντός λεπτών από τη λήψη του αιτιολογικού φαρμάκου. Η αναφυλαξία ως επί το πλείστον εκδηλώνεται αρχικά με δερματικές εκδηλώσεις που ποικίλουν από κνησμό, κνίδωση, flushing (ερυθρίαση/ερύθημα) αλλά μπορεί και να απουσιάζουν (π.χ. αλλεργική στηθάγχη) (Kounis *et al.*, 2019). Η αναφυλαξία αποτελεί την πιο σοβαρή εκδήλωση IgE μεσολαβούμενης αντίδρασης. Τις πρώτες ώρες μετά την εκδήλωση αναφυλαξίας, η τρυπτάση και η ισταμίνη που απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος μπορεί να είναι αυξημένες.



Εικόνα 13: Αγγειοοίδημα χειλέων από 3 ημέρου μετά από λήψη αμοξυκιλλίνης-κλαβουλανικού. (Φωτογραφία από προσωπικό αρχείο μετά από συγκατάθεση του ασθενούς).

Κνιδωτικού τύπου εξάνθημα μπορεί να προκληθεί και στα πλαίσια ψευδοαλλεργικών αντιδράσεων. Μεμονωμένο αγγειοοίδημα (χωρίς κνίδωση) που προκαλείται ως παρενέργεια των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης μπορεί να ξεκινήσει μετά από μήνες ή χρόνια θεραπείας και σχετίζεται με την έκλυση βραδυκινίνης (T. V Rajan, 2003).

Συχνά αίτια DHRs που μοιάζουν με κνίδωση ή αγγειοοίδημα φαίνονται στον Πίνακα 17.

Πίνακας 15: Φάρμακα που συχνότερα προκαλούν δερματικές DHRs που ομοιάζουν με τύπου I αντιδράσεις (κνίδωση, αγγειοοίδημα ή αναφυλαξία).

Κατηγορία φαρμάκου	Σχόλια
Β-λακταμικά αντιβιοτικά	Συχνότερα, πενικιλίνη και κεφαλοσπορίνες
Νευρομυϊκοί αναστολείς	Σημαντικό αίτιο περιεγχειρητικής αναφυλαξίας
Κινολόνες	Συχνό αίτιο DHR στην Ευρώπη, λιγότερο συχνό στις ΗΠΑ. Εν μέρει μόνο εμπλέκονται IgE αντισώματα.
Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου	Πλατίνα όπως η καρβοπλατίνα και η οξαλιπλατίνα.
Χιμαιρικά αντισώματα (μεγάλου μεγέθους πρωτεϊνικά μόρια ξένα) όπως η κετουξιμάμπη και η ριτουξιμάμπη	Γεωγραφική ποικιλομορφία αναφυλαξίας όπως και στην περίπτωση των κινολονών. Για παράδειγμα, αναφυλαξία από κετουξιμάμπη αναφέρθηκε αρχικά, πρωτίστως στο νότιο τμήμα των ΗΠΑ.

A.7.1.1. Πομφολυγώδη εξανθήματα

Μεμονωμένες φουσκαλίδες, πομφόλυγες και φλύκταινες μπορούν να αναπτυχθούν στα πλαίσια οποιουδήποτε εξανθήματος που μοιάζει αρχικά ως MPE.

Από τις πιο σοβαρές φουσαλιδώδεις DHRs είναι τα **SJS** και **TEN**. Πρόκειται για διαφορετικής βαρύτητας παραλλαγές της ίδιας νοσολογικής οντότητας που χαρακτηρίζεται από επιδερμидική αποκόλληση (<10% στο SJS, >30% στο TEN, 10-30% στο σύνδρομο αλληλοπικάλυψης (SJS/TEN) και θετικό σημείο Nikolsky (Watanabe *et al.*, 2011), (Borchers *et al.*, 2008). Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει κυρίως από το μείζον πολύμορφο ερύθημα (erythema multiforme major-EMM) (Πίνακα 18). Το EMM, σε αντίθεση με το

SJS/TEN είναι στην πλειοψηφία του λοιμώδους αιτιολογίας (HSV, M. Pneumoniae) και χαρακτηρίζεται κλινικά από επηρεμένες ερυθριματώδεις πλάκες δίκην στόχου, τυπικές (αποτελούμενες από 3 συγκεντρικούς δακτυλίους) ή και άτυπες (από 2 συγκεντρικούς δακτυλίους). Εντοπίζεται συνήθως στα άκρα και ενίοτε στον κορμό. Οποιαδήποτε αποκόλληση των επιδερμικών κυττάρων περιορίζεται στο κέντρο των αλλοιώσεων ($\leq 10\%$ έκταση). Η παρουσία πυρετού και αιμορραγικών διαβρώσεων στο στοματικό βλεννογόνο είναι κοινή τόσο στα SJS/TEN όσο και στο EMM (Lerch *et al.*, 2018), (Watanabe *et al.*, 2011). Ωστόσο, μελέτες δείχνουν ότι προσβολή του οφθαλμού σε ασθενή με επιδερμική αποκόλληση είναι σχεδόν παθολογική για TEN. Τα SJS/TEN εμφανίζονται 4-28 ημέρες (ή σπανίως έως 8 εβδομάδες μετά) μετά από την έναρξη λήψης νέου φαρμάκου. Πριν την εμφάνιση των δερματικών αλλοιώσεων συνήθως προηγείται πρόδρομο στάδιο με πυρετό και συμπτώματα γριππώδους συνδρομής. Ο ασθενής παραπονιέται για φωτοφοβία ή επώδυνο δέρμα. Αρχικά εμφανίζονται ταχέως εξελισσόμενες στον κορμό ή/και το πρόσωπο ερυθροϊώδεις έως πορφυρικές κηλιδώδεις πλάκες «δίκην άτυπων στόχων» και πομφόλυγες εντός 12 ώρου στον κορμό και τους βλεννογόνους. Οποιοσδήποτε βλεννογόνος μπορεί να προσβληθεί ταυτόχρονα (συνήθως τουλάχιστον δύο βλεννογόνοι) (Borchers *et al.*, 2008). Οι πομφόλυγες συρρέουν προκαλώντας αποκόλληση της επιδερμίδας η οποία υπολογίζεται με βάση τον «κανόνα των εννέα» που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της έκτασης των εγκαυμάτων (Εικόνα 14 και 15). Η θνησιμότητα είναι υψηλή (9% στο SJS, 29% στο σύνδρομο αληλοεπικάλυψης SJS / TEN, 48% στο TEN) και εξαρτάται κυρίως από την ηλικία του ασθενούς και την έκταση της δερματικής αποκόλλησης. Ο



Εικόνα 14: TEN 5 ημέρες μετά από χορήγηση φλουοναζόλης για εκτεταμένη δερματική καντιντίαση σε κατακεκλιμένη ασθενή. (Φωτογραφία από προσωπικό αρχείο μετά από συγκατάθεση του ασθενούς).

χρόνος που χρειάστηκε για τη διακοπή του φαρμάκου είναι σημαντικός για την πρόγνωση.

Πίνακας 16: Κλινικές διαφορές EMM, SJS, συνδρόμου αλληλοεπικάλυψης SJS/TEN, TEN με κηλίδες ή διάχυτο ερύθημα. Abbreviations > EMM: Erythema Multiforme Major. SJS: Steven Jonson Syndrome. TEN: Toxic Epidermal Necrosis.

Διαφορές EMM - SJS - TEN	EMM	SJS	SJS/TEN αλληλοεπικάλυψη	TEN με κηλίδες	TEN με διάχυτο ερύθημα
Αποκόλληση επιδερμίδας	<10%	<10%	10%-30%	>30%	>30%
Τυπικές βλάβες δίκην στόχου	+	-	-	-	-
Άτυπες βλάβες δίκην στόχου	επηρεμένες	Επίπεδες			-
Κηλίδες	-	+	+	+	-
Κατανομή	Κυρίως άκρα	Γενικευμένο			



Εικόνα 15: TEN 4 ημέρες μετά από επανέναρξη αλλοπουρινόλης (φωτογραφία από προσωπικό αρχείο μετά από συγκατάθεση του ασθενούς).

Τα φάρμακα που συνηθέστερα εμπλέκονται στα SJS/TEN είναι η αλλοπουρινόλη, οι σουλφοναμίδες, αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη, λαμοτριγίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη), η νεβιραπίνη και τα NSAIDs της κατηγορίας της οξικάμης (Mockenhaupt *et al.*, 2008), (Sassolas *et al.*, 2010).

Στο SJS/TEN εμφανίζεται συχνά σπλαχνική συμμετοχή με παροδική αύξηση την ηπατικών ενζύμων και της ουρίας, κρεατινίνης και επιθηλιακή νέκρωση των βρόγχων και του γαστρεντερικού. Οξεία πολύοργανική ανεπάρκεια στο SJS/TEN είναι σπάνια (Lerch *et al.*, 2018). Η διάγνωση στηρίζεται κυρίως στην αναγνώριση ενός ευρέως φάσματος συμπτωμάτων-σημείων και των ιστολογικών ευρημάτων (Πίνακας). Επιδερμидική νέκρωση ολικού πάχους και αρνητικός άμεσος ανοσοφθορισμός βοηθούν στην ορθή διάγνωση. Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται πρωτίστως το μείζον πολύμορφο

ερύθημα αλλά και η γραμμική IgA πομφολυγώδης δερματοπάθεια, εγκαύματα μερικού πάχους, τοξικότητα από μεθοτρεξάτη και οξεία απόρριψη μοσχεύματος έναντι του ξενιστή. Επίσης πρόσφατα περιγράφηκε περίπτωση που μιμείται TEN κλινικά και ιστολογικά και αποδόθηκε σε λοίμωξη από Cocksackie A6 (Tsai *et al.*, 2019).

A.7.1.2. Πολυεστιακά FDE

Το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα (FDE), αν είναι εκτεταμένο, και συνοδεύεται από την παρουσία πομφολύγων σε πολλές περιοχές πάνω στο σώμα, ονομάζονται γενικευμένο πομφολυγώδες σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα (generalised bullous fixed drug eruption, GBFDE). Σε αντίθεση με τους ασθενείς με SJS / TEN, οι ασθενείς με GBFDE δεν έχουν συστηματικά συμπτώματα, οι βλάβες είναι καλά περιγεγραμμένες και οι βλεννογόνοι εμπλέκονται σπάνια ή ελάχιστα (Εικόνα 16). Επίσης, το αιτιολογικό φάρμακο έχει συνήθως ληφθεί στο παρελθόν και ήταν ανεκτό (περίοδος ευαισθητοποίησης) ενώ στη συνέχεια ο ασθενής αρχίζει να εμφανίζει σταδιακά επεισόδια GBFDE σχετικά ήπια. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια GBFDE μπορεί να αυξήσουν προοδευτικά τη βαρύτητα των επεισοδίων προκαλώντας αύξηση της θνησιμότητας έως 22% στους ηλικιωμένους.

A.7.1.3. Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταινώση

Χαρακτηρίζεται από αιφνίδια εκδήλωση διάσπαρτων μη θυλακικών, μικρών άσηπτων φλυκταινιδίων επί συρρέοντος γενικευμένου ερυθήματος. Συχνά εμπλέκονται οι μηροβουβωνικές πτυχές, μασχάλες και ο κορμός. Οι φλύκταινες μπορεί να είναι συρρέουσες και να σχηματίσουν μεγάλες περιοχές επιφανειακής αποκόλλησης που μοιάζουν με SJS/TEN (Εικόνα 17). Οι ασθενείς έχουν πυρετό και λευκοκυττάρωση με ουδετεροφιλία και μερικές φορές ήπια ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα. Η συμμετοχή των εσωτερικών οργάνων συνήθως απουσιάζει. Κατά την αποδρομή του AGEP παρατηρείται τυπικά αποφολίδωση της επιδερμίδας στις περιοχές προϋπάρχοντων φλυκταινιδίων (Feldmeyer, Heidemeyer and Yawalkar, 2016). Η θνησιμότητα υπολογίζεται ότι είναι 4% και αφορά κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς. Τα φάρμακα με υψηλό κίνδυνο για την AGEP είναι οι αμινοπενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, μακρολίδια και άλλα αντιβιοτικά, αλλά και η τερμπιναφίνη, η χλωροκίνη και η διλτιαζέμη (Sidoroff *et al.*, 2007). Η αντίδραση συνήθως αναπτύσσεται μετά από 1-2 ημέρες

συστηματικής πρόσληψης αντιβιοτικών, κυρίως β-λακταμικών. Έχει αναφερθεί περισσότερος χρόνος για άλλα φάρμακα (έως και 11 ημέρες), όπως για παράδειγμα στην περίπτωση της διλτιαζέμης.

A.7.1.4. Αγγειΐτιδα

Η υποψία αγγειΐτιδας είναι συχνή αλλά σπάνια επιβεβαιώνεται η φαρμακευτική της αιτιολογία. Ο πιο συχνός υπότυπος φαρμακο-επαγόμενης αγγειΐτιδας είναι αυτή των μικρών αγγείων - τύπου λευκοκυττοκλαστικής αγγειΐτιδας. Αυτή εμφανίζεται συνήθως ως ψηλαφητή πορφύρα και σπανιότερα με πομφόλυγες ή ακόμη και νέκρωση του δέρματος. (Radić, Martinović Kaliterna and Radić, 2012) Η διαφορική διάγνωση από αγγειΐτιδα μη φαρμακευτικής αιτιολογίας δεν είναι δυνατή. Όταν συνοδεύεται από πυρετό, αρθραλγίες, αιματουρία/πρωτεϊνουρία και λεμφαδενοπάθεια, τίθεται η υποψία ορονοσίας. Οι αντιδράσεις τύπου ορονοσίας έχουν περιγραφεί ιδιαίτερα στα παιδιά μετά από πρόσληψη κεφακλόρης.



Εικόνα 16: GBFDE από σιπροφλοξασίνη. (Φωτογραφία από προσωπικό αρχείο μετά από συγκατάθεση του ασθενούς).

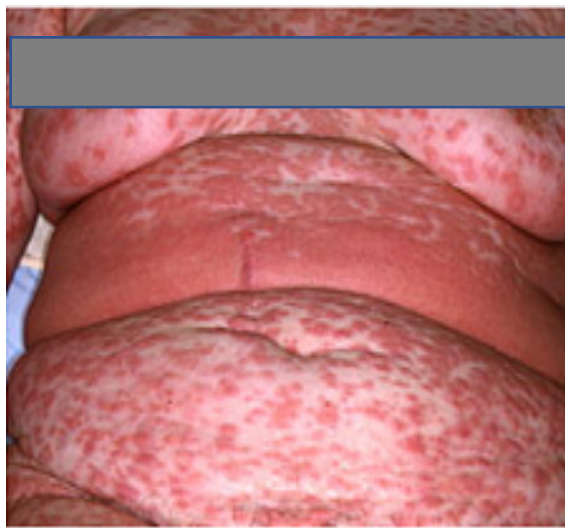


Εικόνα 17: Εμφάνιση AGEP δύο ημέρες μετά από έναρξη χορήγησης αμοξυκιλλίνης-κλαβουλανικού για στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα. (Φωτογραφία από προσωπικό αρχείο μετά από συγκατάθεση του ασθενούς). Abbreviations > AGEP: Acute Generralized Exanthematous Pustulosis.

A.7.1.5. Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) / Φαρμακο-επαγόμενο σύνδρομο υπερευαισθησίας (DiHS).

Ο όρος DRESS εισήχθει το 1996 για να περιγράψει περιπτώσεις φαρμακευτικού εξανθήματος με συνοδό ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic symptoms). Αργότερα το «R» (=rash) στο ακρωνύμιο DRESS αντικαταστάθηκε από το «reaction» (=αντίδραση). Άλλοι νεότεροι όροι είναι αντίδραση υπερευαισθησίας ή πιο πρόσφατα φαρμακο-επαγόμενο σύνδρομο υπερευαισθησίας (Drud-induced Hypersensitivity Syndrome, DiHS). Συνήθως πρωτο-εκδηλώνεται 2-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη του ύποπτου φαρμάκου. Η δυσκολία στη διάγνωση του συνδρόμου DRESS έγκειται στην πολύπλοκη φυσική του πορεία και στην ετερογένεια της κλινικής του εικόνας με την εμφάνιση συστηματικών εκδηλώσεων με ή χωρίς

δερματική προσβολή. Κατά το πρόδρομο στάδιο μπορεί να εμφανιστεί πυρετός, λεμφαδενοπάθεια, συμπτώματα γριππώδους συνδρομής, αίσθημα καύσου ή κνησμός, τα οποία μάλιστα μπορεί να προηγούνται του εξάνθηματος έως και 2 εβδομάδες. Από το δέρμα συνήθως εμφανίζεται χαρακτηριστικό οίδημα κεντρικού προσώπου, ερυθροδερμία, περιφερικό οίδημα, πορφύρα, φλύκταινες, και σε μερικές περιπτώσεις προσβολή των βλεννογόνων (Εικόνα 18) (Criado *et al.*, 2012). Κατά την έναρξη του ωστόσο είναι πανομοιότυπο MPE (Εικόνα 19).



Εικόνα 18: DRESS μετά από χορήγηση βανκομυκίνης. (Φωτογραφία από προσωπικό αρχείο μετά από συγκατάθεση του ασθενούς). Abbreviations > DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms.



Εικόνα 19: Αρχόμενο στάδιο DRESS 4 εβδομάδες μετά από χορήγηση καρβαμαζεπίνης για επιληψία -πανομοιότυπο με MPE τύπου. (Φωτογραφία από προσωπικό αρχείο μετά από συγκατάθεση του ασθενούς). Abbreviations > DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms.

Στο περιφερικό αίμα, συχνά ανευρίσκεται ηωσινοφιλία, λευκοκυττάρωση και άτυπα λεμφοκύτταρα ενώ μπορεί να εμφανιστεί ακοκκιοκυτταραιμία και αναιμία. Από τις συστηματικές εκδηλώσεις η ηπατίτιδα είναι η συχνότερη. Μπορεί να παρατηρηθεί επίσης νεφρίτιδα, πνευμονίτιδα, κολίτιδα και παγκρεατίτιδα ή αρθρίτιδα. Το εξάνθημα συνήθως αρχίζει να πρωτοεμφανίζεται αρκετές εβδομάδες μετά την έναρξη του φαρμάκου (2-12 εβδομάδες) και συνήθως κατά την πρώτη συνεχή χορήγηση του φαρμάκου. Η θνησιμότητα ποικίλει (2%) και συνήθως σχετίζεται με την ηπατική ανεπάρκεια. Παρατεταμένη νόσος ή υποτροπές μετά τη διακοπή της θεραπείας είναι συχνές. Αυτό έχει συνδεθεί με την επανενεργοποίηση ερπητοϊών (Criado *et al.*, 2012). Φάρμακα υψηλού κινδύνου για πρόκληση DRESS είναι τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (π.χ. καρβαμαζεπίνη, λαμοτριγίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη), η μινοκυκλίνη, η αλλοπουρινόλη και η δαψόνη. Σε μια πρόσφατη μελέτη, η αλλοπουρινόλη και η καρβαμαζεπίνη ευθύνονται για το 38% των περιπτώσεων DRESS (Mori *et al.*, 2019).

A.7.1.6. Συμμετρικό εξάνθημα μηροβουβωνικών και καμπτικών πτυχών συσχετιζόμενο με φάρμακο (symmetrical drug-related intertriginous and flexular exanthem, SDRIFE)

Το SDRIFE είναι ένας σπάνιος τύπος φαρμακο-επαγόμενου εξανθήματος, το οποίο εμφανίζεται εντός ολίγων ωρών ή ημερών από την έναρξη χορήγησης του υπεύθυνου φαρμάκου. Πρόκειται κατ'ουσία για MPE που εμφανίζεται συμμετρικά στις καμπτικές και μηροβουβωνικές και σχετίζεται με τη χορήγηση φαρμάκου. Χαρακτηριστικά, εκδηλώνεται ως σαφώς περιγεγραμμένο ερύθημα σχήματος «V» στις μηροβουβωνικές πτυχές, τη μεσογλουτιαία πτυχή ή την περιγεννητική χώρα και τουλάχιστον σε μία ακόμα πτυχή, χωρίς την παρουσία συστηματικών συμπτωμάτων (Εικόνα 20) (Winnicki and Shear, 2011). Οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα από τις γυναίκες. Σε κάποιους ασθενείς μπορεί να συνυπάρχουν φλύκταινες ή ακόμη και αληλοεπικάλυψη SDRIFE και AGEF. Οι ασθενείς είναι σε καλή γενική κατάσταση χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις. Το εξάνθημα συνήθως υποχωρεί με αποβολίδωση της επιδερμίδας.

Εικόνα 20: SDRIFE μετά από χορήγηση δοξκυκλίνης (Winnicki and Shear, 2011).
Abb > SDRIFE: Symmetrical Drug-related Intertriginous and Flexural Eruption



Ο πιο συχνός εκλυτικός παράγοντας SDRIFE είναι οι αμινοπενικιλίνες (Winnicki and Shear, 2011).

A.7.1.7. Φαρμακο-επαγόμενα κηλιδοβλατιδώδη φαρμακευτικά εξανθήματα

Αποτελούν τις συχνότερες δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε φάρμακα, και είναι υπεύθυνα για το 90% όλων των φαρμακευτικών εξανθημάτων. Συχνότερα εμπλεκόμενα φάρμακα είναι τα πλέον συνταγογραφούμενα όπως για παράδειγμα τα αντιβιοτικά. Τα εξανθήματα αυτά είναι συνήθως γενικευμένα, συμμετρικά, κηλιδοβλατιδώδη ή ιλαροειδή. Ωστόσο, μπορούν να υποδιαιρεθούν μορφολογικά σε: κηλιδοβλατιδώδες, λειχηνοειδές (που μοιάζει κλινικά ή ιστολογικά με ομαλό λειχήνα), κνιδωτικό (μοιάζει με κνίδωση αλλά οι βλάβες παραμένουν περισσότερο από 24 ώρες), ιλαροειδές (κηλιδώδες εξάνθημα που μοιάζει με της ιλαράς), φλυκταινώδες (με παρουσία φλύκταινων) και ακμόμορφο (που μοιάζει με κοινή ακμή) (Εικόνα 21). Για να αποφευχθεί η σύγχυση, ο EAACI προτείνει να συμπεριληφθούν όλες αυτές οι μορφές στον όρο MPE (Brockow *et al.*, 2019). Στην πλειοψηφία τους εμφανίζονται κατά μέσο όρο 1 εβδομάδα (4-14 ημέρες) από την έναρξη νέου φαρμάκου ή ακόμη και λίγες ημέρες μετά τη διακοπή του. Αν έχει προηγηθεί ευαισθητοποίηση του ασθενούς στο φάρμακο, εμφανίζονται νωρίτερα, εντός 1-2 ημέρες από την επαναχορήγηση. Εξαιρετικά σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί προσβολή των βλεννογόνων. Οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως συμμετρικές ερυθριματώδεις κηλίδες και διηθημένες βλατίδες στον κορμό και τα εγγύς άκρα (Winnicki and Shear, 2011). Ωστόσο, οι αλλοιώσεις μπορεί να συρρέουν και να εξελιχθούν σε ερυθροδερμία (ερύθημα >90% της επιφάνειας του δέρματος). Κατά την αποδρομή των βλαβών μπορεί να παρατηρηθεί εικόνα αποφολίδωσης του δέρματος (Εικόνα 22). Συνήθως συνυπάρχει κνησμός ενώ σπανιότερα μπορεί να αναφερθεί πυρέτιο ή ήπια συστηματικά συμπτώματα. Κατά την αρχική εκδήλωση MPE, η διαφορική διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη τόσο από κνίδωση (παροδικές αλλοιώσεις) όσο και από σοβαρές DHRs τύπου SJS/TEN (βαρέως πάσχων ασθενής με επιδερμидική αποκόλληση και σημαντική βλεννογονική προσβολή), κυρίως κατά τις πρώτες 48 ώρες. Η διάγνωση MPE κατ' ουσία τίθεται εξ αποκλεισμού και λόγω της καλοήθους κλινικής πορείας.



Εικόνα 21: Λειχηνοειδές φαρμακευτικό εξάνθημα μετά από κάθε έγχυση nivolumab για Ca πνεύμονα σε ασθενή με HIV-AIDS (Καλαποθάκου & συν, 2019). Abbreviations: Ca: Cancer. HIV: Human Immunodeficiency Virus. AIDS: Acquired Immune Deficiency.



Εικόνα 22: Απολεπιστική δερματίτιδα φαρμακευτικής αιτιολογίας από λεβοφλοξασίνη. Τρεις ημέρες μετά την έναρξη λεβοφλοξασίνης για θεραπεία

ουρολοίμωξης, ο ασθενής εμφάνισε κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα κορμού και άκρων που εξελίχθηκε σε ερυθροδερμία και τελικά σε εκτεταμένη επιφανειακή απολέπιση της επιδερμίδας κατά φύλλα (φωτογραφική λήψη κατά τη 10^η ημέρα). (Φωτογραφία από: προσωπικό αρχείο μετά από συγκατάθεση του ασθενούς).

A.7.1.8. Σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα (fixed drug eruption, FDE)

Το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα εκδηλώνεται χαρακτηριστικά ως ερυθματώδης ή ερυθροϊώδης πλάκα, ενίοτε οιδηματώδης με ή χωρίς την εμφάνιση κεντρικής πομφόλυγας. Αυτή η αλλοίωση έχει την τάση να επανεμφανίζεται πάντα στην ίδια θέση εντός 2ημέρου από την εκ νέου έκθεση στο ύποπτο φάρμακο (Chang, 2018). Η βλάβη υποχωρεί εγκαταλείποντας χαρακτηριστική μεταφλεγμονώδη μελάγχρωση.

A.7.1.9. Συστηματικές φωτοαλλεργικές αντιδράσεις

Συστηματικές φωτοαλλεργικές ή φωτοτοξικές αντιδράσεις σε συστηματικά χορηγούμενα φάρμακα αναπτύσσονται μετά τη χορήγηση φαρμάκου με φωτοευαισθητοποιό δράση μέσω αλλεργικού ή τοξικού μηχανισμού. Στην περίπτωση των φωτοαλλεργικών αντιδράσεων, αυτές εκδηλώνονται λόγω αλληλεπίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος με ουσία που δρα ως φωτοαπτίνη. Οι φωτοτοξικές αντιδράσεις προκαλούνται από επαγόμενο από φάρμακο φωτο-οξειδωτικό stress στην επιδερμίδα.

Η συστηματική φωτοαλλεργία περιλαμβάνει τη φωτοδερματίτιδα (έκζεμα), κυρίως στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές (μπορεί επίσης να εξαπλωθεί σε καλυμμένες περιοχές του σώματος). Οι φωτοτοξικές, αντιθέτως, αντιδράσεις προκαλούν αλλοιώσεις σαν ηλιακό έγκαυμα (έντονα οριοθετημένο ερύθημα, με ή χωρίς φουσκαλίδες ή πομφόλυγες που προκαλούν μεταφλεγμονώδη μελάγχρωση κατά την αποδρομή τους). Η έναρξη της φωτοαλλεργίας μετά από έκθεση στο ύποπτο φάρμακο ποικίλλει από λίγες μέρες έως και 3 έτη καθημερινής πρόσληψης του φαρμάκου. Η διαφοροποίηση των φωτοαλλεργικών και φωτοτοξικών αντιδράσεων είναι δύσκολη. Στις πρώτες, οι αλλοιώσεις είναι λιγότερο σαφώς περιγεγραμμένες από τις φωτοτοξικές, με ερύθημα, οίδημα και βλατίδες που συχνά εξαπλώνονται σε καλυμμένες περιοχές του δέρματος, η κλινική πορεία είναι επιδεινούμενη και διαρκεί λίγες ημέρες μετά τη διακοπή του ύποπτου φαρμάκου. Η διενέργεια δερματικών δοκιμασιών (photopatch testing και phototest) είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης (Tokura, 2018).

A.7.1.10. Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Αφορούν συνήθως στην εμφάνιση κνησμώδους διηθημένης ερυθρηματώδους πλάκας ή κηλίδας με ή χωρίς οίδημα αρκετές ώρες ή ημέρες (εντοπισμένη, επιβραδυνόμενη DHR) μετά από ενδομυϊκή ή υποδόρια ένεση ενός φαρμάκου. Σε σοβαρές αντιδράσεις εμφανίζονται φυσαλίδες ή πομφόλυγες, νέκρωση και εξέλκωση. Σπάνια, σε συνεχή εφαρμογή του φαρμάκου, μπορεί να αναπτυχθεί MPE (Brockow et al., 2019).

A.7.1.11. Διαφορική διάγνωση MPE και SCARs

Τα SCARs είναι δυνητικά θανατηφόρες αλλεργικές φαρμακευτικές αντιδράσεις με δερματικές εκδηλώσεις που προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και περιλαμβάνουν: SJS/TEN, DRESS, AGEP. Η διαφορική διάγνωση γενικευμένου MPE από το αρχικό στάδιο των SCARs είναι σημαντική και συνοψίζεται στον Πίνακα 19.

Πίνακας 17: Σημεία κινδύνου κατά τη διαγνωστική προσπέλαση DHRs.
Abbreviations > AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. DHR: Drug Hypersensitivity Reactions. DRESS: FDE: Fixed Drug Eruption. MPE: MaculoPapular Eruption. SJS: Steven Jonson Syndrome. TEN: Toxic Epidermal Necrosis.

Σημεία κινδύνου-Διαφορική διάγνωση MPE κατά τις 2 πρώτες ημέρες του εξανθήματος	
SJS/TEN	Επανειλημμένη κλινική εξέταση για νεοεμφανιζόμενες αλλοιώσεις διαφορετικής μορφολογίας ή συστηματικά συμπτώματα: • λεπτές φυσαλίδες ή εφελκίδες • γκριζωπές, σκουρόχρωμες ή ιώδεις αλλοιώσεις δέρματος • επώδυνο δέρμα ή αίσθημα καύσου • πυρετός και αίσθημα κακουχίας • αιμορραγικές διαβρώσεις βλεννογόνων και αποκόλληση επιδερμίδας
DRESS	Επανειλημμένη κλινικο-εργαστηριακή εξέταση κυρίως για έγκαιρη αναγνώριση συστηματικής συμμετοχής ή αλλαγή της μορφολογίας των δερματικών αλλοιώσεων: • δερματικές βλάβες τύπου MPE για αρκετές ημέρες • επέκταση >50% BSA • επαναλαμβανόμενος έλεγχος εργαστηριακών τιμών (γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος ήπατος, νεφρών, κτλ) ▪ Ηωσινοφιλία από 1^η-2^η εβδομάδα ▪ Σημαντικές βιοχημικές διαταραχές από 2^η-3^η εβδομάδα • οίδημα του προσώπου (και σε AGEP) ▪ <u>ηωσινοφιλία</u> στο DRESS <u>ουδετεροφιλία</u> στο AGEP

	οίδηματώδεις, φλεγμονώδεις δέρμα
AGEP	- εκτεταμένο ερύθημα που μοιάζει με MPE αλλά κυρίως στις πτυχές - δεκάδες άσηπτες φλύκταινες εντός 1-2 ημερών μετά την εμφάνιση ερυθήματος - οξύς πυρετός ($>38,5^{\circ}\text{C}$) (AGEP, DRESS και SJS / TEN αλλά σπάνια σε MPE. - παροδική μικρή αύξηση ηπατικών ενζύμων και ήπια διαταραχή νεφρικής λειτουργίας σε AGEP και SJS/TEN. Αντιθέτως, σε DRESS πιο σημαντικές βιοχημικές διαταραχές.

A.7.1.12. Διαφορική διάγνωση φαρμακευτικού εξανθήματος

Η διαφορική διάγνωση φαρμακευτικού εξανθήματος θα πρέπει να γίνει από φαρμακευτικό εξάνθημα άλλης κατηγορίας ή από άλλα νοσήματα. Μεταξύ κνίδωσης και εξανθήματος είναι πολλές φορές δύσκολη. Οι κυριότερες διαφορές φαίνονται στον Πίνακα 20.

Πίνακας 18: Διαφορική διάγνωση μεταξύ κνίδωτικού και άλλου τύπου εξανθήματος.

Διαφορική διάγνωση κνίδωσης από εξάνθημα	
Κνίδωση	Εξάνθημα
Πομφός (λόγω αγγειοδιαστολής)	Κηλίδες, βλατίδες, πλάκες, οίδημα, +/- φυσαλίδες, +/-πομφόλυγες, +/-φλύκταινες (λόγω κυτταρικής διήθησης)
	Ιλαροειδείς, λειχηνοειδείς, κηλιδοβλατιδώδεις, κνιδωτικό, ακμόμορφο
Παροδικός χαρακτήρας (<24 ώρες) μεμονωμένων πομφών	Παραμονή μεμονωμένων αλλοιώσεων στο δέρμα για αρκετές ημέρες
Προηγούμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή αντισταμινικά μπορεί να μειώσει το οίδημα στην κνίδωση δίνοντας την εντύπωση κηλιδώδους αλλοίωσης	Προηγούμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή αντισταμινικά δεν μεταβάλλει άμεσα τη μορφολογία των αλλοιώσεων του δέρματος

Στην διαφορική διάγνωση ενός ασθενούς με πιθανό φαρμακευτικό εξάνθημα θα πρέπει να ληφούν υπ'όψη: ιογενή εξανθήματα (συχνότερα), άλλα λοιμώδη νοσήματα όπως από στρεπτόκοκκο (οστρακιά), φλεγμονώδης δερματοπάθειες (ψωρίαση, ομαλός λειχήνας), αυτοάνοσα νοσήματα (δερματομυοσίτιδα, ερυθριματώδης λύκος) και αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα (ομάδα πέμφιγας ή του πεμφιγοειδούς).

A.7.2. Ειδικά κλινικά μοντέλα αντίδρασης σε χημειοθεραπευτικά και βιολογικούς παράγοντες.

Τα χημειοθεραπευτικά (συχνότερα άλατα πλατίνας και ταξάνες) και τα βιολογικά φάρμακα (όπως τα χημειοθεραπευτικά μονοκλωνικά αντισώματα cetuximab, infliximab ή rituximab) μπορεί να ευθύνονται για επεισόδια κνίδωσης και αναφυλαξίας αλλά και άλλες δερματικές DHR αλλεργικές ή ψευδοαλλεργικές. SCARs είναι γενικά σπάνιες, ενώ δερματική τοξικότητα όπως αλωπεκία και στοματίτιδα, είναι συχνές κατά τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Αναφέρονται επιγραμματικά στον Πίνακα 21 κάποιες περιπτώσεις δερματικών αντιδράσεων από τη χορήγηση των νεότερων ανοσοβιολογικών θεραπειών αν και πλήρης ανασκόπηση αυτών των αντιδράσεων δεν αφορά στην παρούσα μελέτη.

Πίνακας 19: Φαρμακευτικές δερματικές αντιδράσεις από χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Abbreviations > TNFα: Tumor Necrosis Factor alpha. DHR: Drug Hypersensitivity Reactions. EGFRi: Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor. ICI: Immune Checkpoint Inhibitor. MPE: MaculoPapular Eruption. SJS: Steven Jonson Syndrome. TEN: Toxic Epidermal Necrosis.

Φάρμακο	Δερματική φαρμακευτική αντίδραση (τοξική, αλλεργική ή ψευδοαλλεργική)
Αντιαγγειογενετικοί παράγοντες (π.χ. sorafenib)	Σύνδρομο χεριών-ποδιών: αρχικά ερυθρότητα ή αίσθημα καύσου ή νυγμού σε παλάμες και πέλματα, 2 μέρες έως 3 εβδομάδες μετά από χημειοθεραπεία. Εξελίσσεται σε συμμετρικό, σαφώς περιγεγραμμένο ερύθημα με επώδυνες πομφόλυγες, διαβρώσεις, και οίδημα. Οι βλάβες μπορεί να εξαπλωθούν στο υπόλοιπο σώμα, και ιδιαίτερα στις πτυχές, μασχάλες και βουβωνική χώρα.
Μπλεομυκίνη	Flagellate δερματοπάθεια: κνησμώδεις ερυθματώδεις ραβδώσεις του δέρματος με ή χωρίς δρυφάδες και μεταφλεγμονώδεις μελαγχρώσεις στον κορμό ή τα άκρα. Εμφανίζονται 12 ώρες έως 6 μήνες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας.
Βιολογικοί παράγοντες (ενέσιμοι)	αντιδράσεις στο σημείο ενέσεως φαρμάκου
Οι αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (ICI)	Κνησμός και λεύκη από το δέρμα αλλά και αυτοάνοσα νοσήματα από οποιοδήποτε σύστημα.
Διάφορα φάρμακα	Αληθείς δερματικές DHR είναι συχνές και ποικίλλουν σε βαρύτητα από ήπιες (MPE) έως σοβαρές (π.χ. SJS/TEN ή άλλες πομφολυγώδεις DHRs).
Erlotinib, vemurafenib	Φωτοτοξικότητα
Αναστολείς υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor inhibitors,	Βλατιδοφλυκταινώδες εξάνθημα (ακμόμορφο): εκδηλώνεται συνήθως 1-2 εβδομάδες μετά την έναρξη του φαρμάκου. Το εξάνθημα και μπορεί να είναι κνησμώδες. Εντοπίζεται στο κεντρικό πρόσωπο, το άνω

EGFRI) (cetuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib)	μέρος του θώρακα και την πλάτη ενώ η βαρύτητα τους έχει συσχετιστεί με την ανταπόκριση της καρκινικής νόσου στη θεραπεία. Χρόνιες δερματίτιδες στο πρόσωπο και τα άκρα και ενίοτε σε φωτοεκτεθειμένες περιοχές. Διαταραχές των τριχών ή των νυχιών και επώδυνη παρωνυχί
Αντι-TNFα βιολογικοί παράγοντες (5% των ασθενών)	«Παράδοση ψωρίαση»: ημέρες-μήνες από την έναρξη αντι-TNFα βιολογικών παραγόντων. Εκδηλώνεται ως νεοεμφανιζόμενη ακροφυλκταίνωση (Εικόνα 23) ή σπανιότερα ως νεοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη ψωρίαση κατά πλάκας, σταγονοειδής ψωρίαση, ψωρίαση ονύχων ή τριχωτού κεφαλής ή ακόμη και ψωριασικής αρθρίτιδας. Διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ διαφορετικών αντι-TNFs παραγόντων έχει αναφερθεί (De Vasconcellos <i>et al.</i> , 2016).



Εικόνα 23: Παράδοση φλκταίνωδης ψωρίαση παλαμών πελμάτων μετά από χορήγηση ανταλιμουμάμπης. (Φωτογραφία από προσωπικό αρχείο).

A.8. Αρχική διαγνωστική προσέγγιση DHRs

Όλες οι ύποπτες περιπτώσεις DHRs, ανεξαρτήτως ηλικίας, θα πρέπει να παραπέμπονται σε αλλεργιολογικό κέντρο για περαιτέρω διερεύνηση με σκοπό να αναγνωριστεί πρωτίστως το φάρμακο που προκάλεσε την αντίδραση, ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός, ο επικείμενος κίνδυνος για τον ασθενή στην περίπτωση επαναχορήγησης του ίδιου φαρμάκου, και η συμβουλευτική καθοδήγηση του κατά περίπτωση (Brockow *et al.*, 2015), (Mayorga *et al.*, 2019). Η διαγνωστική διερεύνηση ωστόσο, μπορεί να οδηγήσει, αφενός στην πρόκληση σοβαρών φαρμακευτικών αντιδράσεων κατά την επανέκθεση στο «ύποπτο» φάρμακο και, αφετέρου σε αδικαιολόγητους θεραπευτικούς περιορισμούς.

Η συσχέτιση μεταξύ αρχικής χορήγησης του υπεύθυνου φαρμάκου και της έναρξης εμφάνισης συμπτωμάτων DHR φαίνεται στον Πίνακα 22. Στις περιπτώσεις ασθενών με πολυφαρμακία θα ήταν χρήσιμη η κατασκευή χρονοδιαγράμματος με τις ημερήσιες δόσεις των φαρμάκων και την έναρξη εκδήλωσης των συμπτωμάτων.

Πίνακας 22: Χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ αρχικής χορήγησης του φαρμάκου και έναρξης εκδήλωσης των συμπτωμάτων σε περιπτώσεις DHRs. Τα δεδομένα βασίστηκαν: (Brockow *et al.*, 2015). Abbreviations > AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. DHR: Drug Hypersensitivity Reactions. DRESS: FDE: Fixed Drug Eruption. MPE: MaculoPapular Eruption. SDRIFE: Symmetrical Drug-related Intertriginous and Flexural Eruption. NSAID: Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs. SJS: Steven Jonson Syndrome. TEN: Toxic Epidermal Necrosis.

DHRs	Χρονικό διάστημα μεταξύ έναρξης χορήγησης φαρμάκου και έκλυσης συμπτωμάτων	Συχνότερα εμπλεκόμενα φάρμακα
Κνίδωση Αγγειοοίδημα Αναφυλαξία	Τυπικά εντός 1 ώρας από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου. Σπάνια, εντός 12 ωρών.	Πενικιλίνη Κεφαλοσπορίνη NSAID
Άσθμα	Τυπικά εντός 1 ώρας από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου. Σπάνια, εντός 12 ωρών.	NSAID
SJS/TEN	4-28 ημέρες από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου	Αλλοπουρινόλη αντιεπιληπτικά σουλφοναμίδες νεβιραπίνη NSAID (οξικάμη)
DRESS	2-8 εβδομάδες από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου	Αλλοπουρινόλη αντιεπιληπτικά σουλφοναμίδες δαψόνη
AGEP	1-12 ημέρες από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου 1-2 ημέρες για αντιβιοτικά 7-12 ημέρες για άλλα φάρμακα >12 ημέρες σε χορήγηση αλλοπουρινόλης	B-λακταμικά Μακρολίδες Διλιταζέμη Τερμπιναφίνη Υδροξυ-χλωροκίνη
Αγעיτידα	7-21 ημέρες από έναρξη χορήγησης φαρμάκου (πιο συχνά μη φαρμακευτικής αιτιολογίας)	B-λακταμικά NSAID Σουλφοναμίδες
SDRIFE	Έως 7 ημέρες από την έναρξη του φαρμάκου	B-λακταμικά αντιβιοτικά
MPE	4-14 ημέρες από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου 1-4 ημέρες αν έχει προηγηθεί επανέκθεση στο ίδιο φάρμακο	Αντιβιοτικά Αντιεπιληπτικά NSAID Αλλοπουρινόλη

FDE	30 λεπτά έως 8 ώρες από επαναχορήγηση του φαρμάκου	Σουλφοναμίδες NSAID Βαρβιτουρικά Τετρακυκλίνες Καρβαμαζεπίνη Μεταμιζόλη
Φωτοαλλεργικές αντιδράσεις (συστηματι-κές)	Ημέρες έως έτη από την αρχική χορήγηση του φαρμάκου	NSAID Προμεθαζίνη Χλωπρομαζίνη

Η χρήση τυποποιημένου ερωτηματολογίου όπως παρατίθεται την ιστοσελίδα https://www.eaaci.org/attachments/668_Questionnaire_DrugIG.pdf φαίνεται να υπερέχει των πληροφοριών που συλλέγονται εκ των υστέρων από τον ίδιο τον ασθενή ή από το φάκελλο του ασθενούς (Demoly *et al.*, 1999), (Bousquet *et al.*, 2009). Πληροφορίες που θα πρέπει να καταγράφονται κατά την αρχική διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με υποψία φαρμακευτικής αλλεργίας φαίνονται στον Πίνακα 23. Τυποποιημένο ερωτηματολόγιο κατά EAACI-DAIG/ENDA μεταφρασμένο στην ελληνική γλώσσα διατίθεται στην ιστοσελίδα:

http://www.eaaci.org/ICONS/DrugAllergy/ICON_Drug_Allergy_Greek_web.pdf (Demoly *et al.*, 2014). Στην πρόσφατη επικαιροποιημένη έκδοση του ερωτηματολογίου συμπεριλήφθηκε και η καταγραφή οικογενειακού ιστορικού φαρμακευτικής αλλεργίας (Brockow *et al.*, 2019). Η καταγραφή αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη ειδικά στις περιπτώσεις DHRs που σχετίζονται με συγκεκριμένους HLA γονότυπους όπως είδαμε σε προηγούμενο κεφάλαιο.

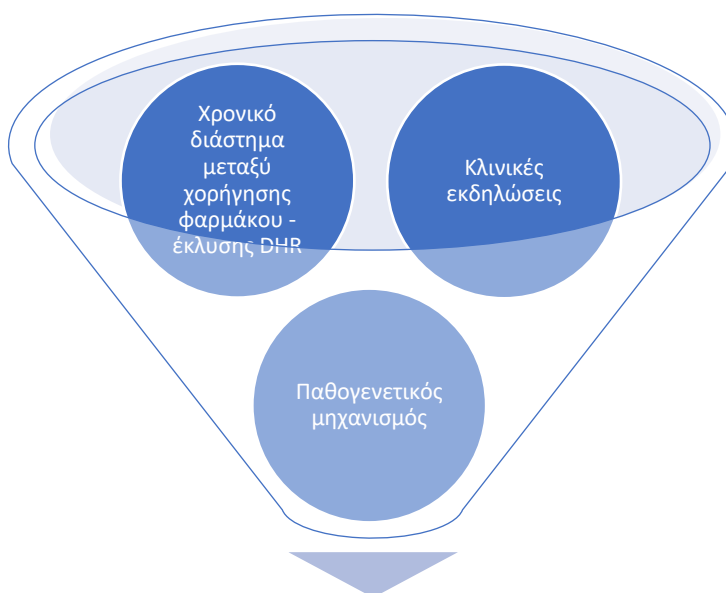
Πίνακας 23: Πληροφορίες που θα πρέπει να καταγράφονται κατά την αρχική προσέγγιση ασθενούς με DHR. Τα δεδομένα βασίστηκαν σε: (Demoly *et al.*, 2014), (Brockow *et al.*, 2015), (Brockow *et al.*, 2019).

Κλινικές εκδηλώσεις	Λεπτομερής καταγραφή κλινικών εκδηλώσεων με ανασκόπηση ανά σύστημα (δέρμα, αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό, ήπαρ, νεφροί, ΚΝΣ) Μορφολογία εξανθήματος & συμπτώματα Χρονική εξέλιξη Διάγνωση & παθοφυσιολογική ταξινόμηση της κλινικής αντίδρασης Επί πολλαπλών αντιδράσεων χρειάζονται πληροφορίες για κάθε αντίδραση χωριστά
	Ακριβής περιγραφή κλινικών και μορφολογικών ευρημάτων *λήψη φωτογραφιών επί δερματοβλεννογόνιας προσβολής

	Γενικά συμπτώματα: πυρετός, κόπωση Πορεία αντίδρασης: 1. έναρξη κλινικών εκδηλώσεων σε σχέση με τη χρήση του φαρμάκου 2. διάρκεια συμπτωμάτων 3. αλλαγή στη μορφολογία του εξανθήματος
Εργαστηριακά ευρήματα	1. επίπεδα τρυπτάσης ορού 2. ηωσινοφιλία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία 3. βιοχημική ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία Ιστολογικά ευρήματα (ιδίως επί δερματικών εκδηλώσεων)
Επιπρόσθετοι παράγοντες	Συμπαράγοντες αλλεργικής αντίδρασης (stress, άσκηση, πρόσληψη τροφής, κατανάλωση αλκοόλ, υπεριώδης ακτινοβολία) Οξεία νόσος ταυτόχρονα με την αντίδραση (π.χ. λοίμωξη) Συννοσηρότητες Δραστηριότητες του ασθενούς
Λεπτομερής καταγραφή χορηγούμενων φαρμάκων	Ενδείξεις για τη χρήση φαρμάκων Εμπορική ονομασία (ιδανικά με κωδικό παραγωγής και τυχόν διαθέσιμο δείγμα εφόσον διατίθεται) Συστατικά (ενεργός ουσία, έκδοχα) Οδός χορήγησης Διάρκεια χρήσης Δόση Ανοχή στην περίπτωση προηγούμενης ή επανειλημμένης χρήσης
Ατομικό ιστορικό & κλινικά ευρήματα	▪ Βασικά στοιχεία (φύλλο, ηλικία, επάγγελμα) ▪ Γνωστές φαρμακευτικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας ▪ Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μη φαρμακευτικές (π.χ. αλλεργία στο latex) ▪ Ατοπική νόσος (έκζεμα, ρινίτιδα, επιπεφυκίτιδα, άσθμα) ▪ Προδιαθεσικοί παράγοντες (π.χ. βρογχικό άσθμα, ρινικοί πολύποδες, χρόνια κνίδωση, μαστοκυττάρωση, λοιμώξεις όπως HIV, EBV) ▪ Ψυχιατρικές ή ψυχοσωματικές νόσοι που μπορεί να σχετίζονται ▪ Νικοτίνη, αλκοόλ, ναρκωτικά ▪ Φάρμακα
Χρονολογική αλληλουχία DHR	▪ Χρονική συσχέτιση συμπτωμάτων με χορήγηση φαρμάκων ▪ Αρχική εκδήλωση ▪ Πορεία νόσου και αποδρομή συμπτωμάτων ▪ Θεραπευτικά μέτρα που εφαρμόστηκαν και κλινική ανταπόκριση

Σχετικά πρόσφατες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, συστήνουν η διαγνωστική προσπέλαση των DHRs να διενεργείται μεταξύ 1-6 μηνών από την

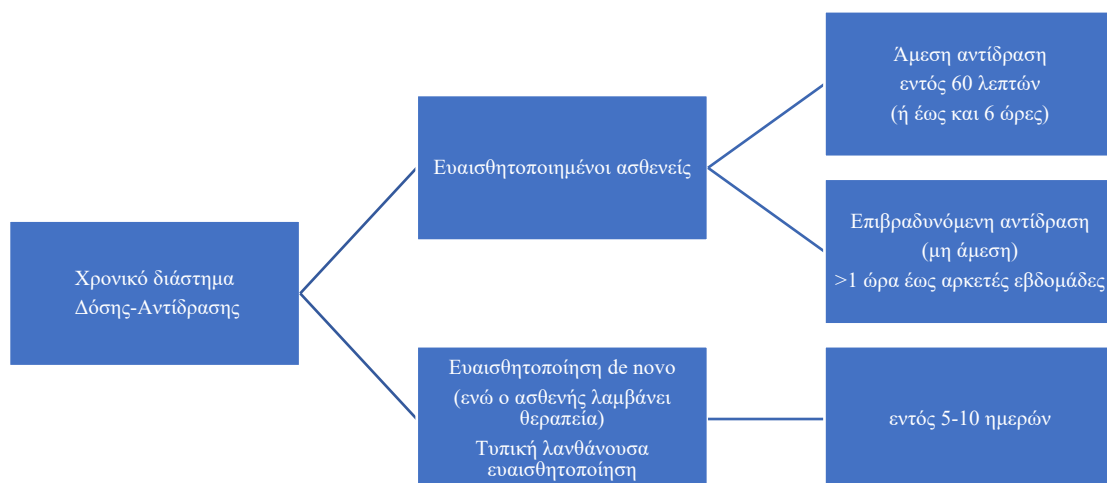
αποδρομή των συμπτωμάτων (P. Demoly *et al.*, 2014), (Brockow *et al.*, 2015). Η λεπτομερής καταγραφή των μορφολογικών χαρακτηριστικών κατά την αντίδραση, η χρονική σχέση χορήγησης φαρμάκου-έκλυσης κλινικών εκδηλώσεων, σε συνδυασμό με τον πιθανολογούμενο υποκείμενο ανοσολογικό μηχανισμό είναι χρήσιμα για την αρχική ταξινόμηση σε άμεσου και επιβραδυνόμενου τύπου DHRs όπως φαίνεται στις Εικόνες 24-28, και τον περαιτέρω σχεδιασμό της διαγνωστικής διερεύνησης (P. Demoly *et al.*, 2014), (Brockow *et al.*, 2015).



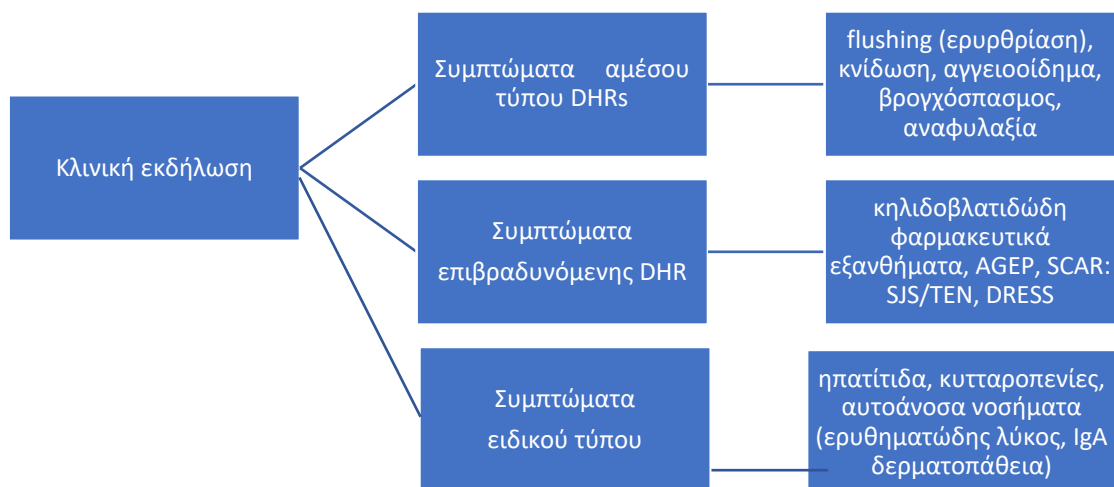
Κριτήρια αρχικής ταξινόμησης DHRs στα πλαίσια διαγνωστικού αλγόριθμου

Άμεσου τύπου ή Επιβραδυνόμενες DHRs

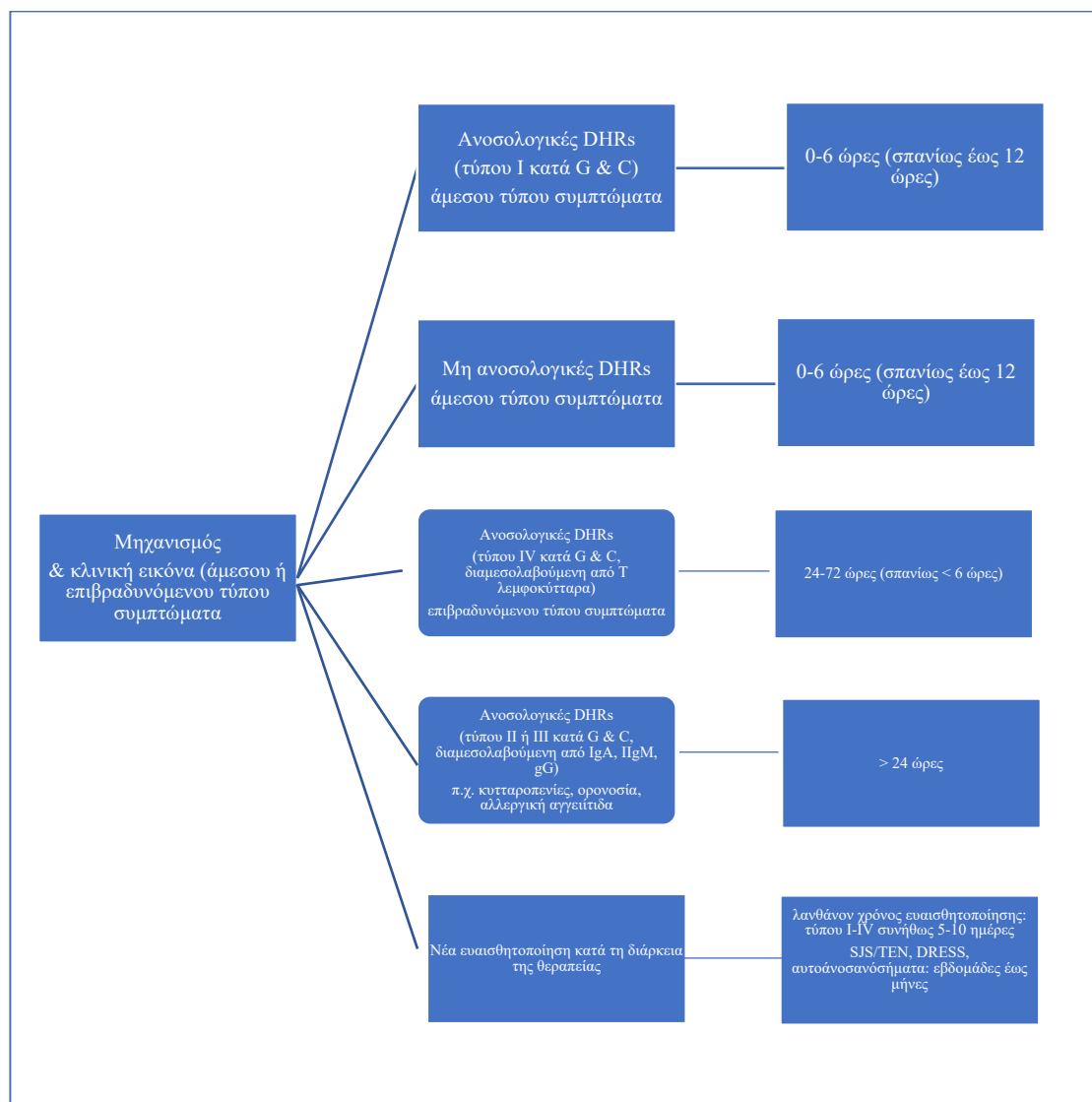
Εικόνα 24: Ταξινόμηση DHRs σε άμεσου και επιβραδυνόμενου τύπου κατά την αρχική διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με DHR ανοσολογική ή μη με βάση: τη χρονική συσχέτιση έναρξης θεραπείας-έναρξης κλινικής εκδήλωσης, τη μορφολογία των κλινικών συμπτωμάτων και του πιθανού υποκείμενου παθογενετικού μηχανισμού. Abbreviations > DHRs: Drug Hypersensitivity Reactions.



Εικόνα 25: χρονική συσχέτιση μεταξύ έναρξης χορήγησης φαρμάκου και πρώτης εκδήλωσης σημείων-συμπτωμάτων σε ασθενείς με άμεσου και επιβραδυνόμενου τύπου ανοσολογικές DHRs. Η άμεση ή επιβραδυνόμενη εκδήλωση φαρμακευτικής αλλεργίας προϋποθέτει ευαισθητοποίηση του ασθενούς κατά την προηγούμενη έκθεση στο ίδιο φάρμακο ή de novo, ενώ δηλαδή ο ασθενής λαμβάνει την εν λόγω φαρμακευτική αγωγή. Τα δεδομένα βασίστηκαν: (Brockow *et al.*, 2015).



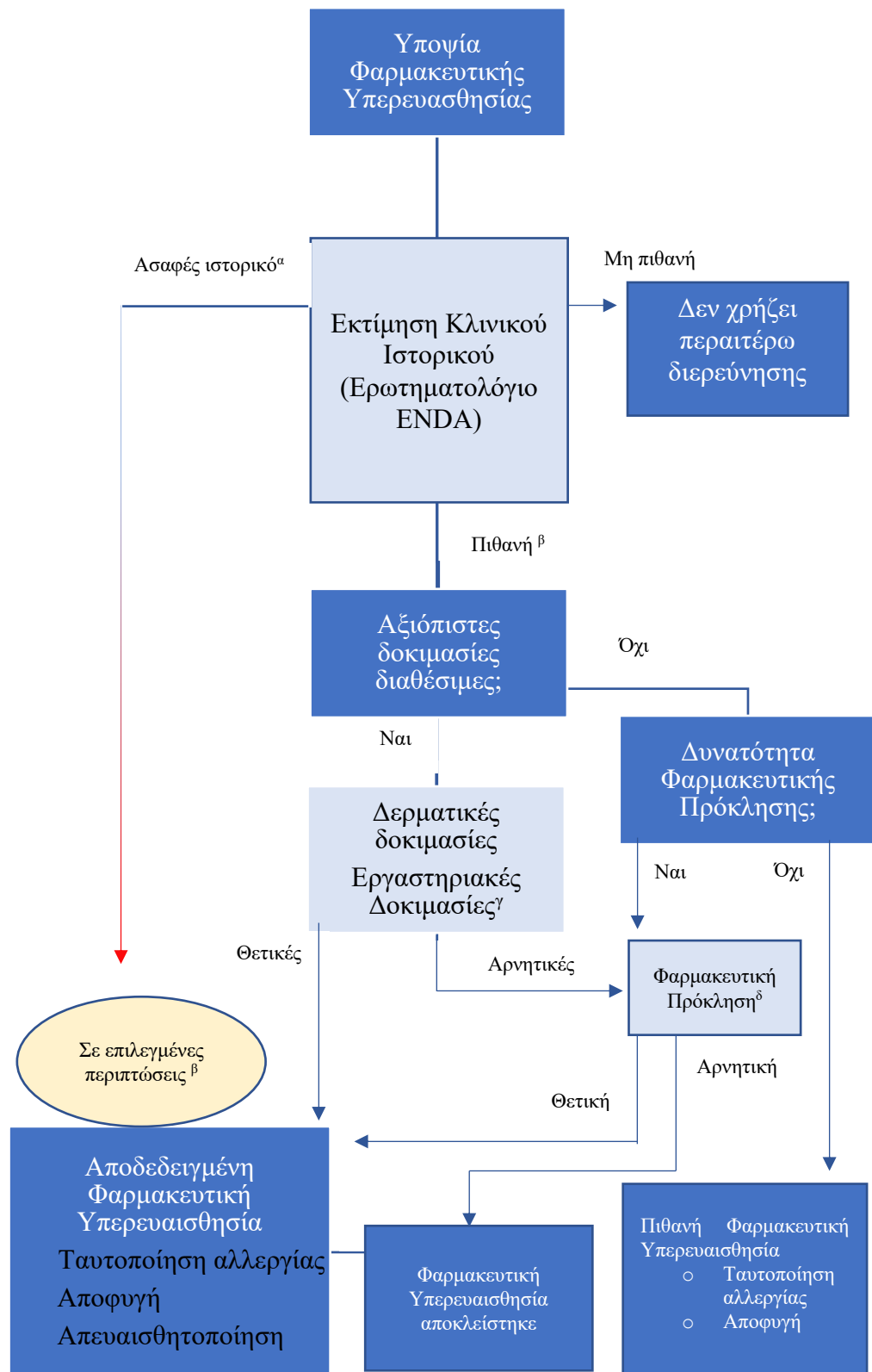
Εικόνα 26: Ταξινόμηση κλινικών εκδηλώσεων DHRs σε άμεσου και μη άμεσου τύπου με βάση την κλινικά μορφολογικά χαρακτηριστικά της αντίδρασης. Αυτόνοσα νοσήματα ταξινομούνται ως ξεχωριστή κατηγορία. Τα δεδομένα βασίστηκαν: (Brockow *et al.*, 2015). Abbreviations > AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. DHR: Drug Hypersensitivity Reactions. DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. SCAR: Severe Cutaneous Adverse Reactions. SJS: Steven Jonson Syndrome. TEN: Toxic Epidermal Necrosis.



Εικόνα 27: ελάχιστος χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ έναρξης θεραπείας και έκλυσης DHR με βάση τον υποκείμενο ανοσολογικό ή μη ανοσολογικό μηχανισμό και τα κλινικά μορφολογικά χαρακτηριστικά της αντίδρασης (άμεσου ή επιβραδυνόμενου τύπου). Τα δεδομένα βασίστηκαν: (Brockow *et al.*, 2015). Abbreviations > AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. DHR: Drug Hypersensitivity Reactions. DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. SCAR: Severe Cutaneous Adverse Reactions. SJS: Steven Jonson Syndrome. TEN: Toxic Epidermal Necrosis.

Η διαγνωστική διερεύνηση θα πρέπει να διενεργείται από έμπειρο αλλεργιολόγο ή δερματολόγο, σε κατάλληλα εξοπλισμένα κέντρα για την αντιμετώπιση συστηματικών αντιδράσεων, ενώ είναι απαραίτητη και η πολύ καλή γνώση των φαρμάκων και της πιθανότητας τους να έχουν προκαλέσει μία συγκεκριμένη αντίδραση (Sassolas *et al.*, 2010; Rossi Varallo *et al.*, 2017). Τόσο το ιστορικό του ασθενούς όσο και η διενέργεια δερματικών, *in vitro* δοκιμασιών και δοκιμασιών πρόκλησης είναι χρήσιμα για αναγνώριση του υπεύθυνου

φαρμάκου. Η ακριβής περιγραφή και ταξινόμηση της αρχικής αντίδρασης είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας για τη σωστή διάγνωση. Για τη περαιτέρω διερεύνηση λαμβάνονται υπόψη όλες οι διαθέσιμες διαγνωστικές μέθοδοι και αναλύονται όλα τα χαρακτηριστικά μιας συγκεκριμένης αντίδρασης και τυχόν ενδείξεις και αντενδείξεις της κάθε μεθόδου όπως και στοιχεία από το ιστορικό του ασθενούς. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες τόσο το ιστορικό όσο και οι *in vitro* και *in vivo* διαγνωστικές δοκιμασίες είναι ενδεικτικές DHR τότε η αντίδραση αποδίδεται στο «ύποπτο» φάρμακο με σχετική ασφάλεια. Ωστόσο σε πολλές περιπτώσεις DHRs οι δερματικές και εργαστηριακές δοκιμασίες είναι αρνητικές ή αναξιόπιστες. Σε αυτές τις περιπτώσεις ελεγχόμενες δοκιμασίες πρόκλησης απαιτούνται για την διερεύνηση της φαρμακευτικής αντίδρασης (P. Demoly *et al.*, 2014; Brockow *et al.*, 2015). Οι μέθοδοι αυτοί θεωρούνται αξιόπιστες και ασφαλείς, εφόσον τηρούνται τα πρωτόκολλα ενδείξεων και αντενδείξεων και διενεργούνται κάτω από ιατρική επίβλεψη. Τα αποτελέσματα συζητούνται με τον ασθενή και καταγράφονται σε ειδική κάρτα αλλεργίας που συνοδεύει τον ασθενή ώστε να διασφαλιστεί η αποφυγή του υπεύθυνου φαρμάκου στο μέλλον και η χρήση εναλλακτικών θεραπειών. Ο διαγνωστικός αλγόριθμος για τη διερεύνηση DHR φαίνεται στην [Εικόνα](#) (Brockow *et al.*, 2015).



Εικόνα 28: Διαγνωστικός αλγόριθμος επί υποψίας Φαρμακευτικής Υπερευαισθησίας.

^α Όπως για παράδειγμα σε παροξυσμική αναπνευστική νόσος από ασπιρίνη τίθεται η διάγνωση φαρμακευτικής υπερευαισθησίας επί ασαφούς ιστορικού. ^β Σε περίπτωση που το ύποπτο φάρμακο δεν είναι απολύτως απαραίτητο να χορηγηθεί στο μέλλον, περαιτέρω εργαστηριακός έλεγχος μπορεί να παραληφθεί. ^γ Αξιόπιστες *in vitro* δοκιμασίες είναι διαθέσιμες μόνο για ένα μικρό αριθμό φαρμάκων όπως τα β-λακταμικά, ηπαρινούχα, σκιαγραφικά μέσα, μυοχαλαρωτικά, πλατίνα. Για την πλειοψηφία των φαρμάκων η ευαισθησία των *in vitro* δοκιμασιών είναι μικρή και γι' αυτό η πιθανότητα φαρμακευτικής αλλεργίας θα πρέπει να αξιολογείται σε συνδυασμό με τις δερματικές δοκιμασίες και πληροφορίες από το ιστορικό του ασθενούς. Η διενέργεια φαρμακευτικής πρόκλησης είναι σε πολλές περιπτώσεις απαραίτητη για να αποκλειστεί ή να επιβεβαιωθεί φαρμακευτική αλλεργία. ^δ Για τη διενέργεια φαρμακευτικής πρόκλησης με το υπεύθυνο φάρμακο θα πρέπει να λαμβάνονται πάντα υπόψη τυχόν αντενδείξεις. Σε μερικές περιπτώσεις είναι επιβοηθητική η φαρμακευτική πρόκληση με εναλλακτικά φάρμακα όπως με αναστολείς COX-II σε παροξυσμική αναπνευστική νόσο από ασπιρίνη. Τα δεδομένα για τη =ν Εικόνα είναι από: (Brockow *et al.*, 2015).

A.9. ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

(Δερματικές δοκιμασίες και Φαρμακευτικές προκλήσεις)

Οι δερματικές δοκιμασίες διενεργούνται στην περίπτωση DHRs με συμπτώματα που ομοιάζουν με αλλέργια με σκοπό να τεκμηριωθεί τυχόν υποκείμενη ευαισθητοποίηση. Δεν υπάρχει καθολική διαδικασία διενέργειας δερματικών δοκιμασιών σε φάρμακα (Bernstein *et al.*, 2008). Σε γενικές γραμμές συστήνονται οι μέθοδοι που προτείνει το ENDA και δοκιμάζονται σε μελέτες (Brockow *et al.*, 2013), (Brockow *et al.*, 2015).

Μεγάλη κλινική εμπειρία υπάρχει στη διενέργεια δερματικών δοκιμασιών για τη διάγνωση τύπου I αλλεργικών DHRs αλλά το πρόβλημα είναι ότι δεν έχουν τυποποιηθεί για τα περισσότερα φάρμακα. Η καλύτερα τεκμηριωμένη δερματική δοκιμασία για τη διάγνωση φαρμακευτικής αλλεργίας αφορά στην πενικιλίνη. Η αρνητική προγνωστική αξία αυτής της μεθόδου είναι μεγαλύτερη από 90% (Fox and Park, 2011).

Η διενέργεια φαρμακευτικής πρόκλησης αποτελεί τη διαγνωστική εξέταση εκλογής για την αναγνώριση του υπεύθυνου φαρμάκου που προκάλεσε την αλλεργία καθώς και ενδεχόμενη ανάπτυξη ανοσολογικής ανοχής. Η μέθοδος αυτή είναι ασφαλής όταν διεξάγεται από έμπειρο ιατρο-νοσηλευτικό προσωπικό και σε κατάλληλα επιλεγμένα κλινικά περιστατικά (P. Demoly *et al.*, 2014).

A.9.1. Δερματικές δοκιμασίες

Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού είναι απαραίτητη πριν τη διενέργεια δερματικών δοκιμασιών έτσι ώστε να διεξάγονται μόνο στις περιπτώσεις που

υπάρχει υποψία υποκείμενου (IgE ή μη IgE) ανοσολογικού μηχανισμού (Brockow *et al.*, 2015). Οι άμεσου τύπου αλλεργικές φαρμακευτικές αντιδράσεις τυπικά εμφανίζονται εντός 1 ώρας από τη χορήγηση της πρώτης δόσης και στην πλειοψηφία τους αφορούν σε IgE αντιδράσεις (Bircher and Scherer Hofmeier, 2012; P. Demoly *et al.*, 2014). Στις επιβραδυνόμενες, αντιθέτως, DHRs το σπουδαιότερο ρόλο διαδραματίζουν τα T λεμφοκύτταρα και συνήθως εκδηλώνονται αρκετές ημέρες μετά την έναρξη χορήγησης του υπεύθυνου φαρμάκου (P. Demoly *et al.*, 2014).

Διάφορα φάρμακα είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για τη διενέργεια δερματικών δοκιμασιών διά νυγμού (Skin prick testing, **SPT**) ή ενδοδερμικών δοκιμασιών (intradermal testing, **IDT**) για να προσδιοριστεί αν ένα φάρμακο αλληλεπιδρά με ειδικές έναντι του φαρμάκου IgE στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων του δέρματος (Brockow *et al.*, 2015). Μία θετική απάντηση, με την άμεση εμφάνιση πομφού εντός 15-20 λεπτών, είναι ενδεικτική παρουσίας ειδικής έναντι του φαρμάκου IgE στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων του ασθενούς και υπέρ της διάγνωσης τύπου I αντίδρασης υπερευαισθησίας. Για να θεωρηθεί θετικό το αποτέλεσμα θα πρέπει ο πομφός στο σημείο νυγμού του φαρμάκου να έχει διάμετρο κατά 3 mm μεγαλύτερη από το σημείο αρνητικού ελέγχου και συνοδό ερύθημα. Οι διαστάσεις των πομφών και του ερυθήματος καταγράφονται στους 2 (καρτεσιανούς) άξονες (Bernstein *et al.*, 2008).

SPT συστήνεται ως αρχικός έλεγχος σε περιπτώσεις DHRs, λόγω ευκολίας, ταχύτητας, χαμηλού κόστους και υψηλής ειδικότητας της μεθόδου (Bernstein *et al.*, 2008; P. Demoly *et al.*, 2014). Τα κύρια χαρακτηριστικά των SPTs φαίνονται στον Πίνακα 29. Στις περιπτώσεις που οι SPTs είναι αρνητικές μπορούν να πραγματοποιηθούν IDT δεξιότερα του σημείου διενέργειας των αρνητικών SPTs. Η ευαισθησία και η προγνωστική αξία των δοκιμασιών αυτών φαίνεται να είναι καλές για τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, τους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, τα άλατα πλατίνας και την ηπαρίνη αλλά μέτρια, χαμηλή για άλλα φάρμακα (P. Demoly *et al.*, 2014). Αντενδείξεις στη διενέργεια δερματικών δοκιμασιών για τη διερεύνηση άμεσου τύπου φαρμακευτικής υπερευαισθησίας φαίνονται στον Πίνακα 30.

Πίνακας 29: Δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού. Βασικά χαρακτηριστικά και υλικό διενέργειας δοκιμασίας. Τα δεδομένα βασίστηκαν σε: (Brockow *et al.*, 2015).

Δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού (Skin Prick Testing, SPT)	
Γενικά χαρακτηριστικά	
Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη διαγνωστική εξέταση για άμεσου τύπου DHR	
In vivo βιοδείκτης ενδεικτικός DHR διαμεσολαβούμενης από IgE, μαστοκυττάρων, βασεόφιλα	
Θετικά τεστ με μη ερεθιστικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου είναι ενδεικτικές IgEμεσολαβούμενης φαρμακευτικής αλλεργίας	
SPT στην πενικιλίνη έχει πολύ υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (έως 97%) • ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας στην πενικιλίνη και αρνητικό τεστ έχουν 3% πιθανότητα εμφάνισης φαρμακευτικής αλλεργίας • Εμφάνιση αναφυλαξίας ή σοβαρής DHR επί αρνητικού SPT είναι σπάνια	
Για τα περισσότερα αντιβιοτικά, η προγνωστική αξία των SPT είναι χαμηλή	
>85% των ασθενών με DHR στην καρβοπλατίνη εμφανίζουν SPT (+). Η αντίδραση κατά την δοκιμασία είναι ανάλογη της βαρύτητας της κλινικής εικόνας	
Υλικά που απαιτούνται για τη διενέργεια δερματικών δοκιμασιών: ○ ενεργείς ουσίες και έκδοχα υπό διερεύνηση για DHR ○ θετική (ισταμίνη 1mg/mL για SPT και 0,1mg.ML για IDT)) και αρνητική ομάδα ελέγχου (φυσιολογικός ορός συνήθως) αναλόγως του είδους της δερματικής δοκιμασίας ○ χρήση συνιστώμενων μη ερεθιστικών συγκεντρώσεων φαρμάκων-μπορεί να προκαλέσουν ευαισθητοποίηση ○ κατάλληλη προετοιμασία των ουσιών ανάλογα με τον τύπο της δοκιμασίας ○ η δοκιμασία εκτελείται στην έσω επιφάνεια του αντιβραχίου	

Πίνακας 30:Αντενδείξεις στη διενέργεια δερματικών δοκιμασιών για τη διερεύνηση άμεσου τύπου φαρμακευτικής υπερευαισθησίας.

ΑΠΟΛΥΤΕΣ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	
Λανθασμένη διάγνωση	Ιστορικό σοβαρής πομφολυγώδους δερματικής αντίδρασης (SJS/TEN)
	Κυτταροτοξικές αντιδράσεις
	Φαρμακευτικές αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας
	Αγγειίτιδα
	DRESS
	Αναπνευστική φαρμακευτική υπερευαισθησία
	Φαρμακο-επαγόμενη κοκκιωματώδης νόσος
	Αυτοάνοση ηπατίτιδα
ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	
Κίνδυνος αναφυλαξίας	Μη ελεγχόμενο άσθμα
	Σοβαρή αναπνευστική δυσλειτουργία
	Ιστορικό πρόσφατης δυνητικά θανατηφόρου αντίδρασης
Δερματική αντιδραστικότητα	Πρόσφατη συστηματική αντίδραση (<4-6 εβδομάδες) μπορεί να μειώσει την αντιδραστικότητα του δέρματος

	Δερμογραφισμός
	Κνίδωση
	Δερματική μαστοκυττάρωση

Πριν τη διενέργεια δερματικών δοκιμασιών θα πρέπει να έχουν διακοπεί φάρμακα που αναστέλλουν την ισταμίνη όπως φαίνεται στον [Πίνακα 31](#) και να διερευνηθεί κατά πόσο το συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να προκαλέσει άμεση αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων χωρίς τη μεσολάβηση ανοσολογικού μηχανισμού, καθώς αυτή η περίπτωση δεν μπορεί να διερευνηθεί με δερματικές δοκιμασίες. Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων είναι τα οπιοειδή, οι κινολόνες, και η βανκομυκίνη (P. Demoly *et al.*, 2014).

Πίνακας 31: Φάρμακα με αντισταμινικές ιδιότητες οι οποίες αναστέλλουν τη δημιουργία πομφού και ερυθήματος κατά τη διενέργεια SPT και IDTs. Γενικά συστήνεται η διακοπή των αντισταμινικών, των τοπικών στεροειδών και των TCAs τουλάχιστον για μία εβδομάδα πριν τη διενέργεια της δοκιμασίας. SSRIs: εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης.

Κατηγορία φαρμάκου	Ημέρες αποχής	Παρατηρήσεις	Βιβλιογραφία
Α' γενιάς αντισταμινικά (H1)	2-3	Υδροξυζίνη 5 ημέρες	(dos Santos <i>et al.</i> , 2009)
Β' γενιάς αντισταμινικά (H2)	2-3	Λοραταδίνη σε δόση 40mg: 7 ημέρες	(dos Santos <i>et al.</i> , 2009)
SSRIs	0	Δεν επηρεάζουν	(Shah <i>et al.</i> , 2010)
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά	7		(Shah <i>et al.</i> , 2010)
Τοπικά στεροειδή	14-21		(Shah <i>et al.</i> , 1989)
Πρεδνιζολόνη	0	20-30mg ημερησίως δεν επηρεάζουν	(Des Roches <i>et al.</i> , 1996)
Ομαλιζουμάμπη	90		(Corren <i>et al.</i> , no date)

Μη ερεθιστικές συγκεντρώσεις διαφόρων αντιβιοτικών για τη διενέργεια δερματικών δοκιμασιών έχουν καθοριστεί και φαίνονται στον [Πίνακα 32](#) (Brockow *et al.*, 2015), (Brockow *et al.*, 2018).

Πίνακας 32: μη ερεθιστικές συγκεντρώσεις των συχνότερα χρησιμοποιούμενων φαρμάκων σε δερματικές δοκιμασίες

Φάρμακο	Δοκιμασία δια νυγμού (Prick test)	Ενδοδερμικές δοκιμασίες (Intradermal test)	Δερμοεπιδερμδικές δοκιμασίες (Patch testing)
Β-λακταμικά αντιβιοτικά			
Amoxicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Ampicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Benzylpenicillin	10.000 iu/ml	10.000 iu/ml	5%
Cephalosporins	2 mg/ml	2 mg/ml	5%
Minor determinant mixture	2×10^{-2} mM	2×10^{-2} mM	Δεν αναφέρεται ή δεν συστήνεται
Penicilloyl poly-L-lysine	5×10^{-5} mM	5×10^{-5} mM	Δεν αναφέρεται ή δεν συστήνεται
NSAIDs			
Coxibs (celecoxib, etoricoxib, valdecoxib,	Σκεύασμα που κυκλοφορεί στο εμπόριο για IV ή IM χορήγηση	Δεν αναφέρεται ή δεν συστήνεται	10%
Pyrazolones (metamizole, propyphenazone, phenazone, aminopyrine, phenylbutazone	Σκεύασμα που κυκλοφορεί στο εμπόριο για IV ή IM χορήγηση	0,1-1 mg/ml	10%
Άλλα (aspirin, ibuprofen, naproxen, indomethacin, diclofenac, fenoprofen, meloxicam, mefenamic acid, nimesulide	Σκεύασμα που κυκλοφορεί στο εμπόριο για IV ή IM χορήγηση	0,1-1 mg/ml	10%
Αντιπηκτικά			
Ηπαρίνη (unfractionated heparin, nadroparin, dalteparin, enoxaparin)	Αδιάλυτη	Αραίωση 1/10	Αδιάλυτη

Αντένδειξη σε HIT			
Ηπαρινοειδή (danaparoid, fondaparinux,	Αδιάλυτη	Αραίωση 1/10	Αδιάλυτη
Άλατα πλατίνας			
Καρβοπλατίνα	10 mg/ml	1 mg/ml	Δεν αναφέρεται ή δεν συστήνεται
Οξαλιπλατίνα	1 mg/ml	0.1 mg/ml	Δεν αναφέρεται ή δεν συστήνεται
Σισπλατίνα	1 mg/ml	0.1 mg/ml	Δεν αναφέρεται ή δεν συστήνεται
Βιολογικοί παράγοντες			
Adalimumab	50 mg/ml	50 mg/ml	Αδιάλυτη
Etanercept	25 mg/ml	5 mg/ml	Δεν αναφέρεται ή δεν συστήνεται
Infliximab	10 mg/ml	10 mg/ml	Δεν αναφέρεται ή δεν συστήνεται
Omalizumab	1.25 µg/ml	1.25 µg/ml	Δεν αναφέρεται ή δεν συστήνεται
Άλλα			
Τοπικά αναισθητικά	Αδιάλυτα	1/10	Αδιάλυτα
Ιωδιούχα σκιαγραφικά	Αδιάλυτα	1/10	Αδιάλυτα
Χηλικές ενώσεις γαδολινίου	Αδιάλυτα	1/10	Δεν αναφέρεται ή δεν συστήνεται
Patent blue V	Αδιάλυτο	1/10	Δεν αναφέρεται ή δεν συστήνεται
Methylene blue	Αδιάλυτο	1/100	Δεν αναφέρεται ή δεν συστήνεται
Fluorescein	Αδιάλυτη	1/10	Αδιάλυτη
Αναστολείς αντλίας πρωτονίων	Αδιάλυτη	40 mg/ml	10%
Αντιεπιληπτικά	Δεν αναφέρεται ή δεν συστήνεται	Δεν αναφέρεται ή δεν συστήνεται	10% Σε σοβαρή αντίδραση αρχικά 1%

Chlorhexidine digluconate	5 mg/ml	0.002 mg/ml	1%
---------------------------	---------	-------------	----

Οι δοκιμασίες θα πρέπει να διενεργείται 1-6 μήνες μετά την αποδρομή της αλλεργίας καθώς η αναγνώριση DHRs αρκετά χρόνια μετά δεν είναι συχνή (P. Demoly *et al.*, 2014). Οι βασικές αρχές διενέργειας των δερματικών δοκιμασιών αναφέρονται επιγραμματικά στον Πίνακα 33.

Πίνακας 33: Βασικές αρχές διενέργειας δερματικών δοκιμασιών φαρμακευτικής αλλεργίας.

Βασικές αρχές διενέργειας δερματικών αλλεργικών δοκιμασιών
Διενέργεια δοκιμασίας 1-6 μήνες μετά την αποδρομή της DHR
Διενεργούνται σε υγιείς ασθενείς σε εξωτερική βάση. Κατ'εξάιρεση διεξάγονται σε νοσηλευόμενους ή βαρέως πάσχοντες ασθενείς.
Ιατρική επίβλεψη ασθενούς για επαρκές χρονικό διάστημα όταν υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης συστηματικής αντίδρασης Η χρήση πολλαπλών αραιώσεων του υπό δοκιμή φαρμάκου για την ανίχνευση του ουδού έκλυσης φαρμακευτικής αντίδρασης είναι χρήσιμη.
Η αλληλουχία των δερματικών δοκιμασιών είναι η ακόλουθη: - Οι SPTs προηγούνται των IDTs - Στις PTs (εφόσον απαιτούνται), οι ανοιχτές δοκιμασίες προηγούνται των κλειστών δοκιμασιών και αυτές των δοκιμασιών με αυτοκόλλητες ταινίες
Σε πιθανή φωτοαλλεργική αντίδραση διενεργούνται PTs σε συνδυασμό με photo-tests με τη χρήση μονοχρωμάτορα.
Αποφυγή εφαρμογής επώδυνων δοκιμασιών σε βρέφη και μικρά παιδιά
Ταυτόχρονη ή διαδοχική δοκιμή διαφορετικών ουσιών ή συγκεντρώσεων της ίδιας ουσίας επιλέγεται με βάση: - τον ενδεχόμενο κίνδυνο πρόκλησης σοβαρής αντίδρασης - το είδος της δερματικής δοκιμασίας - τον πιθανό υποκείμενο παθογενετικό μηχανισμό της DHR - τη βαρύτητα της φαρμακευτικής αντίδρασης
Η ανάγνωση των δερματικών δοκιμασιών διενεργείται: - σε 15-20 λεπτά σε SPTs και IDTs - στις 24-48 ώρες και στις 72 ώρες στις δοκιμασίες patch (και στις 7 ημέρες σε περίπτωση αλλεργίας στα γλυκοκορτικοστεροειδή) - καθυστερημένη ανάγνωση SPTs και IDTs στις 24 ώρες και τις 48 ώρες (ή τις 48 και 72 ώρες) στην περίπτωση μη άμεσων φαρμακευτικών εξανθημάτων - σε περίπτωση αναφυλαξίας και σοβαρών φαρμακευτικών αντιδράσεων, μπορεί να διενεργηθεί ανοιχτή PT με πρόιμη

ανάγνωση σε 20-30 λεπτά (π.χ. αναφυλαξία μετά από τοπική εφαρμογή βακιτρακίνης)

Όπου δεν είναι δυνατή η διενέργεια δοκιμασιών πρόκλησης (π.χ. σε μυοχαλαρωτικά), οι δερματικές δοκιμασίες διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην διάγνωση αλλεργίας.

Συστηματικές αντιδράσεις κατά τη διενέργεια δερματικών δοκιμασιών είναι ήπιες και σπάνιες (72 αντιδράσεις/100.000 δερματικές δοκιμασίες στην πενικιλίνη και τα αντιβιοτικά) (Valyasevi, Maddox and Li, 1999), (Fox and Park, 2014).

Σε ότι αφορά τις επιβραδυνόμενες αντιδράσεις, η διαγνωστική προσέγγιση διαφέρει μεταξύ διαφόρων χωρών. Για παράδειγμα, βάση των Αμερικάνικων κατευθυντήριων οδηγιών για τη διάγνωση επιβραδυνόμενης DHR προτείνεται η καθυστερημένη ανάγνωση των IDT, ενώ στην Ευρώπη προτείνουν επίσης και τη διενέργεια PT για τη διάγνωση επιβραδυνόμενων και σοβαρών φαρμακευτικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένου και του συνδρόμου SJS/TEN και άλλων (βλέπε [Κεφάλαιο 12](#)) (Solensky *et al.*, 2010; Messaad *et al.*, 2004).

Η ανάγνωση των αποτελεσμάτων γίνεται βάση κριτηρίων σύμφωνα με τις συστάσεις της κάθε δοκιμασίας, και καταγράφονται τυχόν παθολογικά μορφολογικά χαρακτηριστικά. Σε περιπτώσεις αντίδρασης σε φαρμακευτικά σκευάσματα θα πρέπει να διενεργείται περαιτέρω έλεγχος εκάστου συστατικού όπου είναι δυνατό.

Οριστική διάγνωση αλλεργίας μπορεί να τεθεί μόνο στις περιπτώσεις χρήσης μη ερεθιστικών συγκεντρώσεων στις δερματικές δοκιμασίες σε ασθενείς με θετικό ιστορικό αλλεργίας. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις χρειάζεται και περαιτέρω διερεύνηση με *in vitro* ή δοκιμασίες πρόκλησης.

Τέλος, προληπτικός διαγνωστικός έλεγχος για τυχόν φαρμακευτική αλλεργία σε ασθενείς χωρίς ιστορικό προηγούμενης DHR δεν συστήνεται.

A.9.2. Φαρμακευτικές Δοκιμασίες πρόκλησης

Ο όρος φαρμακευτική δοκιμασία πρόκλησης (Drug Provocation Test, DPT) περιγράφει την ελεγχόμενη χορήγηση ενός φαρμάκου σε προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις και σε καθορισμένα μεσοδιαστήματα έως τη χορήγηση της

πλήρους θεραπευτικής δόσης (Chiriac and Demoly, 2013). Ο σκοπός της DPT είναι να τεκμηριώσει ότι το χορηγούμενο φάρμακο δεν θα προκαλέσει αντίδραση στον ασθενή.

Οι δοκιμασίες πρόκλησης αποτελούν το χρυσό κανόνα για τον προσδιορισμό του φαρμάκου που προκάλεσε τη DHR, ειδικά στις άμεσου τύπου αντιδράσεις (Brockow *et al.*, 2015). Αντίθετα στις επιβραδυνόμενες DHRs η χρησιμότητα της καθώς και η διάρκεια χορήγησης του σκευάσματος (48, 72 ώρες ή ανάλογα με το χρονικό διάστημα κατά την DHR) περιορίζουν τη χρήση τους. Ωστόσο, οι DPTs δεν μπορούν να διακρίνουν μεταξύ ανοσολογικών και μη ανοσολογικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Οι DPTs έχουν ένδειξη κυρίως στις περιπτώσεις όπου το φάρμακο που προκάλεσε την αντίδραση υπερευαισθησίας δεν μπορεί να αναγνωριστεί με ασφάλεια βάση του ιστορικού, των δερματικών και των *in vitro* δοκιμασιών (Brockow *et al.*, 2015). Απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί το όφελος από τη διενέργεια της εξέτασης να υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου (Defrance, Bousquet and Demoly, 2011). Η εξέταση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική ειδικά στις περιπτώσεις που εμπλέκονται φάρμακα τα οποία είναι δύσκολο να αποφευχθούν εφ'όρου ζωής (π.χ. αναλγητικά, αντιβιοτικά ή τοπικά αναισθητικά), ή για την αναγνώριση εναλλακτικών ανεκτών φαρμάκων σε περιπτώσεις διασταυρούμενης φαρμακευτικής αντίδρασης (P. Demoly *et al.*, 2014), (Brockow *et al.*, 2015). Οι ενδείξεις και οι αντενδείξεις των δοκιμασιών πρόκλησης σε φάρμακα φαίνονται στον Πίνακα 34 και 35, αντίστοιχα.

Πίνακας 34: Ενδείξεις Φαρμακευτικών Προκλήσεων. Τα δεδομένα είναι από: (Solensky *et al.*, 2010) (P. Demoly *et al.*, 2014), (Brockow *et al.*, 2015).

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	Σχόλια
Αποκλεισμός υπερευαισθησίας επί ασαφούς ιστορικού	Ιδιαίτερα χρήσιμες για διερεύνηση DHR από: NSAIDs, τοπικά αναισθητικά, αντιβιοτικά (πλην β-λακταμικών), β-λακταμικά αντιβιοτικά όταν οι δερματικές δοκιμασίες είναι αρνητικές
Επιβεβαίωση διάγνωσης επί θετικού ιστορικού στις περιπτώσεις που οι υπόλοιπες δοκιμασίες (δερματικές ή <i>in vitro</i>) είναι αρνητικές, μη διαθέσιμες ή μη αξιόπιστες	
Αποκλεισμός διασταυρούμενης αντίδρασης σε φάρμακα της ίδιας ή παρόμοιας κατηγορίας	
Για επιβεβαίωση Παροξυσμικής Νόσου Αναπνευστικού από φάρμακο και αναγνώριση υπεύθυνου φαρμάκου	

Πίνακας 35: Προφυλάξεις-Αντενδείξεις Δοκιμασιών Φαρμακευτικής Πρόκλησης. Αφορά τόσο σε περιπτώσεις που το υπό δοκιμή φάρμακο είναι πιθανόν να προκάλεσε την αντίδραση καθώς και σε περιπτώσεις που δοκιμάζεται εναλλακτικό φάρμακο για την επιβεβαίωση πιθανής διασταυρούμενης αντίδρασης. Σε ορισμένες περιπτώσεις (π.χ. επί υποψίας αντίδρασης σε έκδοχο) μπορεί να διενεργηθεί τεστ πρόκλησης ακόμη και επί αντενδείξεων, αν υπάρχει άμεση ανάγκη χορήγησης της ενεργού ουσίας. Τα δεδομένα είναι από: (P. Demoly *et al.*, 2014), (Brockow *et al.*, 2015). Abbreviations > AGEP: DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. SJS: Steven Jonson Syndrome.

Προφυλάξεις – Αντενδείξεις Δοκιμασιών Φαρμακευτικής Πρόκλησης	
Συνθήκη	Παρατηρήσεις
Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με ή χωρίς συστηματική συμμετοχή	Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμидική νέκρωση, Dress, αγγειίτιδα
Μη δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπου υπάρχει κίνδυνος να καταστούν ανεξέλεγκτες	π.χ. σε ασθενείς με μη ελεγχόμενο άσθμα, ακοκκιοκυτταραιμία, , ηπατοπάθεια
Αναφυλαξία	Μετά από ανάλυση κινδύνου/ οφέλους
Νοσήματα ή φάρμακα υψηλού κινδύνου	π.χ. φάρμακα που αντενδείκνυνται στην αναφυλαξία, β-blockers, σοβαρή καρδιαγγειακή νόσος, σοβαρό άσθμα
Ανεπαρκής συμμόρφωση Μη επαρκής καταννόηση της διαδικασίας από τον ασθενή.	
Μικρή πιθανότητα να χρειαστεί να χορηγηθεί το φάρμακο	Ύπαρξη εναλλακτικών φαρμάκων που δεν σχετίζονται δομικά με το υπο μελέτη φάρμακο
Σοβαρή ασθένεια, κύηση ή θηλασμός	Εξαιρείται η περίπτωση που το φάρμακο είναι ανακαντικατάστατο (π.χ. θεραπεία όψιμης λανθάνουσας σύφιλης σε έγκυο) ή απαιτείται κατά την κύηση ή τον τοκετό.

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον σκοπό της διαγνωστικής εξέτασης, τους ενδεχόμενους κινδύνους, για τυχόν εναλλακτικές θεραπείες, για τη διαδικασία (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης placebo), και θα πρέπει να λαμβάνεται γραπτή συγκατάθεση. Η εξέταση διενεργείται υπό ιατρική παρακολούθηση με υποδομή για την αντιμετώπιση συμβαμάτων αναφυλαξίας τόσο κατά τη διενέργεια της δοκιμασίας όσο και μετά το πέρας της. Ο τρόπος διεξαγωγής της όλης διαδικασίας (π.χ. τύπος φαρμάκου, ενδεχόμενη πιθανότητα αντίδρασης και βαρύτητα αυτής, τυχόν προσδοκίες και άγχος του ασθενούς) θα πρέπει να εξατομικεύεται (Brockow *et al.*, 2015).

Βασική αρχή των δοκιμασιών πρόκλησης είναι η χορήγηση φαρμάκων υπό τη μορφή που είχε προκληθεί φαρμακευτική αντίδραση στο παρελθόν (Brockow *et al.*, 2015). Ωστόσο η από του στόματος πρόκληση σε κάποιες ουσίες είναι

δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ακόμα και στις περιπτώσεις που η αρχική αντίδραση προκλήθηκε από άλλη οδό (ενδομυϊκή, ενδοφλέβια, ορθική) και φαίνεται να προτιμάται σύμφωνα με τη ICON αλλά και στην καθημερινή κλινική πράξη (Pascal Demoly *et al.*, 2014). Σε κάποιες άλλες περιπτώσεις αντίδρασης (π.χ. κατά τη διερεύνηση σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος) μπορεί να εφαρμοστεί επιδερμидική (patch) δοκιμασία τοπικά στο σημείο της αντίδρασης (Defrance, Bousquet and Demoly, 2011). Βασική αρχή της δοκιμασίας πρόκλησης είναι επίσης η διενέργεια της placebo-controlled καθώς ένας μεγάλος αριθμός αντιδράσεων μπορεί να παρατηρηθεί και στην ομάδα placebo (Brockow *et al.*, 2015). Το υλικό που απαιτείται για την δοκιμασία και διαδικασία αυτή καθεαυτή συνοψίζονται στον Πίνακα 36.

Πίνακας 36: Δοκιμασία Φαρμακευτικής Πρόκλησης: υλικό, διαδικασία, αξιολόγηση. Abbreviations: DPT > Drug Provocation Test. NSAID: Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs.

Δοκιμασία Φαρμακευτικής Πρόκλησης για διάγνωση Φαρμακευτική Υπερευαισθησίας	
Υλικό Δοκιμασίας	
Φάρμακα: ενεργείς ουσίες έκδοχα	Το υλικό παρασκευάζεται με τέτοιο τρόπο ώστε να μπορεί να χορηγηθεί ως μονή/διπλή τυφλή και κλασματοποιημένη μορφή. Σε κάποιες περιπτώσεις, όπως για παραδειγμα σε DPT σε NSAIDs είναι χρήσιμο να δοκιμάζονται και εναλλακτικές ουσίες ή σκευάσματα.
Διαδικασία δοκιμασίας	
Επαρκές χρονικό διάστημα μεταξύ φαρμακευτικής αντίδρασης και δοκιμασίας πρόκλησης (>4 εβδομάδες).	
Κατάλληλη ιατρική επίβλεψη καθόλη τη διάρκεια της δοκιμασίας πρόκλησης και μετά το πέρας αυτής.	
Να λαμβάνονται υπόψη τυχόν φαρμακολογικές ιδιότητες των υπό δοκιμή φαρμάκων (π.χ. ναρκωτικά, αντιδιαβητικά, νευροληπτικά, ηπαρίνη) και οι μέγιστες επιτρεπόμενες δόσεις τους καθώς και πιθανές φαρμακοκινητικές μεταβολές σε κάποιες κατηγορίες ασθενών (π.χ. με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια).	
Το υπό δοκιμή φάρμακο χορηγείται σε σταδιακά αυξανόμενες δόσεις ○ π.χ. 1%, 10%, 50%, 100% ○ ή 1%, 3%, 10%, 30%, 100% της συνήθους ημερήσιας δόσης ή της δόσης που έλαβε ο ασθενής με βάση το ιστορικό. • Το μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων καθορίζεται με βάση των πιθανολογούμενο υποκείμενο μηχανισμό της αντίδρασης (30 λεπτά έως 2 ημέρες) και με τη χορήγηση πιθανόν επιπρόσθετων θεραπευτικών ημερήσιων δόσεων για αρκετές ημέρες (π.χ. σε φαρμακευτικά εξανθήματα).	

• Σε περιπτώσεις εξανθημάτων ή εκζέματος σε εξωτερικούς παράγοντες είναι δυνατή η εφαρμογή μη κλασματοποιημένων δοκιμασιών. • Ταυτόχρονη έκθεση σε συμπαράγοντες όταν υπάρχει η υποψία (π.χ. επαγόμενη από άσκηση αναφυλαξία).
<u>Μονή ή διπλή τυφλή placebo-controlled δοκιμασία</u>
Η διαγνωστική αξία μη τυφλών δοκιμασιών πρόκλησης έχει νόημα σε περιπτώσεις αρνητικών αποτελεσμάτων επί ασφών κλινικών συμπτωμάτων.
Οι δοκιμασίες στην ομάδα placebo θα πρέπει να διενεργούνται ακριβώς με τον ίδιο τρόπο όπως και στην ομάδα ελέγχου και με πολλαπλές δόσεις.
Αντιμετώπιση επικίνδυνων αντιδράσεων κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας: κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό και εξοπλισμός για την αντιμετώπιση επειγόντων περιστατικών.
Επαρκές μεσοδιάστημα μεταξύ αντίδρασης στη δοκιμασία και επακόλουθων δοκιμασιών. (π.χ. κατά τη φάση αντοχής).
Εκπαίδευση των ασθενών για την αντιμετώπιση αντίδρασης μετά το πέρας της δοκιμασίας υπό ιατρική επίβλεψη.
Εκτίμηση αποτελεσμάτων
Με βάση αντικειμενικές παραμέτρους και με καταγραφή αντικειμενικών συμπτωμάτων.
Συστήνεται καταγραφή: - ο συμπτωμάτων και η χρονική εξέλιξη τους - ο ποσοτικών παραμέτρων (αρτηριακή πίεση, αναπνευστικές παραμέτροι, επίπεδα τρυπτάσης ορού)
Αν η εμπορική συσκευασία της ενεργού ουσίας δεν επάγει αντίδραση, η δοκιμασία πρόκλησης θα πρέπει να εκτελείται με το σκεύασμα που αναφέρει ο ασθενής στο ιστορικό του.
Στην περίπτωση αντίδρασης σε placebo, να διενεργείται όπου είναι δυνατόν αντίστροφη placebo δοκιμασία πρόκλησης.

Αρνητικό τεστ πρόκλησης δεν αποκλείει υποκείμενη υπερευαισθησία. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, στην αντιμετώπιση της αρχικής υποκείμενης νόσου (π.χ. ιογενούς λοίμωξης) ή σε μείωση της υπερευαισθησίας με το χρόνο. Η αρνητική προγνωστική αξία των αρνητικών δοκιμασιών πρόκλησης σε φάρμακα είναι >95% ενώ η βαρύτητα σπανίων αντιδράσεων που παρατηρούνται σε περιπτώσεις επανέκθεσης, παρά

την ανάπτυξη ανοσολογικής ανοχής, είναι συνήθως ήπιες (P. Demoly *et al.*, 2014). Σε περιπτώσεις μεγάλου μεσοδιαστήματος μεταξύ αντίδρασης και δοκιμασίας, επί αρνητικών αποτελεσμάτων θα πρέπει να γίνεται επανάληψη της DPT μετά από 4-6 εβδομάδες (P. Demoly *et al.*, 2014), (Soyer, Sahiner and Sekerel, 2017).

Σε ότι αφορά στις DPTs, είναι σημαντικό να διακρίνει κανείς τη διαφορά τους από τη διαδικασία απευαισθητοποίησης σε φάρμακο (ή πρόκληση ανοσολογικής ανοχής) (Πίνακας 37). Και οι δύο διεργασίες διεξάγονται με τη χορήγηση σταδιακά αυξανόμενων δόσεων του φαρμάκου χωρίς να έχει καθοριστεί σαφώς ο αριθμός των βημάτων που απαιτείται για την πρόκληση ανοσολογικής ανοχής. Μερικοί ερευνητές προτείνουν ότι 4 τουλάχιστον βήματα σταδιακά αυξανόμενων δόσεων ίσως επάγουν την ανοσολογική ανοχή (P. Demoly *et al.*, 2014).

Πίνακας 37: Κύριες διαφορές μεταξύ DPT (Drug Provocation Test) και διαδικασίας απευαισθητοποίησης σε φάρμακα. Τα στοιχεία είναι από: (Μακρής, 2016).

Κριτήρια σύγκρισης	DPT	Απευαισθητοποίηση
Υπερευαισθησία	Άγνωστη	Τεκμηριωμένη
Σκοπός	Διάγνωση (αποκλεισμός ή επιβεβαίωση φαρμακευτικής υπερευαισθησίας)	Θεραπευτικός (πρόκληση παροδικής ανοσολογικής ανοχής)
Κίνδυνος πρόκλησης φαρμακευτικής αλλεργίας	Ναι	Ναι
Αρχική δόση	1/100 έως 1/10	1/1000000 έως 1/10000
Αριθμός βημάτων	Συνήθως 3 (έως 5)	>10
Μεσοδιάστημα δόσεων	Ανάλογα με την αντίδραση	15 λεπτά έως 2 ώρες

A.10. ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

(In Vitro δοκιμασίες)

Οι in vivo δοκιμασίες έχουν χαμηλή ευαισθησία για πολλά φάρμακα, μπορεί να είναι χρονοβόρες, έχουν υψηλό κόστος και στην περίπτωση DPTs ενέχουν κινδύνους. Οι in vitro δοκιμασίες είναι ασφαλείς και πιθανότατα χρήσιμες στην περίπτωση αρνητικών δερματικών δοκιμασιών ή σε σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες αντιδράσεις όπου οι DPTs αντενδείκνυνται (Brockow *et al.*, 2015). Έπιπλέον πλεονέκτημα είναι ότι εμφανίζουν πολύ υψηλή ειδικότητα (>90%) και δεν επηρεάζονται από τη χορήγηση αντισταμινικών ή άλλων φαρμάκων, ή από υποκείμενη νόσο (δερμογραφισμός, εκτεταμένη δερματίτιδα). Ωστόσο η ευρεία και καθολική εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πρακτική περιορίζεται λόγω χαμηλής ευαισθησίας και της μη συστηματικής αξιολόγησης των υφιστάμενων μελετών.

Το 2016 οι ομάδες ενδιαφέροντος ENDA/EACCI διατύπωσαν συστάσεις σχετικά με τη χρήση in vitro διαγνωστικών δοκιμασιών DHRs. Μετά από συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (1983-2015) κατέληξαν σε 150 μελέτες παρατήρησης ή σειρές περιστατικών (>5 περιστατικά) (Mayorga *et al.*, 2016). Οι in vitro διαγνωστικές δοκιμασίες DHRs ταξινομήθηκαν σε 2 κατηγορίες με βάση το σκοπό τους:

- 1) διαγνωστικές δοκιμασίες για την ανίχνευση κυττάρων και μεσολαβητών κατά την οξεία φάση της DHR (παθογενετικός μηχανισμός),
- 2) διαγνωστικές δοκιμασίες για την αναγνώριση του υπεύθυνου φαρμάκου μετά την αποδρομή της αντίδρασης.

Η χρήση των μεθόδων αυτών εξαρτάται πρωτίστως από τον υποκείμενο παθογενετικό μηχανισμό της DHR (αλλεργική τύπου I-IV ή μη αλλεργική).

A.10.1. In vitro δοκιμασίες οξείας φάσης DHRs

Κατά την έκλυση DHRs, απελευθερώνονται βιοενεργείς μεσολαβητές που ανιχνεύονται εύκολα στον ορό, το πλάσμα, τα ούρα και το δέρμα. Τέτοιες ουσίες είναι η ισταμίνη και οι μεταβολίτες της, η τρυπτάση, ο TNF- α , η προσταγλανδίνη D-2, το λευκοτριένιο C4 (LTC4) και D4 (LTD4), ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων καθώς και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και χημειοκίνες (Sanz *et al.*, 2010). Ειδικά για τις άμεσου τύπου DHRs, ο

προσδιορισμός της τρυπτάσης και της ισταμίνης είναι οι δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενες *in vitro* δοκιμασίες (Mayorga *et al.*, 2016).

Ποσοτικός προσδιορισμός ισταμίνης και μεσολαβητών ισταμίνης: Η ισταμίνη παράγεται κατά την ενζυμική διάσπαση της ιστιδίνης από την αποκαρβοξυλάση της L-ιστιδίνης, αποθηκεύεται στα κοκκία των μαστοκυττάρων/βασεόφιλων κυττάρων και αποτελεί κυρίαρχο μεσολαβητή της αλλεργικής φλεγμονής (Jules J. Keyzer *et al.*, 1984). Είναι κύριος μεσολαβητής σε αναφυλαξία αλλά για την ανίχνευση της, η συλλογή δείγματος αίματος θα πρέπει να γίνει εντός 1 ώρας από την έναρξη του επεισοδίου καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής της ισταμίνης είναι μικρός ($T^{1/2}=20$ λεπτά) (Berroa *et al.*, 2014). Τα επίπεδα ισταμίνης κατά την έναρξη της αντίδρασης θα πρέπει να συγκρίνονται με τα βασικά επίπεδα.

Μετρήσιμος έμμεσος, επίσης, δείκτης απελευθέρωσης ισταμίνης είναι οι μεταβολίτες της (N-μεθυλισταμίνη και N-μεθυλμιδαζολοξικό οξύ) σε ούρα 24ώρου (Berroa *et al.*, 2014). Τα επίπεδα μεταβολιτών αυξάνονται από την αύξηση των βακτηρίων του γαστρεντερικού και ουροποιητικού συστήματος και από τροφές πλούσιες σε ισταμίνη (J. J. Keyzer *et al.*, 1984).

Λόγω της ευρέως κυμαινόμενης ευαισθησίας (61%-92%) και ειδικότητας (51%-92%) της μέτρησης ισταμίνης πλάσματος, η χρήση της στην κλινική πράξη έχει αντικατασταθεί από τη μέτρηση τρυπτάσης ορού για τη διάγνωση IgE-αναφυλαξίας (Berroa *et al.*, 2014; Laroche, Gomis, Gallimidi, J.-M. Malinovsky, *et al.*, 2014). Ωστόσο, η ευαισθησία της είναι υψηλότερη της τρυπτάσης σε περιπτώσεις ήπιας/μέτριας βαρύτητας άμεσου τύπου αντιδράσεων (Laroche, Gomis, Gallimidi, J.-M. Malinovsky, *et al.*, 2014).

Τρυπτάση ορού: Η τρυπτάση αποτελεί μία πρωτεάση σερίνης και προσχηματισμένο προφλεγμονώδη μεσολαβητή των μαστοκυττάρων. Η ολική τρυπτάση αποτελείται από δύο ισομορφές: ανώριμο α-μονομερές (απελευθερώνεται συνεχώς στον ορό σε μικρή ποσότητα) και από μία ώριμη ετεροτετραμερή β-ισομορφή (απελευθερώνεται στον ορό ταχέως κατά την αποκοκκίωση των ενεργοποιημένων μαστοκυττάρων) (Vitte, 2015). Αν και η ώριμη τρυπτάση εμφανίζει καλύτερη συσχέτιση με το βαθμό ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων, στην κλινική πράξη είναι διαθέσιμη η μέτρησης μόνο της ολικής (Schwartz, 2006).

Ο $t^{1/2}$ της τρυπτάσης είναι 90-120 λεπτά (Vitte, 2015). Ως εκ τούτου, η ανίχνευση της στον ορό/πλάσμα είναι δυνατή ακόμη και αρκετές ώρες μετά από μία οξεία αλλεργική αντίδραση (Πίνακας 38). Αύξηση επιπέδων τρυπτάσης ορού επιβεβαιώνει τη διάγνωση αναφυλαξίας, αν και φυσιολογικά επίπεδα δεν την αποκλείουν. Οι ENDA/EAACI προτείνουν ότι αύξηση κατά 20% σε σχέση με τα βασικά επίπεδα +2μg/L το πρώτο 4ωρο μετά την εκδήλωση αναφυλαξίας αποτελούν κλινικά σημαντική αύξηση (Valent *et al.*, 2012). Η μέτρηση θα πρέπει να επαναλαμβάνονται 24 ώρες μετά τη λύση της αντίδρασης και επί υψηλής τιμής θα πρέπει να αποκλείεται λανθάνουσα μαστοκυττάρωση (σημαντική αιτία σοβαρής αναφυλαξίας) (Valent *et al.*, 2012). Αύξηση τρυπτάσης ορού παρατηρείται συνήθως σε αναφυλαξία με αιμοδυναμικές διαταραχές σε δείγμα αίματος εντός 1-3 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων δεν είναι πάντα εύκολη. Για παράδειγμα, επίπεδα τρυπτάσης 8 ng/ml κατά τη διάρκεια αναφυλακτικής αντίδρασης και 2 ng/ml μετά την λύση της είναι ενδεικτικά αναφυλαξίας, ακόμη και αν οι τιμές είναι χαμηλότερες από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια. (π.χ. 11,4 ng/ml). Τα επίπεδα τρυπτάσης ορού είναι γενικά σταθερά και φαίνεται να σχετίζονται με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 30%-94% και η ειδικότητα 92,3%-94,4% (Mayorga *et al.*, 2016).

Κυτταρολογικές εξετάσεις: Χρησιμοποιούνται στη διαφορική διαγνωστική των επιβραδυνόμενου τύπου DHRs (βλέπε Κεφ. 11).

Βιοψία δέρματος: είναι χρήσιμη στη (διαφορική) διαγνωστική των DHRs, ειδικά στις περιπτώσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας (Βλέπε Κεφ 11).

Πίνακας 38: Οδηγίες βέλτιστης συλλογής και διαχείρισης δείγματος αίματος για προσδιορισμό τρυπτάσης σε υποψία αναφυλακτικής αντίδρασης.

Τρυπτάση ορού ή πλάσματος - Οδηγίες συλλογής δείγματος	
Πότε να γίνει ή αιμοληψία;	Εντός 15 λεπτών έως 3 ώρες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων Εκτός των χρονικών αυτών ορίων, οι πληροφορίες δεν είναι αξιόπιστες
Ποιος ο τρόπος συλλογής του δείγματος αίματος;	Χρήση της κλασσικής τεχνικής αιμοληψίας Συλλογή τουλάχιστον 1ml ορού αίματος (σωληνάριο με κόκκινο πώμα) ή πλάσματος (σωληνάριο με ηπαρίνη, κιτρικό, ή EDTA)

	Για πτωματικά δείγματα, συλλογή αίματος από μηριαία αρτηρία ή φλέβα (όχι από καρδιά)
Επεξεργασία δείγματος	Τοποθέτηση δείγματος σε πάγο και άμεση τοποθέτηση στην κατάψυξη

Δοκιμασίες για την ανίχνευση του αιτιολογικού φαρμάκου μετά την αποδρομή IgE μεσολαβούμενης αντίδρασης

Πρόκειται για δοκιμασίες ανίχνευσης IgE, διαλυτής ή συνδεδεμένης στην επιφάνεια των βασεόφιλων κυττάρων, ή μεσολαβητών που απελευθερώνονται κατά την ενεργοποίηση των κυττάρων.

Δοκιμασίες προσδιορισμού ειδικών IgE στον ορό έναντι διαφόρων φαρμάκων: Οι ανοσοδιαγνωστικές μέθοδοι για την ανίχνευση ειδικών έναντι του φαρμάκου IgE αντισωμάτων στον ορό ασθενών με DHR αποτελούν τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες εργαστηριακές (in vitro) εξετάσεις κατά τη διαγνωστική διερεύνηση φαρμακευτικής αλλεργίας (Mayorga *et al.*, 2016). Βασίζονται στον ποσοτικό προσδιορισμό του φαρμακευτικού αντιγόνου (σύμπλεγμα απτίνης-φορέα) στον ορό, και του ειδικού έναντι του φαρμάκου συνδεδεμένου IgE αντισώματος (Valent *et al.*, 2012). Η πενικιλίνη η οποία έχει την ιδιότητα της άμεσης ομοιοπολικής σύζευξης με πρωτεϊνικούς φορείς αποτελεί το πρότυπο φάρμακο για διενέργεια in vitro διαγνωστικών δοκιμασιών (Shenoy *et al.*, 2019). Επίσης, τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, οι νευρομυϊκοί αποκλειστές και τα NSAIDs μπορούν να μελετηθούν με σχετική ευκολία (Gómez *et al.*, 2012).

Υπάρχουν διάφορες ανοσοδιαγνωστικές μέθοδοι διαθέσιμες όπως η Ράδιο-ανοσοχημική ανάλυση (radioimmunoassay, RIA), η Ενζυμική ανοσοπροσρόφηση (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) ευρέως γνωστή ως τεχνική ELISA και η Φθορο-ενζυμική ανοσοχημική ανάλυση (fluorescent enzyme immunoassay, FEIA) όπως για παράδειγμα οι ImmunoCAP Phadia, Upsala, Sweden (Ebo *et al.*, 2011). Οι πιο διαδεδομένες είναι οι ImmunoCAP και οι RIA από τις οποίες άλλες διατίθενται ευρέως στο εμπόριο και άλλες χρησιμοποιούνται σε ερευνητικές μελέτες (Βλέπε Πίνακα 39). Στις ImmunoCAP τεχνικές το φάρμακο είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένο με την πολυ-

L-λυσίνη (PLL) ενώ στις RIA και ELISA χρησιμοποιούνται διαφορετικοί φορείς (αλβουμίνη ορού ανθρώπου (HSA), PLL, διακλαδιζόμενα πολυμερή, αποστάτες αλειφατικών αμινών αλλά και διαφορετική στερεή φάση όπως σελλουλόζη, σεφαρόζη, ζεολίτες, σωματίδια silica) (Uyttebroek *et al.*, 2014).

Πίνακας 39: FEIA ImmunoCap ειδικές IgE ανοσοχημικές αναλύσεις φαρμάκων που διατίθενται για εμπορικούς ή ερευνητικούς σκοπούς από τη THERMO FISHER SCIENTIFIC, UPPSALA, SWEDEN. (Uyttebroek *et al.*, 2014)

ΕΜΠΟΡΙΚΑ IMMUNOCAP ΦΑΡΜΑΚΩΝ	ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ sIgE ENANTI	IMMUNOCAP ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥΣ ΣΚΟΠΟΥΣ
Penicilloyl G		Αδρενονορτικοτροπίνη
Penicilloyl V		Καρβοπλατίνη
Ampicilloyl		Κεφοταξίμη
Amoxicilloyl		Μεθυλπρεδνιζολόνη-21-σουκκινυλική
Κεφακλόρη		Οξαλιπλατίνη
Βόεια ζελατίνη		Προφυφαιναζόνη
Φολκοδίνη		Τοξοειδές τετάνου
Χλωρεξιδίνη		Ατρακούριο
Μορφίνη		Βακτριρακίνη
Σουξαμεθόνιο Suxamethnonium		Penicillin ελάσσονες καθοριστές (penicillanyl)
Ινσουλίνη (ανθρώπινη, bovine, porcine)		
Χυμοπαπαίνη		

Αν και έχουν υψηλή ειδικότητα, ωστόσο η ευαισθησία τους για την ανίχνευση ευαισθητοποίησης σε φάρμακα (για όσα διατίθεται) είναι σχετικά χαμηλή και κυμαινόμενη ανάλογα με το φάρμακο υπό μελέτη (βλέπε Πίνακα 40 και 41).

Πίνακας 40: Ειδικότητα και Ευαισθησία των in vitro ανοσοχημικών δοκιμασιών RAST-RIA και ImmunoCap-FEIA στην ανίχνευση ειδικών IgE αντισωμάτων έναντι αντιβιοτικών και αντισηπτικών.

Φάρμακο	RAST-RIA		ImmunoCap-FEIA		Βιβλιογραφία
	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ	
Β-λακταμικά	66,7%-83,3%	42,9%-75%	83,3%-100%	0-25%	(Fontaine <i>et al.</i> , 2007)
	95%	48-50%	-	-	(Garcia <i>et al.</i> , 1997)
	-	-	95%-100%	54%	(Gueant <i>et al.</i> , 2006)
	67,7%-83,3%	42,9%-75%	-	0-50%	(Mayorga <i>et al.</i> , 2016)
Αμινοπενικιλίνες (αμοξυκιλλίνη)	72,7%-100%	28,6%-64,3%			(Fontaine <i>et al.</i> , 2007)

			96-100%	58-68%	(Blanca et al. 2001)
Κεφακλόρη	75%	40%	75%	6,7%	(Fontaine et al., 2007)
Φθοριοκινολό- νες		31,6- 54,6%			(Mayorga et al., 2016)
Χλωρεξιδίνη με (+) ST			100%	91,6%	(Garvey et al., 2007)

Πίνακας 41: Ειδικότητα και Ευαισθησία των in vitro ανοσοχημικών δοκιμασιών RAST-RIA και ImmunoCap-FEIA στην ανίχνευση ειδικών IgE αντισωμάτων έναντι μυοχαλαρωτικών, οπιούχων.

Φάρμακο	ImmunoCap-FEIA		Βιβλιογραφία
	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ	
Νευρομυϊκοί αποκλειστές			
Ροκουρόνιο	93%	68%	(Ebo et al., 2007)
	92%	83%	(Mayorga et al., 2016)
Σουξαμεθόνιο	100%	60%	(Ebo et al., 2007)
Οπιούχα		44%	(Mayorga et al., 2016)
Μορφίνη	100%	88%	(Ebo et al., 2007)
	84%	78%	(Mayorga et al., 2016)
Φολκοδίνη	100%	86%	(Ebo et al., 2007)

Τόσο η ειδικότητα που είναι υψηλή για την πλειοψηφία των in vitro δοκιμασιών ανίχνευσης sIgE, όσο και η ευαισθησία που δεν είναι γενικά υψηλή και εμφανίζει ευρεία διακύμανση, εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το υπό μελέτη φάρμακο και τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε.

Οι ImmunoCap φαίνεται να έχουν χαμηλή ευαισθησία για τα β-λακταμικά αντιβιοτικά (0-54%) (με ψευδώς θετικά αποτελέσματα στην περίπτωση της πενικιλίνης V), και μεσαία έως υψηλή για τα μυοχαλαρωτικά (44%-88%) (Mayorga *et al.*, 2016). Πολύ υψηλή ειδικότητα (100%) και ευαισθησία (91,6%) εμφανίζουν στη χλωρεξιδίνη ειδικά σε συνδυασμό με θετικές δερματικές δοκιμασίες (Blanca *et al.*, 2001).

Οι RIA sIgE έχουν δοκιμαστεί για τη διερεύνηση αλλεργίας κυρίως στα β-λακταμικά αντιβιοτικά, πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες, στις οποίες εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία (28,6%-75%) και ειδικότητα (66,7%-100%) από τις ImmunoCap (Mayorga *et al.*, 2016). Γενικά πάντως, η ευαισθησία σε περίπτωση αλλεργίας στα β-λακταμικά φαίνεται να είναι ανάλογη της βαρύτητας των συμπτωμάτων (Fontaine et al., 2007). Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι χαμηλώνοντας τον ουδό από 0,35 kUA/l σε 1 kUA/l αυξάνεται η ευαισθησία

αλλά μειώνεται η ειδικότητα, ειδικά στις περιπτώσεις που η ολική IgE είναι πάνω από 200 kU/l (Vultaggio et al., 2009), (Vultaggio et al., 2015). Τέλος έχει φανεί ότι ο λόγος sIgE προς ολική IgE αυξάνει την ειδικότητα (Vultaggio et al., 2015).

Η θετική προγνωστική αξία (PPV) των RAST-RIA για τα β-λακταμικά αντιβιοτικά είναι 38,5% ενώ των ImmunoCAP είναι 45,5%. Ταυτόχρονα η αρνητική προγνωστική αξία (NPV) είναι 81,5% και 77,1% αντίστοιχα (Fontaine et al., 2007). Έχει παρατηρηθεί υψηλότερη θετική προγνωστική αξία των μεθόδων αυτών ανίχνευσης sIgE στον ορό ασθενών με τροφικές αλλεργίες ή για αεροαλλεργιογόνα.

Οι ELISA μέθοδοι ανίχνευσης sIgE στα NSAIDs έχουν δείξει ευαισθησία 60% για τις πυραζολόνες αλλά πολύ χαμηλή για τους μεταβολίτες δικλοφενάκης. (Harrer et al., 2010).

Η χαμηλή ευαισθησία των παραπάνω ανοσοχημικών μεθόδων ανίχνευσης ειδικών IgE έναντι φαρμάκων επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες όπως φαίνεται στον Πίνακα 42:

Πίνακας 42: Παράγοντες που επηρεάζουν την ευαισθησία των SpIgE στον ορό

Παράγοντες που επηρεάζουν την ευαισθησία SpIgE ορού
Τρόπος σύνδεσης φαρμάκου στη στερεή φάση
Φορέας που αποτελεί μέρος του αντιγονικού καθοριστή
Συγκέντρωση της απτίνης στο σύμπλεγμα απτίνης-φορέα
Μεταβολίτες που εμπλέκονται στην αντίδραση
Χρονικό διάστημα που μεσολάβησε

Λόγω μείωσης της συγκέντρωσης των sIgE με το χρόνο, οι εξετάσεις αυτές θα πρέπει να διενεργούνται εντός 3ετίας μετά την DHR. (Fernandez et al., 2009). Σε περιπτώσεις σοβαρών DHRs ή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου οι in vitro ανοσοχημικές δοκιμασίες συστήνεται να διενεργούνται πριν τις in vivo (Mayorga et al., 2016). Ενώ δεν συστήνεται η χρήση τους σε ασθενείς DHR που λαμβάνουν θεραπεία με ομαλιζουμάμπη.

Σε ότι αφορά στις ImmunoCAP δοκιμασίες ανίχνευσης στον ορό ειδικών IgE έναντι βιολογικών παραγόντων, οι ειδικότητες και οι ευαισθησίες φαίνονται στον Πίνακα 43. Η ανίχνευση τους είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις οξέων αντιδράσεων κατά την έγχυση κετουξιμάμπης, ριτουξιμάμπης, ναταλιζουμάμπης, ινφλιξιμάμπης, μουρομουνομάμπης, ινφλιξιμάμπης κ.α.

Ειδικότερα, στην περίπτωση κετουξιμάμπης, ειδικά IgE αντισώματα έναντι της galactose- α -1,3-galactose ανιχνεύονται στον ορό ασθενών με αλλεργία στην κετουξιμάμπη πριν την έναρξη της θεραπείας. Η ευαισθητοποίηση αυτή πιθανόν να προκλήθηκε μετά από δόγμα εντόμων ή από άλλες πηγές (Chung et al., 2008).

Πίνακας 43: Ειδικότητα και Ευαισθησία των in vitro ανοσοχημικών δοκιμασιών RAST-RIA και ImmunoCap-FEIA στην ανίχνευση ειδικών IgE αντισωμάτων έναντι μονοκλωνικών αντισωμάτων.

Φάρμακο	ImmunoCap-FEIA		Βιβλιογραφία
	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ	
Κετουξιμάμπη	90-92%	68%-92%	(Mayorga et al., 2016)
Ινφλιξιμάμπη	90%	26%	(Mayorga et al., 2016)

Δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί ή να επιβεβαιωθεί φαρμακευτική υπερευαισθησία μόνο βάση των in vitro δοκιμασιών. Διάφορα φάρμακα, όπως για παράδειγμα τα οπιοειδή, οι νευρομυϊκοί αποκλειστές, τα ιωδιούχα σκιαγραφικά, οι κινολόνες και η βανκομίνη προκαλούν άμεση ενεργοποίηση και αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων χωρίς τη μεσολάβηση IgE αντισωμάτων. Με τις υπάρχουσες ανοσοχημικές μεθόδους ανίχνευσης sIgE δεν είναι δυνατόν να διαχωριστούν οι δύο αυτές κατηγορίες (ανοσολογικές και μη) άμεσων DHRs. Για την κάλυψη αυτής της ανάγκης δημιουργήθηκαν αρχικά μία σειρά από κυτταρολογικές in vitro δοκιμασίες όπως η δοκιμασία απελευθέρωσης μεσολαβητών (mediator release assay) και η δοκιμασία ενεργοποίησης βασεόφιλων (basophil activation test, BAT) σε δείγμα φρέσκου αίματος. Με αυτές προσπαθούμε να μιμηθούμε την IgE μεσολαβούμενη ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων/βασεόφιλων κυττάρων και την απελευθέρωση των μεσολαβητών τους χωρίς να βασίζονται στην ανίχνευση συμπλεγμάτων απτίνης-φορέα (Mayorga et al., 2016).

Δοκιμασίες απελευθέρωσης μεσολαβητών (Ισταμίνης και CysLTs): Με αυτές τις in vitro μεθόδους προσδιορίζονται οι απελευθερούμενοι μεσολαβητές (ισταμίνη ή LTC₄). Τα βασεόφιλα κύτταρα και τα μαστοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έκλυση αλλεργικών αντιδράσεων. Τόσο η δοκιμασία απελευθέρωσης ισταμίνης όσο και η δοκιμασία απελευθέρωσης σουλφιδίου λευκοτριενίου ανιχνεύουν το ποσό ισταμίνης και LTC₄, αντίστοιχα, στο υπερκείμενο υγρό που περιέχει ενεργοποιημένα από το φάρμακο βασεόφιλα κύτταρα. Οι δοκιμασίες αυτές έχουν χαμηλή ευαισθησία (22,7%-50% επί

αλλεργίας στα Β λακταμικά) και ειδικότητα 83,3% και ως εκ τούτου δε χρησιμοποιούνται ευρέως (Mayorga *et al.*, 2016). Αν και σε συνδυασμό με τη διενέργεια δερματικών δοκιμασιών η ευαισθησία τους μπορεί να αυξάνει (από 22,7% σε 47,7% με CysLTs) η PPV είναι χαμηλή (30%) (Mayorga *et al.*, 2016). Επί του παρόντος έχουν αναπτυχθεί πιο αξιόπιστες μέθοδοι με τη χρήση κυτταρομετρίας ροής.

Δοκιμασία ενεργοποίησης βασεόφιλων (BAT): Με τη BAT προσδιορίζεται ο βαθμός φαρμακο-επαγόμενης ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων/βασεόφιλων κυττάρων με τη βοήθεια κυτταρομετρίας ροής. Με αυτή τη μέθοδο ανιχνεύονται τα αντιγόνα CD63 ή CD203c που εκφράζονται στην επιφάνεια βασεόφιλων κυττάρων μετά την ενεργοποίησή τους (Campos *et al.*, 2019). Η χρήση της BAT περιορίζεται στα β-λακταμικά και τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα. Αν και δεν χρησιμοποιείται ευρέως, ωστόσο, είναι χρήσιμη στις περιπτώσεις του Πίνακα 44 (Mayorga *et al.*, 2016).

Πίνακας 44: Ενδείξεις Δοκιμασίας Ενεργοποίησης Βασεόφιλων (Basophil Transformation Test, BAT).

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΒΑΣΕΟΦΙΛΩΝ (BAT)
Μετά τις <i>in vivo</i> και <i>in vitro</i> δοκιμασίες ανίχνευσης ειδικών IgE έναντι του φαρμάκου όταν αυτές είναι ασαφείς
Σε περιπτώσεις πολλαπλής φαρμακευτικής αλλεργίας
Για διερεύνηση διασταυρούμενης αντίδρασης σε σχετιζόμενα φάρμακα
Σε περιπτώσεις δυνητικά θανατηφόρων αντιδράσεων
Σε υψηλού κινδύνου ασθενείς.
Διάγνωση DHRs σε β-λακταμικά αντιβιοτικά, NMBA, IgE αλλεργία στις πυραζολόνες, φθοριοκινολόνες και RCM σε συνδυασμό με άλλες <i>in vitro</i> δοκιμασίες.

Η ευαισθησία της BAT σε διάφορα φάρμακα φαίνεται στον Πίνακα 45.

Πίνακας 45: ευαισθησία της BAT σε διάφορα φάρμακα

	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ
Β λακταμικά	22% και 55%,	40%-100%	(Sanz <i>et al.</i> , 2002).
Μυοχαλαρωτικά	36%-86%	81%-100%	(Mayorga <i>et al.</i> , 2016).
NSAIDS	17%-70%	40-100%	
Πυραζολόνες	42-55%,	86%-100%	
Φθοριοκινολόνες	36%-71%	90% ειδικότητα και υψηλή NPP	
Σκιαγραφικά	46%-62%,	88%-100%)	

A.10.2. In vitro Δοκιμασίες για ανευρεση αιτιολογικού φαρμάκου σε DHRs διαμεσολαβούμενες από τα T λεμφοκύτταρα

Έχουν αναπτυχθεί διάφορες in vitro δοκιμασίες για την ανίχνευση του αιτιολογικού φαρμάκου που προκάλεσε την T μεσολαβούμενη DHR, αλλά και εξετάσεις για να καθοριστεί ο κίνδυνος που έχει ένας ασθενής να αναπτύξει DHR σε κάποιο φάρμακο πριν τη χορήγηση του. Η HLA τυποποίηση, η δοκιμασία μετασχηματισμού λεμφοκυττάρων και η δοκιμασία ELISpot αναπτύσσονται στο επόμενο κεφάλαιο.

A.11. In vitro δοκιμασίες για την εκτίμηση T μεσολαβούμενης DHR

Στη διερεύνηση επιβραδυνόμενης DHR διαμεσολαβούμενης από τα T λεμφοκύτταρα έχουν θέση οι PT και in vitro δοκιμασίες όπως η δοκιμασία μετασχηματισμού λεμφοκυττάρων (Lymphocyte transformation test, LTT), και οι enzyme-linked immunosorbent spot essays (ELISpot). Ωστόσο η ευαισθησία τους εμφανίζει διακύμανση και εξαρτάται από το είδος της DHR και του φαρμάκου (Bigby *et al.*, 1986).

A.11.1. Επιδερμικές Δοκιμασίες (Patch testing, PT)

Κλασσική εκδήλωση τύπου IV υπερευαισθησίας είναι η αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής μετά από τοπική εφαρμογή φαρμάκου και μπορεί να επιβεβαιωθεί εύκολα με τη διενέργεια PT. Η δοκιμασία θεωρείται θετική αν αναπτυχθεί ερύθημα, διήθηση και βλατιδοφυσσαλιδώδες εξάνθημα στο σημείο εφαρμογής του patch (Brockow *et al.*, 2015). Οι PT είναι επίσης χρήσιμες στη διάγνωση MPE, AGEP, και FDE (Solensky *et al.*, 2010). Προσοχή θα πρέπει να λαμβάνεται για την πρόληψη πρόκλησης ερεθιστικής δερματίτιδας, ενώ πολλά από τα αντιγόνα που χρησιμοποιούνται είναι επίσης ισχυρά αλλεργιογόνα και μπορούν να προκαλέσουν de novo ευαισθητοποίηση (Sieben *et al.*, 2002). Η ευαισθησία των PT ποικίλλει αλλά γενικά είναι μικρότερο από 70% (Solensky *et al.*, 2010).

A.11.2. Ενδοδερμικές δοκιμασίες (IDT) με καθυστερημένη ανάγνωση

Η δοκιμασία εκτελείται ακριβώς όπως σε IDT για διάγνωση IgE-μεσολαβούμενων DHRs, αλλά η ανάγνωση τους γίνεται πολύ αργότερα, δηλαδή 24 ώρες μετά την εφαρμογή της μέγιστης μη ερεθιστικής δόσης του φαρμάκου

υπό μελέτη. Φάρμακα για παρεντερική χρήση είναι ιδανικά για αυτή τη δοκιμασία. Αν και οι IDT με καθυστερημένη ανάγνωση φαίνεται να υπερέχουν των PT σε κάποιες μελέτες, ωστόσο τα στοιχεία δεν είναι επαρκή. Οι IDT με καθυστερημένη ανάγνωση έχουν πάντως τη μεγαλύτερη ευαισθησία σε ήπιες DHRs σε β-λακταμικά αντιβιοτικά, σκιαγραφικά, ηπαρίνη και σε βιολογικούς παράγοντες (Solensky *et al.*, 2010). Επίσης, όπως και με τις PT μπορούν να δοκιμαστούν ταυτόχρονα πολλά συγχωρηγούμενα φάρμακα ταυτόχρονα.

A.11.3. HLA τυποποίηση για προληπτική ανίχνευση υπερευαισθησίας

Η χρησιμότητα της μεθόδου έγκειται στην αναγνώριση ατόμων που έχουν κίνδυνο εμφάνισης επιβραδυνόμενης DHR, πριν τη χορήγηση ύποπτου φαρμάκου. Για τη διενέργεια της εξέτασης απαιτείται απομόνωση DNA από τα μονοπύρηνια κύτταρα του περιφερικού αίματος και εκτέλεση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης-ανάστροφης αλληλουχίας ειδικού νουκλεοτιδίου (reverse sequence-specific oligonucleotide polymerase chain reaction, PCR-RSSO).

Ένα κλασσικό επιτυχές παράδειγμα HLA τυποποίησης είναι αυτό της αμπακαβίρης, ένας νουκλεοσιδικός αναστολέας ανάστροφης μεταγραφάσης για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Ασθενείς που φέρουν το αλληλόμορφο HLA-B*5701 και πρόκειται να λάβουν το εν λόγω φάρμακο είναι επιρρεπείς στην εμφάνιση SJS/TEN και DRESS/DIHS (Mayorga *et al.*, 2016). Πριν την ανάπτυξη της τεχνικής τυποποίησης HLA, το 5-8% των ασθενών Καυκάσιας φυλής που τους χορηγήθηκε αμπακαβίρη εκδήλωσαν πυρετό, αδιαθεσία και εξάνθημα, με σοβαρότερες κλινικές εκδηλώσεις κατά την επαναχορήγηση (Rive, Bourke and Phillips, 2013).

Άλλες συσχετίσεις HLA υπότυπων και αυξημένου κινδύνου εμφάνισης DHR φαίνονται στον Πίνακα 46. Η PPV της μεθόδου είναι χαμηλή γεγονός που υποδηλώνει ότι υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί που εμπλέκονται.

Πίνακας 46: Κλινικές μελέτες συσχέτισης DHRs με συγκεκριμένους γονότυπους HLA σε διάφορους πληθυσμούς. Abbreviations > DHR: Drug Hypersensitivity Reactions. DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. HLA: Human Leukocyte Antigen. NPV: Negative Predictive Value. PPV: Positive Predictive Value. SCAR: Severe Cutaneous Adverse Reactions. SJS: Steven Jonson Syndrome. TEN: Toxic Epidermal Necrosis.

HLA αλλήλιο	Φάρμακο	DHR	Σχόλια	Βιβλιογραφία
-------------	---------	-----	--------	--------------

HLA-B* 5701	Αμπακαβίρη	SJS/TEN	Ευαισθησία 45,5%-80% Ειδικότητα: 97,6%-99% NPV 100% PPV 55%- 58% Συστήνεται ως screening test (FDA)	
		DRESS/DIHS		
HLA-B*1502 σε κινέζους της φυλής Han (10-15% φέρουν το αλλήλιο), Ινδούς, Μαλαισιανούς	Καρβαμαζεπίνη	SJS/TEN	Σύσταση FDA για screening HLA-B* 1502 σε άτομα που καταγωγής από τη ΝΑ Ασία πριν τη χορήγηση του φαρμάκου	
HLA-A*31:01 Σε Γιαπωνέζους, Κινέζους της φυλής Han, Ευρωπαίους	Καρβαμαζεπίνη	Κηλιδοβλατιδ ώδες εξάνθημα, DRESS		
HLA-B* 5801 σε κινέζους της φυλής Han, Ταϊλανδέζους, Γιαπωνέζους, Κορεάτες, Ευρωπαίους	Αλλοπουρινόλη	DRESS, SJS/TEN	Σύσταση ACR για screening HLA- B*5801 σε κινέζους Han	
HLA- B*1301	Δαψόνη	DRESS, SJS/TEN	Σύσταση για screening σε Ασιάτες	(Tangamorns- ksan and Lohitnavy, 2018)

A.11.4. Δοκιμασία μετασχηματισμού λεμφοκυττάρων (Lymphocyte Transformation Test, LTT)

Χρησιμοποιείται εναλλακτικά των PT, ως δείκτης ευαισθητοποίησης μέσω ανίχνευσης ειδικών έναντι του φαρμάκου T λεμφοκυττάρων. Αυτή μετράται με

την ενσωμάτωση [^3H] ή καρβοξυ-φλουοροσκεΐνης σουκκινιμιδυλεστέρα με τη χρήση κυτταρομετρίας ροής (Pichler and Tilch, 2004), (Mayorga et al., 2016). Η ευαισθησία της μεθόδου είναι υψηλότερη από τις δερματικές δοκιμασίες για τη διάγνωση τύπου IV DHR (27%-88,8%), ενώ η ειδικότητα είναι 85%-100% ανάλογα με το υπό δοκιμή φάρμακο (Mayorga et al., 2016). Τα πιο ευρέως μελετημένα είναι τα β-λακταμικά αντιβιοτικά με ευαισθησία 58%-88,8% και ειδικότητα 85%-100% (Mayorga et al., 2016).

Για μερικά φάρμακα όπως η βανκομυκίνη, τα NSAIDs και τα RCM μπορεί να παρατηρηθεί μικρού βαθμού πολλαπλασιασμός των T λεμφοκυττάρων ακόμα και σε άτομα που δεν είναι ευασθητοποιημένα (Pichler and Tilch, 2004). Επίσης, θετικά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στην παρουσία T ρυθμιστικών κυττάρων που προάγουν την ανοσολογική ανοχή και όχι T ανοσοδραστικών κυττάρων. Η ευαισθησία επίσης φαίνεται να εξαρτάται και από το είδος των εμπλεκόμενων ανοσολογικών κυττάρων (CD8-) τύπου IV DHRs έχουν τη χαμηλότερη ευαισθησία). Υψηλότερη ευαισθησία έχει αναφερθεί στη διάγνωση MPE, FDE, AGEP, DRESS σε σύγκριση με SJS/TEN (Thong *et al.*, 2004).

Γενικά υπάρχει διχογνωμία για τον πιο κατάλληλο χρόνο διενέργειας της εξέτασης. Σε SJS/TEN προτείνεται η διεξαγωγή τους κατά την οξεία φάση της αντίδρασης ενώ στα DRESS και AGEP μετά την αποδρομή των συμπτωμάτων (Thong *et al.*, 2004).

Διάφορες τροποποιήσεις της μεθόδου όπως χρήση επαγγελματικών APCs ή ο αποκλεισμός των T ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων (FoxP3⁺ T regulatory cells), μπορεί να αυξήσουν την ευαισθησία της. Σε περιπτώσεις που υπάρχει υποψία SJS/TEN, ακόμη κι αν το LTT είναι αρνητικό συμβουλευόμαστε τον ασθενή να αποφύγει το ύποπτο φάρμακο (Mayorga et al. 2016).

A.11.5. ELISpot

Το βασιζόμενο σε αντίσωμα ELISpot ποσοτικοποιεί τον αριθμό των T λεμφοκυττάρων που παράγουν σχετικές κυτταροκίνες και κυτταροτοξικούς δείκτες μετά από έκθεση σε συγκεκριμένες συγκεντρώσεις του ύποπτου φαρμάκου ή μεταβολίτη του και χρησιμοποιήθηκε αρχικά στην έρευνα T-μεσολαβούμενων DHRs (Sullivan *et al.*, 2015).

Η ευαισθησία της δοκιμασίας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την κυτταροκίνη η οποία χρησιμοποιείται. Για παράδειγμα, η IFN γ χρησιμοποιείται για τη

διάγνωση HSS από αμπακαβίρη, ενώ η γκρανουλυσίνη και το granzyme B για τη διάγνωση SJS/TEN. Η ευαισθησία της ELISpot για DHR στα β-λακταμικά κυμαίνεται μεταξύ 13%-91% (Ebo *et al.*, 2011; Rive, Bourke and Phillips, 2013; Mayorga *et al.*, 2016). Η ταυτόχρονη μέτρηση περισσότερων από δύο κυτταροκινών αυξάνει την ευαισθησία της μεθόδου.

Με τη μέθοδο αυτή μπορούν να μετρηθούν τα ειδικά έναντι του φαρμάκου T λεμφοκύτταρα αρκετά χρόνια μετά την DHR, ενώ μπορούν να ανιχνευτούν <25 κύτταρα ανά εκατομμύριο μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος.

A.11.6. Κυτταρικοί δείκτες και απελευθέρωση κυτταροκινών

Μετά από επώαση T λεμφοκυττάρων του ασθενούς με το αιτιολογικό φάρμακο στο εργαστήριο, τα T λεμφοκύτταρα εκφράζουν διάφορα μόρια στην επιφάνεια τους και παράγουν ποικίλες προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες οι οποίες μπορούν να μετρηθούν με κυττρομετρία ροής ή ELISA.

Η έκφραση του CD69 στην επιφάνεια των T λεμφοκυττάρων σε περιπτώσεις DHR στα β-λακταμικά, τη σουλφαμεθοξαζόλη και την καρβαμαζεπίνη αυξάνει στις 48-72 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων και μπορεί να μετρηθεί με τη βοήθεια της κυτταρομετρίας ροής (Sullivan *et al.*, 2015).

Η μέτρηση της IL5, IL10 και IFN γ με ELISA στο υπερκείμενο του LTT είναι χρήσιμα για τη διάγνωση. Παράλληλα η συνδυαστική μέτρηση αυτών των κυτταροκινών με κυτταρομετρία ροής σε επιβραδυνόμενου τύπου DHR έδειξε ευαισθησία 75% (Mayorga *et al.*, 2016).

Η χρονική στιγμή λήψης των δειγμάτων είναι σημαντική καθώς οι μεσολαβητές αυτοί παράγονται κατά ώσεις με διακύμανση των χρονικών διαστημάτων που είναι ανιχνεύσιμες.

A.11.7. Συνδυασμός διαγνωστικών δοκιμασιών για αύξηση της ευαισθησίας

Οι Porebski και συν. ανέλυσαν 15 περιπτώσεις ασθενών με SJS/TEN και ανακάλυψαν ότι ο συνδυασμός LTT με μέτρηση της παραγωγής IFN γ και της έκφρασης γκρανουλυσίνης σε συνδυασμό με τη διενέργεια granzyme B ELISpot είχε πολύ υψηλή ευαισθησία (80%) και ειδικότητα (95%), σε σύγκριση με τον μεμονωμένο προσδιορισμό γκρανουλυσίνης (ευαισθησία 27%) και ELISpot (ευαισθησία 33%). (Porebski *et al.*, 2013)

Επίσης, οι Adachi και συν. παρατήρησαν ότι ασθενείς με ποικίλες DHR τύπου IV οι οποίοι υποβλήθηκαν σε δοκιμασία BAT και LTT είχαν μη αλληλοεπικαλυπτόμενα θετικά αποτελέσματα από τις δύο δοκιμασίες γεγονός που μπορεί να σημαίνει ότι η μία εξουδετερώνει τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της άλλης. Η ευαισθησία κάθε μεμονωμένης δοκιμασίας (14,7% LTT) και (28,2% BAT) φαίνεται να είναι χαμηλότερη από τον συνδυασμό τους (Adachi *et al.*, 2014).

A.11.8. Βιοψία δέρματος

Αν και δεν υπάρχουν σαφή ιστολογικά κριτήρια για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ DHRs και φλεγμονώδους ή άλλης αιτιολογίας δερματοπάθειας, ωστόσο μπορεί η βιοψία σε πολλές περιπτώσεις να βοηθήσει (Πίνακας 47). Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στις περιπτώσεις DHRs με εκτεταμένη δερματική προσβολή αλλά η διαγνωστική της αξία είναι χαμηλή στις περιπτώσεις διαφορικής διάγνωσης από ιογενή εξανθήματα και γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση.

Πίνακας 47: Κύρια ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα σε επιβραδυνόμενου τύπου DHRs κατά τη διαγνωστική διερεύνηση φαρμακευτικής υπερευαισθησίας. Τα δεδομένα ελήφθησαν από: (Mayorga *et al.*, 2016). Abbreviations > AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. DHR: Drug Hypersensitivity Reactions. DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. SJS: Steven Jonson Syndrome. TEN: Toxic Epidermal Necrosis.

DHR	Ιστολογικά και Ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά
MPE	Κυριαρχούν τα CD4 ⁺ T λεμφοκύτταρα με ταυτόχρονη ποικίλου βαθμού διήθηση του χορίου του δέρματος από ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα
AGEP	Παρατηρείται εικόνα σπογγιόμορφων, υποκεράτιων και χοριακών φλυκταινιδίων, οίδημα στο θηλώδες χόριο και ουδετεροφιλική περιαγγειακή διήθηση
DRESS	Οίδημα του χορίου, επιφανειακή, περιαγγειακή λεμφοϊστοκυτταρική διήθηση από CD4 ⁺ και CD8 ⁺ T λεμφοκύτταρα και από ηωσινόφιλα
SJS/TEN	Χαρακτηρίζεται από επιδερμική νέκρωση ολικού πάχους και υδρωπική εκφύλιση της ζώνης βασικής μεμβράνης που ευθύνεται για τη δημιουργία πομφολύγων που παρατηρούνται κλινικά. Το χόριο εμφανίζει σχετικά ήπια-μέτρια λεμφοϊστοκυτταρική διήθηση. Κατά την ανοσοϊστοχημική ανάλυση ανευρίσκονται υψηλά επίπεδα κυτταροτοξικά CD8 ⁺ T λεμφοκυττάρων, granzyme B, περφορίνης, Fas-υποδοχέα και γκρανουλισίνης.

A.11.9. Περιφερικό αίμα

Πρόκειται για τυποποίηση και ποσοτικό προσδιορισμό διαφόρων τύπων κυττάρων και προφλεγμονωδών μεσολαβητών (αναλόγως του είδους των συμπτωμάτων) με τη χρήση μεθόδων μοριακής βιολογίας ή κυτταρομετρίας ροής. Ως έμμεσοι δείκτες ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων έχουν χρησιμοποιηθεί σε αίμα ή σε ιστικές βιοψίες: HLA-DR, CLA, CCR6, CCR10, IFN γ , TNF α , κυτταροκίνες οξείας φάσης (Mayorga et al, 2016).

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ισταμίνη είναι μία βιογενής αμίνη η οποία συντίθεται από την αποκαρβοξυλίωση του αμινοξέος L-ιστιδίνη (Tiligada and Ennis, 2020). Κύρια πηγή της ισταμίνης είναι τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα κύτταρα στα οποία βρίσκεται αποθηκευμένη μέσα σε κοκκία (Tiligada and Ennis, 2020). Η ισταμίνη έχει πλειοτροπικές δράσεις συμπεριλαμβανομένης και της τοπικής ανοσολογικής απάντησης σε ξένα παθογόνα (Moriguchi and Takai, 2020; Thangam *et al.*, 2018): αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας των μικρών φλεβιδίων στα λευκά αιμοσφαίρια ώστε να διαπιδύσουν τους περιφερικούς ιστούς, σύσπαση των λείων μυϊκών ινών στους βρόγχους, στη μήτρα και το στομάχι, αύξηση των γαστρικών-ρινικών και δακρυϊκών εκκρίσεων, επιτάχυνση του καρδιακού ρυθμού κ.τ.λ. (Tiligada and Ennis, 2020).

Σε παθολογικές καταστάσεις αποτελεί έναν από τους κύριους μεσολαβητές σε περιπτώσεις τύπου I, IgE διαμεσολαβούμενων, αντιδράσεων υπερευαισθησίας που εκδηλώνονται μεταξύ άλλων με κνίδωση ή αναφυλαξία (Thangam *et al.*, 2018). Αυτές πολλές φορές είναι αποτέλεσμα αντιδράσεων υπερευαισθησίας έναντι φαρμάκων. Στην τυπική αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I, κατά την επανέκθεση στο αντιγόνο, η σύνδεση του με τα IgE αντισώματα στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και βασεόφιλων κυττάρων, προκαλεί, μεταξύ άλλων αγγειοδραστικών ουσιών, την απελευθέρωση ισταμίνης και τρυπτάσης από τα κύτταρα αυτά (Thangam *et al.*, 2018). Όμως η απελευθέρωση ισταμίνης μπορεί να συμβεί και χωρίς την διαμεσολάβηση της IgE. Οι μη ανοσολογικές φαρμακευτικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας δεν μπορούν να διακριθούν

κλινικά από τις IgE διαμεσολαβούμενες αντιδράσεις αλλά ενοχοποιείται διαφορετικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός όπως αναφέρθηκε στο [Κεφάλαιο 6](#) (Moriguchi and Takai, 2020). Σε μερικές περιπτώσεις το φάρμακο ενεργοποιεί τον καταρράκτη του συμπληρώματος (Complement, C) είτε δια μέσου της κλασσικής οδού, σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο με το ειδικό IgG ή IgM αντίσωμα, ή με την απευθείας σύνδεση του φαρμάκου με το μόριο C3 του συμπληρώματος που οδηγεί στην ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του C (Moriguchi and Takai, 2020). Ωστόσο, συχνότερα η παρουσία του φαρμάκου έχει ως αποτέλεσμα την άμεση απελευθέρωση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα και την πρόκληση των συμπτωμάτων. Ειδικά στην περίπτωση των NSAID παθογενετικά εμπλέκεται η αναστολή της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) με αποτέλεσμα την αύξηση των λευκοτριενίων, της προσταγλανδίνης D2, του 15-υδροξυεικοσατετρανοϊκού οξέως (15-HETE), και την μείωση της προσταγλανδίνης E2 (Doña *et al.*, 2020).

Λόγω του κεντρικού ρόλου που κατέχει η ισταμίνη ως διαμεσολαβητής της άμεσου τύπου υπερευαισθησίας η μέτρηση των επιπέδων της στο πλάσμα συσχετίζεται με τη βαρύτητα των αλλεργικών συμπτωμάτων (Lin *et al.*, 2000b). Όμως λίγες είναι οι μελέτες που αναφέρονται στα επίπεδα της ισταμίνης στο αίμα στην περίπτωση των φαρμακευτικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας και κυρίως αφορούν σε βαριές περιπτώσεις αναφυλαξίας ύστερα από την ενδοφλέβια χορήγηση αναισθητικών φαρμάκων, σκιαγραφικών ουσιών και βανκομυκίνης (Lin *et al.*, 2000b).

B.2. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑ

Σκοπός της παρούσας πιλοτικής μελέτης ήταν η μέτρηση των επιπέδων της ισταμίνης στο πλάσμα ασθενών με αλλεργικά συμπτώματα τα οποία συνδέονταν με πρόσφατη ή παλαιότερη λήψη συγκεκριμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Μέσω συστηματικής καταγραφής του ιατρικού ιστορικού διερευνήθηκε η πιθανή αξία της μέτρησης της συγκέντρωσης της ισταμίνης στο πλάσμα ως δείκτης συσχέτισης με την κλινική εικόνα, την κατηγορία του αιτιολογικού φαρμάκου, το χρονικό διάστημα από την λήψη του φαρμάκου και άλλους αιματολογικούς δείκτες κατά την στιγμή της προσέλευσης στο τμήμα επειγόντων περιστατικών.

B.3. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΔΟΧΗΣ – ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 16 ασθενείς που προσήλθαν αυτοβούλως στο Τμήμα Επειγόντων περιστατικών του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων» για διάστημα ενός έτους από τον Μάρτιο 2018 έως τον Φεβρουάριο 2019. Η ένταξη στο ερευνητικό πρωτόκολλο είχε ως προϋπόθεση τα εξής:

1. Ηλικία άνω των 18ετών.
2. Παρουσία αλλεργικών δερματικών συμπτωμάτων όπως κνησμός, αγγειοοίδημα, κνιδωτικό εξάνθημα, ερύθημα με/ή χωρίς συμπτώματα συστηματικής αναφυλαξίας (αρτηριακή υπόταση, ταχυκαρδία, δύσπνοια, βρογχόσπασμο).
3. Ισχυρή υποψία συσχέτισης της κλινικής εικόνας με την λήψη ενός ή περισσότερων αναφερόμενων φαρμάκων κατά το προηγούμενο διάστημα.
4. Έγγραφη συγκατάθεση ύστερα από αναλυτική ενημέρωση τους για το είδος και τους σκοπούς της συγκεκριμένης ερευνητικής εργασίας.

B.4. ΜΕΘΟΔΟΙ

Αρχικά καταγράφηκε από ειδικό Δερματολόγο το ατομικό ιστορικό των ασθενών σε ειδική φόρμα καθώς και όλα τα φαρμακευτικά σκευάσματα που ελάμβαναν με ιδιαίτερη προσοχή στη καταγραφή του χρονικού διαστήματος που μεσολάβησε από την τελευταία λήψη του ύποπτου φαρμάκου. Ακολούθησε κλινική εξέταση ανά σύστημα με αναλυτική καταγραφή των σημείων και συμπτωμάτων. Η λήψη των δειγμάτων αίματος έγινε με περιφερική φλεβοκέντηση από εξειδικευμένο προσωπικό, μεταξύ των ωρών 8π.μ. έως 8μ.μ. και πριν από την χορήγηση οποιασδήποτε ειδικής θεραπείας. Για κάθε ασθενή ελήφθησαν δύο δείγματα αίματος σε εμπορικά διαθέσιμο σωληνάριο (Vacutainer®, Becton Dickinson, USA) το οποίο περιείχε κιτρικό νάτριο. Το δείγμα αίματος αρχικά φυγοκεντρούνταν στα 1400 x g για 15 λεπτά στους 4 °C σε χρόνο που δεν ξεπερνούσε τα 20 λεπτά από την στιγμή της συλλογής. Μετά τον διαχωρισμό των κυττάρων από το υπερκείμενο, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, το πλάσμα με την βοήθεια πιπέτας μίας χρήσης τοποθετούνταν σε ένα καθαρό σωληνάριο από πολυπροπυλένιο και αποθηκεύονταν στους -80 °C έως την ανάλυση. Ο εξοπλισμός, τα υλικά, οι ουσίες και τα χημικά αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται στον Πίνακα 1 και 2 του Παραρτήματος.

Αναλυτικά το πρωτόκολλο εκχύλισης και ποσοτικοποίησης της ισταμίνης έχει ως εξής (παρουσιάζονται τα βήματα με τη σειρά):

- 1) Παρασκευή δειγμάτων 0,75 g NaCl και αποθήκευση μέχρι τη χρήση (βλ. Βήμα 3 παρακάτω).
- 2) Μεταφορά 2 ml του υπερκείμενου σε σωληνάριο Quickfit® των 15 ml με εσφυρισμένο πώμα (Bibby Scince Products Ltd, Stratfordshire, UK).
- 3) Προσθήκη 0.25 ml 5 N NaOH, 0.75 g NaCl και 5 ml βουτανόλης.
- 4) Ανακίνηση για 5 λεπτά και φυγοκέντρωση στα 1400 x g, στους 4 °C για 10 λεπτά (Labofuge 400R, Heraeus, Hanau, Germany).
- 5) Απομάκρυνση της κατώτερης (υδατικής) φάσης χρησιμοποιώντας υάλινο σιφώνιο Pasteur.
- 6) Προσθήκη 2,5 ml κεκορεσμένου με άλας 0,1 N NaOH.
- 7) Ανακίνηση για 5 λεπτά και φυγοκέντρωση στα 1400 x g, στους 4 °C για 10 λεπτά.
- 8) Μεταφορά 4-3,5 ml υπερκειμένου σε νέο σωληνάριο Quickfit®.
- 9) Προσθήκη 2,5 ml 0,1N H₂SO₄ και 7,5 ml επτανίου.
- 10) Ανακίνηση για 1 λεπτό και φυγοκέντρωση στα 1400 x g, στους 4 °C για 10 λεπτά.
- 11) Απόρριψη της ανώτερης οργανικής φάσης με υάλινο σιφώνιο Pasteur τοποθετημένο σε αντλία αναρρόφησης.
- 12) Μεταφορά της εναπομείνουσας υδατικής φάσης (δείγμα) σε γυάλινο δοκιμαστικό σωλήνα.
- 13) Παραγωγοποίηση της ισταμίνης με *ο*-φθαλαλδεΰδη (*ο*-PT), και ποσοτικοποίηση με χρήση φασματοφωτόμετρου φθορισμού σε διέγερση 360 nm και εκπομπή 450 nm (Tiligada and Ennis, 2017).
- 14) Υπολογισμός της συγκέντρωσης της ισταμίνης στο δείγμα σύμφωνα με κατάλληλη πρότυπη καμπύλη (Tiligada and Ennis, 2017).

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με την βοήθεια του στατιστικού προγράμματος STATA 13.1. Η περιγραφή των κατηγορικών μεταβλητών βασίστηκε στον υπολογισμό των ποσοστών τους ενώ για τις συνεχείς μεταβλητές υπολογίσθηκε η μέση τιμή ± την τυπική απόκλιση, η διάμεση, η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή. Για την εξαγωγή στατιστικών συμπερασμάτων επιλέχθηκαν μη-παραμετρικές μέθοδοι, λόγω του μικρού αριθμού δείγματος

ασθενών και μη κανονικής κατανομής των μεταβλητών, όπως: η δοκιμασία Wilcoxon rank-sum test (Mann Whitney U Test), η δοκιμασία Kruskal-Wallis H test και ο συντελεστής συσχέτισης Spearman (ρ). Σε κάθε περίπτωση, αποδεκτό επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το $P < 0,05$, με διάστημα εμπιστοσύνης 95%.

Αναλυτικά τα Δημογραφικά στοιχεία και το Ατομικό ιστορικό των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 48:

Πίνακας 48: Δημογραφικά στοιχεία και Ατομικό ιατρικό ιστορικό.

A.	Φύλο	Ηλ.	BMI	ΝΟΣΗΜΑΤΑ	Αλκοόλ	Κάπνισμα	Έμμηνος ρύση
1	Άνδρας	62	34.5	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II Αρτηριακή Υπέρταση	μεγάλη κατανά- λωση	Διακοπή προ 18 μηνών	
2	Γυναίκα	71	29.3	Δυσλιπιδαιμία όξιοι θυρεοειδούς, Αρτηριακή Υπέρταση	OXI	OXI	Εμμηνόπαυση
3	Γυναίκα	56	25.6	Δυσκοιλιότη- τα	OXI	OXI	Εμμηνόπαυση
4	Άνδρας	85	28	Αρτηριακή Υπέρταση, Κολπική Μαρμαρυγή, Δυσλιπιδαιμία Χρόνια νεφρική νόσος	OXI	OXI	
5	Γυναίκα	47	27	Ετερόζυγος β μεσογειακή αναιμία, Δυσλιπιδαιμί Κεφαλαλγία	OXI	OXI	1 φάση κύκλου
6	Άνδρας	25	30.5	Κανένα	OXI	OXI	
7	Άνδρας	22	20.2	Πιθανή νόσος του Crohn	OXI	OXI	
8	Γυναίκα	30	29.8	Επιληψία	OXI	OXI	2 φάση κύκλου
9	Γυναίκα	58	41.8	Αρτηριακή Υπέρταση, Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II	OXI	OXI	Εμμηνόπαυση
10	Άνδρας	65	26.3	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II, Αρτηριακή Υπέρταση	άγνωστο	άγνωστο	
11	Άνδρας	32	28.9	Υποθυρεοειδι- σμός	άγνωστο	άγνωστο	
12	Γυναίκα	51	24.2	Αλλεργική ρινίτιδα,	OXI	NAI	Κλιμακτήριος

				Παγκρεατίτιδα Κύστη παγκρέατος, Χολολιθίαση, Χολοκυστεκτομή, Αρτηριακή Υπέρταση, Ημικρανία			
13	Άνδρας	46	34.9	Τροφική αλλεργία σε αμύγδαλα- φυστίκια, Αλλεργική ρινίτιδα, Κολπική μαρμαρυγή, Αρτηριακή Υπέρταση	άγνωστο	άγνωστο	
14	Άνδρας	82	27	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθ εια, Διαφραγματο- κήλη	άγνωστο	άγνωστο	
15	Γυναίκα	70	36.2	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II, Ασθματική βρογχίτιδα	OXI	OXI	Εμμηνόπαυση
16	Άνδρας	46	30.8	Δυσλιπιδαιμία Κεφαλαλγίες	άγνωστο	άγνωστο	

B.5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η αναλογία των γυναικών στο δείγμα ήταν 44% (n = 7) και των ανδρών 56% (n = 9).

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 53 έτη (εύρος 22 έως 85 έτη).

Η κλινική εικόνα σε συνδυασμό με τα φάρμακα που ελάμβαναν οι ασθενείς και η χρονική συσχέτιση τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 49:

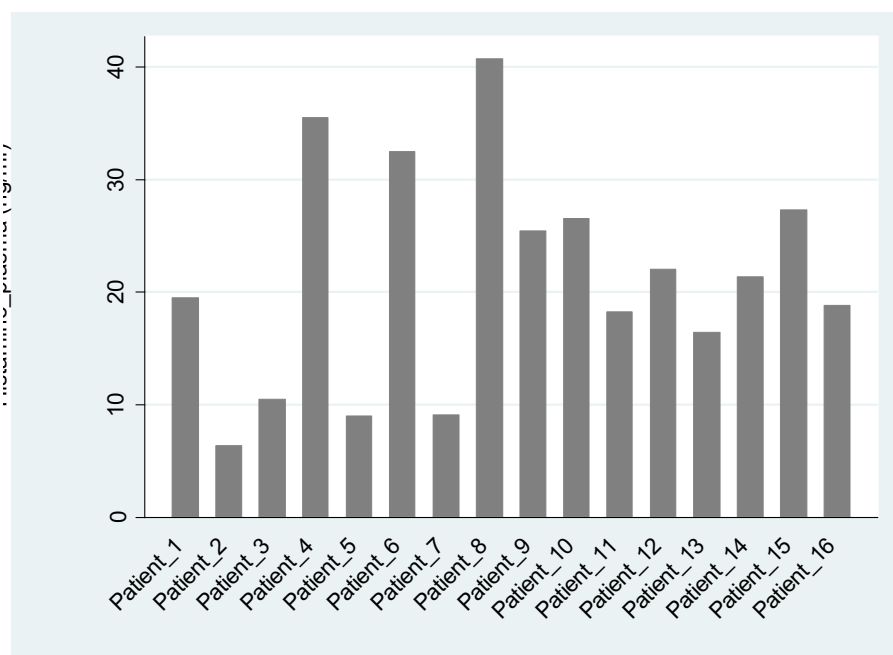
Πίνακας 49: Κλινική διάγνωση, φαρμακευτική αγωγή και χρονική συσχέτιση.

Ασθ.	Δερματικό Εξάνθημα	Αιτιολογικό Φάρμακο	Άλλα Φάρμακα	Χρόνος εκδήλωσης από την τελευταία δόση του φαρμάκου	Διάρκεια χορήγησης φαρμάκου
1	Κνίδωση	Σκιαγραφικό IV	Αντιλιπιδαιμικά, Αντιυπερτασικά, Αντιδιαβητικά	6 ώρες	1 δόση

2	Κνίδωση	Χοληκαλσιφερόλη (Βιταμίνη D3) 2000.0 [iU] ανά 1.0 tab	Θυρορμόνη Ατορβαστατίνη Λοζαρτάνη Υδροχλωροθειαζίδη	Αρκετές ημέρες	45 ημέρες
3	Κνίδωση	Φλοιός ψυλλίου 500 mg/caps	Άγνωστο	6 ώρες	2 ημέρες και 6 ώρες (3η δόση)
4	Κνίδωση, Αγγειοοίδημα	Πρεγκαμπαλίνη 50 mg ανά caps	Βαλσαρτάνη Βινταγλυπτίνη Λεκαρνιδίπη Ατορβαστατίνη Ασенокουμαρόλη Νεμπιβολόλη	6-12 ώρες	2 εβδομάδες
5	Αγγειοοίδημα	<u>Ανά tab</u> Παρακεταμόλη 500 mg HCL Ψευδοεφεδρίνη 30 mg Μηλεϊνικής Χλωροφαιναμίνης 2 mg	Νιμεσουλίδη Παρακεταμόλη αντισυλληπτικά	εντός 1 ώρας	2 ημέρες
6	Αγγειοοίδημα	Κλαριθρομυκίνη 500 mg ανά tab	Βαλασκυκλοβίρη Δεσλοραταδίνη	πάνω από 6 ώρες	10 ημέρες
7	Κνίδωση	Δεξιβουπροφαίνη 400 mg ανά tab, Κλαριθρομυκίνη 500 mg ανά tab	KANENA	πάνω από 6 ώρες	3 ημέρες
8	Κνίδωση	Παρακεταμόλη 500 mg Υοσκίνη Βουτυλοβρωμιούχος 10 mg ανά tab	Τοπιραμάτη Λεβοσετιριζίνη	24 ώρες	1 δόση (το είχε λάβει και στο παρελθόν)
9	Κνίδωση, Αγγειοοίδημα	<u>Ανά caps</u> Παρακεταμόλη 500 mg Φαινυλεφρίνη 6,1 mg Γουαϊφενεςίνη 100 mg	Άγνωστο	12 ώρες	48 ώρες
10	Κνίδωση	Υδροχλωρική Βρωμεξίνη 8 mg ανά 5 mL Ρουπαταδίνη 10 mg ανά tab Διαθυλαμίνη Δικλοφενάκη 2,2 mg ανά tab	Μετφορμίνη Ολμερσαρτάνη + Αμλοδιπίνη Ατορβαστατίνη	πάνω από 1 ώρα	3-5 ημέρες
11	Κνίδωση	<u>Ανά caps</u> Παρακεταμόλη 500 mg Φαινυλεφρίνη 6,1 mg Γουαϊφενεςίνη 100 mg	T4	πάνω από 1 ώρα	32 ώρες

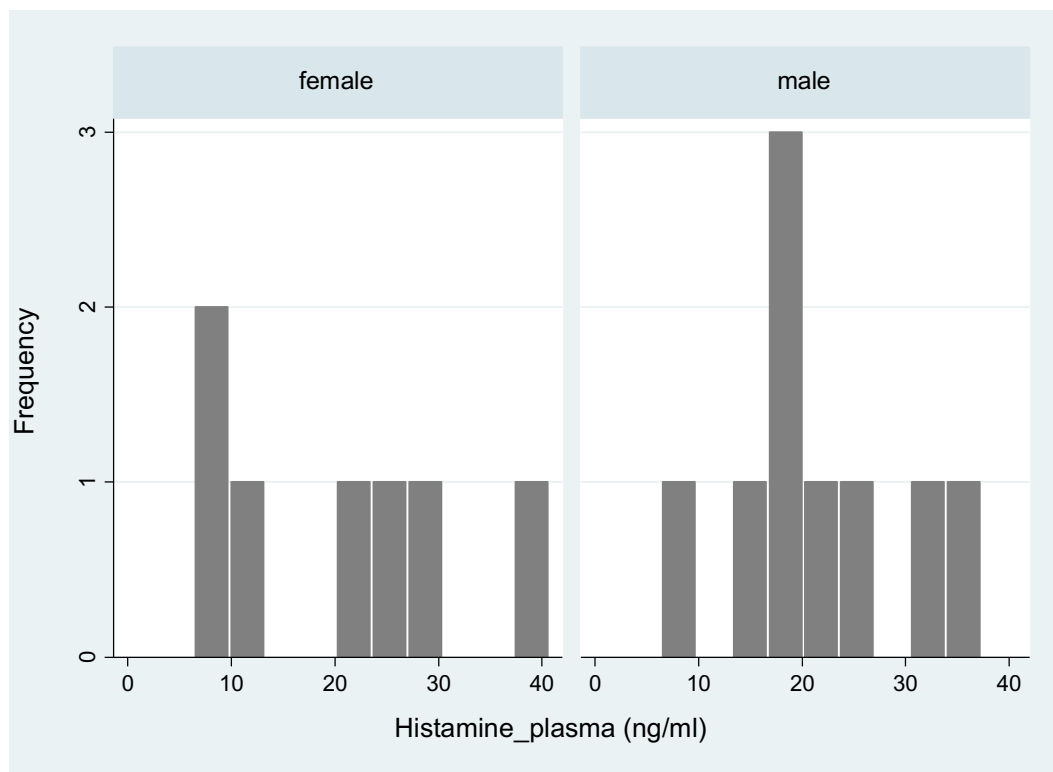
12	Αγγειοσπαστικό	λιδοκαΐνη gel (ενδορρινική χορήγηση)	Ολμερσαρτάνη + Αμλοδιπίνη	κάτω από 1 ώρα	1 δόση
13	Κνίδωση, μυδρίαση χειλέων, κνησμός ράχης	έλαιο Πεύκης Ορεινής, λεμονιού, ανίσου αστεροειδούς, μαράθου, ευκαλύπτου, μίνθης Πιπερώδους	Αγνωστο	2-3 ώρες	1 δόση (το είχε λάβει και στο παρελθόν για 4 ημέρες)
14	Κνίδωση	Βιταμίνη B12 1000 mg ανά caps	Αμινοξέα + Καρνιτίνη Εκχυλίσματα τζίνσενγκ, συνένζυμο Q10, 12 βιταμίνες και 11 μέταλλα και ιχνοστοιχεία	8 ώρες	40 ημέρες
15	Κνίδωση	Φωσφορική οσελταμβίρη 30 mg ανά caps Μοξιφλοξασίνη 400 mg ανά tab	Μετφορμίνη Ροσουμβαστα- τίνη Εζετιμίμη	πάνω από 1 ώρα	1 δόση
16	Κνίδωση, Αγγειοσπαστικό Διάρροια	Κλινδαμυκίνη 300 mg ανά caps	Ιβουπροφαίνη Ασπιρίνη	εντός 1 ώρας	5 ημέρες

Η μέση τιμή των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα ήταν $\pm 21.20 \pm 9.89$ ng/ml (διάμεσος: 20,42 ng/ml, με εύρος 6.38 ng/ml-40.72 ng/ml). Αναλυτικά οι τιμές των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα απεικονίζονται στην [Εικόνα 1](#) και παρουσιάζονται αριθμητικά στον [Πίνακα 1](#) του Παραρτήματος.



Εικόνα 1: Κατανομή των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα (histamine plasma σε ng/ml) στους 16 ασθενείς (patient 1-16) της μελέτης.

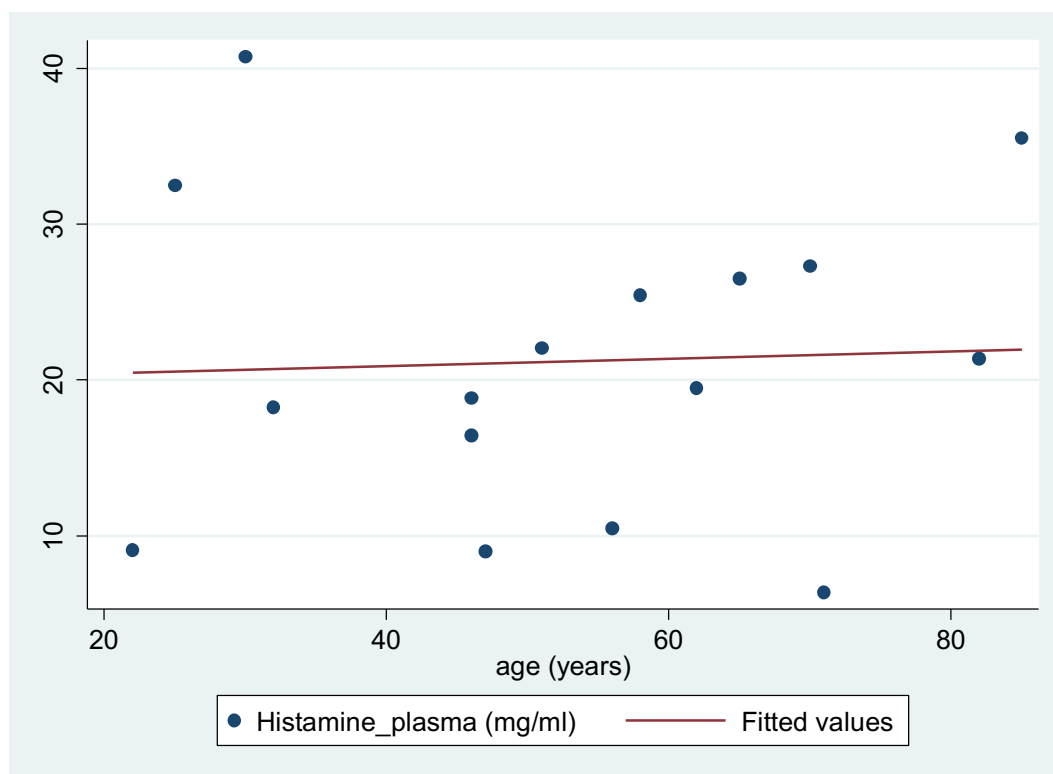
Η συχνότητα της κατανομής των επιπέδων της ισταμίνης στο πλάσμα των γυναικών και των ανδρών ασθενών απεικονίζεται στην Εικόνα 2:



Εικόνα 2: Η συχνότητα (frequency) κατανομής των τιμών ισταμίνης στο πλάσμα (histamine plasma σε ng/ml) για τους άνδρες (male) και τις γυναίκες (female) ασθενείς.

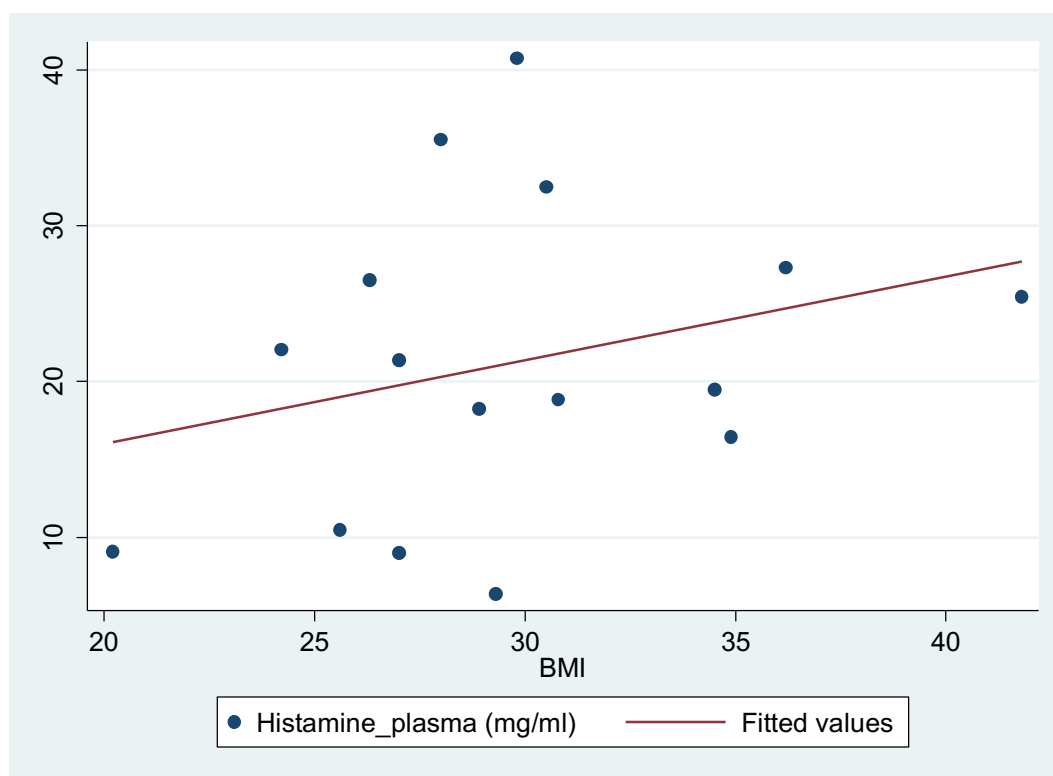
Η μέση τιμή των επιπέδων ισταμίνης στους άνδρες και τις γυναίκες ήταν 21.99 ± 8.23 ng/ml και 20.19 ± 12.34 ng/ml, αντίστοιχα. Ο μη παραμετρικός έλεγχος

των παραπάνω κατανομών με την δοκιμασία Wilcoxon rank-sum test δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους ($P\text{-value} \geq 0.79$) για επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $\alpha=0.05$ (Εικόνα 1 του Παραρτήματος). Η συσχέτιση των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα με την ηλικία απεικονίζεται στην Εικόνα 3:



Εικόνα 3: Γραμμική συσχέτιση (fitted values) των τιμών ισταμίνης στο πλάσμα (histamine plasma σε ng/ml) με την ηλικία (age σε έτη/years) των ασθενών του δείγματος (n=16) .

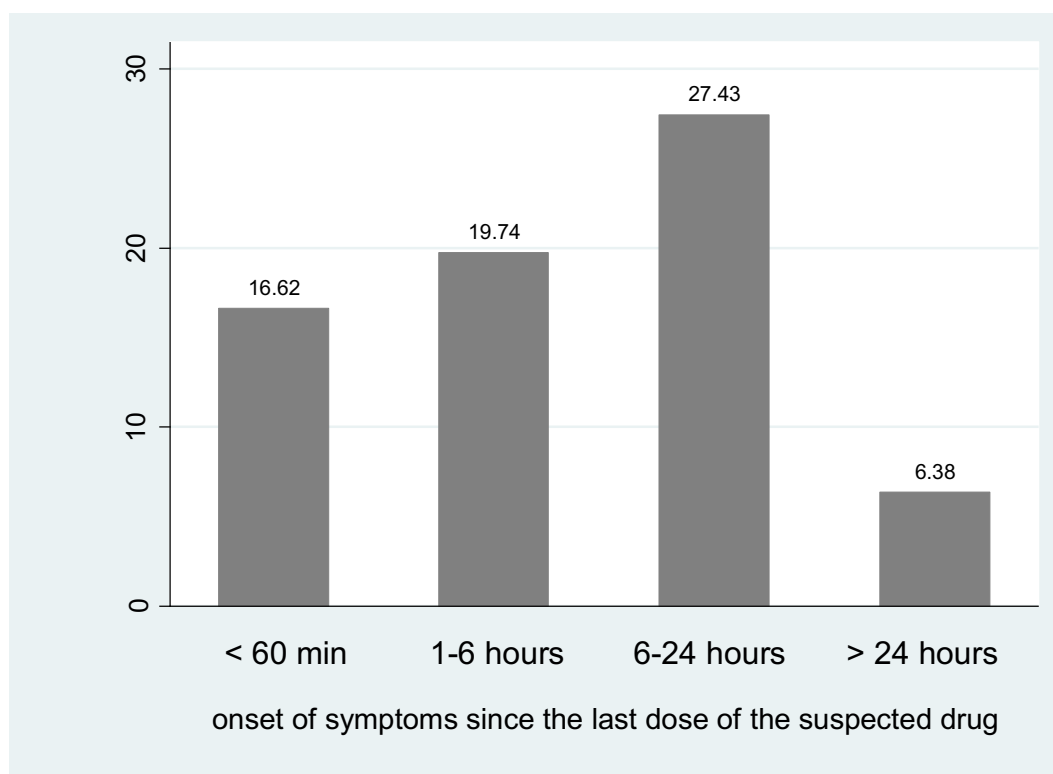
Η μη παραμετρική ανάλυση των παραπάνω δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Spearman's $p = 0,13 - P > 0.64$) για επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $\alpha=0.05$ (βλέπε Εικόνα 2 στο Παράρτημα). Η συσχέτιση των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα με τον Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI) απεικονίζεται στην Εικόνα :



Εικόνα 4: Γραμμική συσχέτιση (fitted values) των τιμών ισταμίνης στο πλάσμα (histamine plasma σε ng/ml) με τον Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) των ασθενών (n=16).

Η μη παραμετρική ανάλυση της παραπάνω συσχέτισης δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Spearman's $p = 0,27 - P > 0,31$) (Εικόνα 3 στο Παράρτημα).

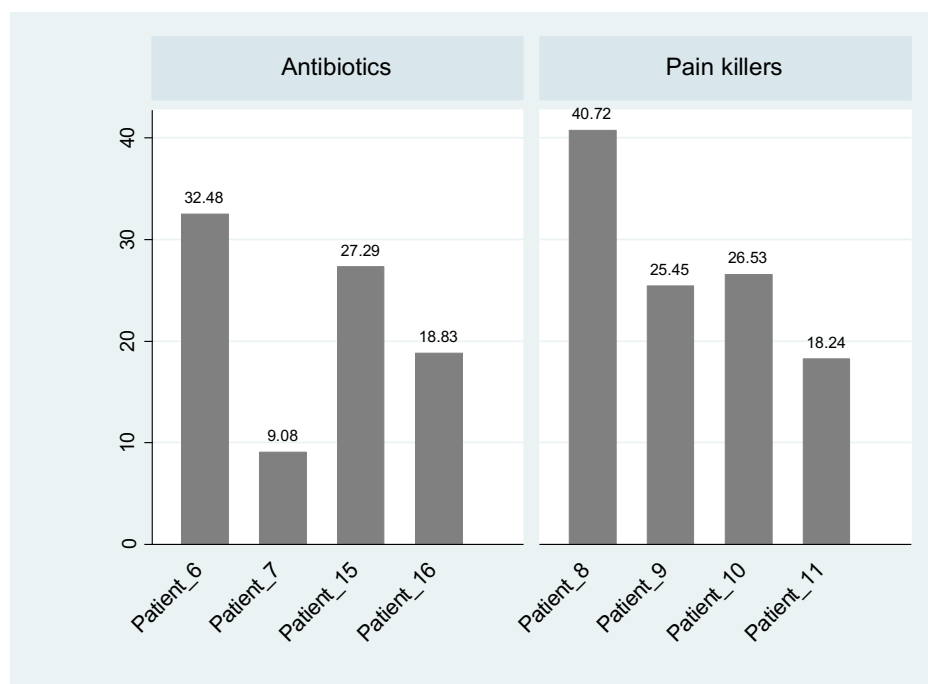
Η μέση τιμή των επιπέδων της ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών σε σχέση με το χρόνο λήψης της τελευταίας δόσης του «ύποπτου» φαρμάκου απεικονίζονται στην Εικόνα 5.



Εικόνα 5: Σύγκριση των μέσων τιμών των επιπέδων της ισταμίνης στο πλάσμα (histamine plasma σε ng/ml) των ασθενών που ομαδοποιήθηκαν ανάλογα με τον χρόνο εμφάνισης των συμπτωμάτων από τελευταία χορηγούμενη δόση (σε λεπτά/minutes έως ώρες/hours).

Η μη παραμετρική ανάλυση, με χρήση της δοκιμασίας Kruskal-Wallis H Test, των παρατηρούμενων διαφορών στη μέση τιμή της ισταμίνης στο πλάσμα σε σχέση με τον χρόνο που μεσολάβησε από την τελευταία λήψη του φαρμάκου ως την εμφάνιση των συμπτωμάτων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($P > 0.1$) (Εικόνα 4 στο Παράρτημα).

Οι τιμές των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών που πιθανολογήθηκε αντίδραση υπερευαισθησίας σε αντιβιοτικό ($n = 4$) ή σε αντιφλεγμονώδες/αναλγητικό φάρμακο ($n = 4$) παρουσιάζονται στην Εικόνα 6.



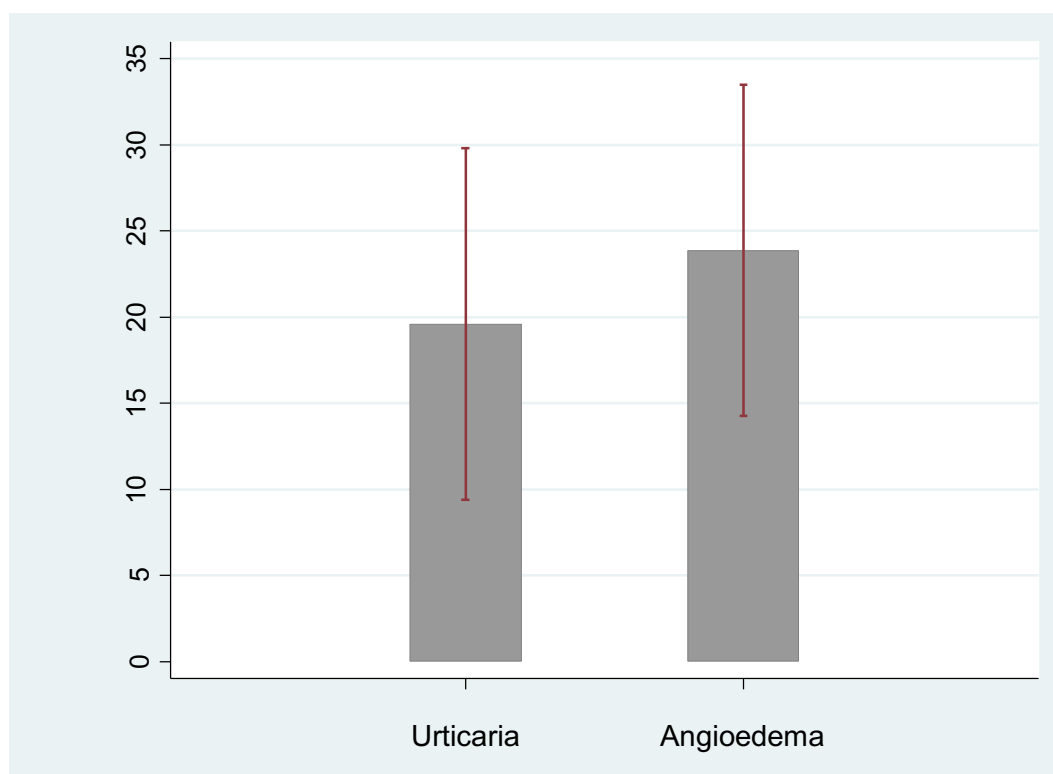
Εικόνα 6: Κατανομή των τιμών των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα (histamine plasma σε ng/ml) των ασθενών (patient) που είχαν λάβει αντιβιοτικά (antibiotics) ή ΜΣΑΦ/αναλγητικά (pain killers).

Η μέση και η διάμεση τιμή των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με πιθανή αντίδραση υπερευαισθησίας σε αντιβιοτικά φάρμακα ($n = 4$) ήταν **21.92 ± 10.24 ng/ml** και **23.06 ng/ml** αντίστοιχα.

Η μέση και η διάμεση τιμή των επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών με πιθανή αντίδραση υπερευαισθησίας σε NSAID/αναλγητικά ($n = 4$) ήταν **27.73 ± 9.41 ng/ml** και **25.99 ng/ml** αντίστοιχα.

Ο μη παραμετρικός έλεγχος των παραπάνω κατανομών με την δοκιμασία Wilcoxon rank-sum test δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ($P > 0.7$) (βλέπε Εικόνα 5 στο Παράρτημα).

Η μέση τιμή των επιπέδων της ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών που εκδήλωσαν κνίδωση ($n =$) ή αγγειοοίδημα ($n =$) παρουσιάζεται στην Εικόνα 7:



Εικόνα 7: Μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση των τιμών των επιπέδων της ισταμίνης (histamine plasma σε ng/ml) στο πλάσμα των ασθενών με κνίδωση (urticaria) ($n = 11$) ή/και σε αγγειοοίδημα (angioedema) ($n = 6$).

Η διαφορά των τιμών των επιπέδων της ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών που εκδήλωσαν κνίδωση ($n = 11$) και αυτών που εμφάνισαν αγγειοοίδημα ($n = 6$) ήταν στατιστικά σημαντική (Wilcoxon rank-sum test, $P > 0,38$) (βλέπε Εικόνα 6 στο Παράρτημα).

B.6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι φαρμακευτικές αλλεργίες αποτελούν συνήθως μια διαγνωστική πρόκληση για τον κλινικό Ιατρό ειδικά όσον αφορά στην ανεύρεση του αιτιολογικού φαρμάκου και μπορεί να έχουν σημαντικές οικονομικές και θεραπευτικές επιπτώσεις τόσο για το σύστημα υγείας όσο και για τον ασθενή, αποτελούν δε συχνό λόγο προσέλευσης στο Τμήμα επειγόντων ενός Νοσοκομείου (Brown *et al.*, 2001). Στην περίπτωση των φαρμακευτικών αλλεργικών αντιδράσεων οι *in-vitro* δοκιμασίες μπορεί να είναι αρκετά χρήσιμες για την διερεύνηση των κυττάρων και των μεσολαβητών που απελευθερώνονται κατά την διάρκεια της οξείας φάσης της αλλεργικής αντίδρασης αλλά και αργότερα στην προσπάθεια αναγνώρισης του υπεύθυνου αιτιολογικού φαρμάκου (Mayorga *et al.*, 2016).

Η ισταμίνη αποτελεί τον κυριότερο μεσολαβητή που εκκρίνεται κατά την διάρκεια της οξείας αναφυλαξίας (Lin *et al.*, 2000b; Laroche *et al.*, 2014) αλλά και σε πιο ήπιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ότι η ευαισθησία της δοκιμασίας μέτρησης της είναι μεγαλύτερη από εκείνη της τρυπτάσης (Lin *et al.*, 2000b). Εξαιτίας του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της ισταμίνης (περίπου 20 λεπτά), το αίμα θα πρέπει να συλλεχθεί εντός 20 λεπτών από την έναρξη της αντίδρασης φροντίζοντας να ψυχθεί άμεσα και να μην αιμολυθεί (Lin *et al.*, 2000b; Tiligada Ekaterini, 2017). Συνήθως προτείνεται η συγκέντρωση της στο πλάσμα ή/και στο ολικό αίμα να συγκριθεί με τα βασικά επίπεδα του ασθενούς πριν ή μετά από την εμφάνιση του αλλεργικού επεισοδίου (Mayorga *et al.*, 2016). Η μέτρηση των επιπέδων της ισταμίνης στο πλάσμα έχει μια ευαισθησία από 61% έως 92%, καθώς όμως τα βασικά της επίπεδα εμφανίζουν μεγάλη διακύμανση τόσο μέσα στο κάθε άτομο όσο και ανάμεσα σε διαφορετικούς ανθρώπους, η ειδικότητα της δοκιμασίας κυμαίνεται από 51% έως 91% (Mayorga *et al.*, 2016).

Στην αξιολόγηση των μετρούμενων βασικών επιπέδων ισταμίνης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μια πληθώρα παραγόντων που σχετίζονται τόσο με το άτομο (π.χ ηλικία, φύλο, BMI, εμμηνορρυσιακή κατάσταση, καρδιακός ρυθμός κ.τ.λ.) όσο και με την τεχνική της αιμοληψίας όπως θέση παρακέντησης, περίδεση κτλ. (Lin *et al.*, 2000b; Tiligada and Ennis, 2020)). Για παράδειγμα τα μαστοκύτταρα διαθέτουν υποδοχείς τόσο για τα οιστρογόνα όσο και για την προγεστερόνη. Η σύνδεση των οιστρογόνων στα μαστοκύτταρα οδηγεί σε υπερέκφραση των υποδοχέων H₂ και H₃ με ταυτόχρονη σύνθεση και απελευθέρωση της ισταμίνης (Zierau, Zenclussen and Jensen, 2012) και πειραματικά δεδομένα σε ζώα υπονοούν την ύπαρξη διαφορετικών επιπέδων ισταμίνης ανάλογα με το φύλο και τα επίπεδα των οιστρογόνων (Munõz-Cruz *et al.*, 2015). Το κατά πόσο η ορμονική διαφορετικότητα του φύλου επηρεάζει τελικά τα ανθρώπινα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα είναι κάτι που χρήζει περαιτέρω μελέτης. Πάντως, στα αποτελέσματα των μετρήσεων μας δεν προκύπτει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά των τιμών ισταμίνης ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες. Παρομοίως, πολύ μικρή φάνηκε να είναι η συσχέτιση με το BMI των ασθενών της μελέτης μας σε αντιδιαστολή με μια πρόσφατη μελέτη σε παιδιά η οποία κατέδειξε σημαντική θετική συσχέτιση του

BMI με το βαθμό αντίδρασης στη δερματική δοκιμασία ισταμίνης δια νυγμού (Yang and Gu, 2019).

Σε μια μελέτη με 55 ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν διάφορα παθολογικά και ψυχολογικά προβλήματα βρέθηκε ότι το 76.4% εμφάνιζε φυσιολογικά επίπεδα επίπεδα ισταμίνης στο ολικό αίμα (25-65 ng/ml), το 14.6% είχε πολύ υψηλά επίπεδα (> 65ng/ml) και μόνο το 9% εμφάνιζε πολύ χαμηλά επίπεδα (Jackson *et al.*, 1998). Εξάλλου μία από τις ιδιότητες της ισταμίνης είναι η δράση της ως νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο και αυξημένα επίπεδα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και ορισμένες μορφές κεφαλαλγίας (Tiligada and Ennis, 2020). Στην παρούσα μελέτη συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα αναφέρθηκαν από το 25% των ασθενών, όπως κεφαλαλγίες, ημικρανία και επιληψία. Ειδικά στον ασθενή με το ιστορικό επιληψίας καταγράφηκε και η υψηλότερη τιμή Ισταμίνης στο πλάσμα 40,72 ng/ml.

Κανένας από τους 16 ασθενείς δεν προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων με εικόνα γενικευμένης αναφυλαξίας, με χαμηλή αρτηριακή πίεση και καταπληξία που να χρειαστεί καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση. Η κύρια εκδήλωση ήταν από το δέρμα με εμφάνιση κνίδωσης ή/και αγγειοοίδηματος. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο μέσος χρόνος αναμονής στο Τμήμα Επειγόντων περιστατικών μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να διαρκέσει αρκετές ώρες και σε συνδυασμό με τον μικρό χρόνο ημίσειας ζωής της ισταμίνης θα υποθέταμε ότι οι μετρούμενες τιμές ισταμίνης στο δείγμα μας είναι πιο κοντά στα βασικά επίπεδα του πλάσματος. Όμως, η σύγκριση με τις βασικές τιμές ισταμίνης στον ορό εθελοντών στους οποίους χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος μέτρησης $8.5 \pm [2.0]$ ng/mL) επιβεβαιώνει τα σχετικά υψηλά επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών του δείγματός μας $21.20 \pm [9.89]$ ng/mL) (Makris *et al.*, 2014). Εξάλλου, ανατρέχοντας στην διεθνή βιβλιογραφία θα διαπιστώσουμε ότι οι τιμές της ισταμίνης στο πλάσμα υγιών εθελοντών, αφού λάβουμε υπόψιν και τις διαφορές ανάλογα με τη μέθοδο μέτρησης, κυμαίνονται από 0-12 ng/ml, ενώ στις πιο πρόσφατες μελέτες τα επίπεδα είναι ακόμη μικρότερα από 0.2 έως 1.4 ng/ml (Beaven *et al.*, 1982). Στους ασθενείς του δείγματός μας δεν μετρήθηκαν οι βασικές τιμές Ισταμίνης σε χρόνο ελεύθερο συμπτωμάτων και δεν μπορούμε να εικάσουμε ότι αυτές οι τιμές είναι συγκρίσιμες με εκείνες των ατόμων χωρίς ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης στο παρελθόν (Kimura *et al.*, 1999).

Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση αποτελεί το γεγονός ότι η μέση τιμή της ισταμίνης στο πλάσμα φαίνεται να αυξάνεται σταδιακά μέσα στο πρώτο 24ώρο από την τελευταία λήψη του ύποπτου φαρμάκου. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί σε μια συνεχιζόμενη απελευθέρωση της ισταμίνης από τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα λόγω της παρουσίας του αιτιολογικού φαρμάκου εξαρτώμενη πιθανώς από τον χρόνο ημίσειας ζωής του τελευταίου. Σε παρόμοιο συμπέρασμα καταλήγουν και οι Lin *et al.* (2000), οι οποίοι μέτρησαν τα επίπεδα ισταμίνης σε 97 ασθενείς που προσήλθαν στο Τμήμα επειγόντων με αλλεργικά συμπτώματα διάρκειας τουλάχιστον πάνω από 1 ώρα (σε σχέση με την χρονική στιγμή της αιμοληψίας) και βρήκαν ότι περίπου το 50% των ασθενών είχαν αυξημένα επίπεδα. Στην προηγούμενη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς με συμπτώματα ανεξάρτητα από το υποτιθέμενο αλλεργιογόνο, σε αντίθεση με την παρούσα εργασία που αναφέρεται σε αλλεργικές αντιδράσεις με ισχυρή υποψία φαρμακευτικού αντιγόνου. Αντιθέτως, μια πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με αλλεργική αντίδραση στην χορήγηση αναισθητικών φαρμάκων δεν κατέδειξε διαφορές στις τιμές ισταμίνης ανάμεσα στο χρόνο 0 και 2 ώρες μετά το επεισόδιο, δεν παρατηρήθηκε δηλαδή κατά μέσο όρο περαιτέρω αύξηση των ήδη υψηλών επιπέδων (Berroa *et al.*, 2013).

Σε συμφωνία με την διεθνή βιβλιογραφία, η ανάλυση των αποτελεσμάτων της εργασίας μας καταδεικνύει, επίσης, μια τάση για διαφορετικές τιμές συγκέντρωσης της ισταμίνης στο πλάσμα ανάλογα με το είδος και την βαρύτητα των συμπτωμάτων. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με κνίδωση εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα ισταμίνης σε σχέση με αυτά των ασθενών με την κλινική εικόνα του αγγειοοιδήματος παρά το ότι η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική λόγω του περιορισμένου αριθμού των περιστατικών. Για παράδειγμα, στην εργασία των Laroche *et al.* (2014), ασθενείς που εμφάνισαν οξεία γενικευμένη αναφυλακτική αντίδραση στη χορήγηση των αναισθητικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης είχαν πολύ υψηλά επίπεδα ισταμίνης (μέση τιμή 190.3 nmol/l) συγκρινόμενα με την ομάδα ελέγχου (μέση τιμή 4.2 nmol/l). Επίσης, οι Stone *et al.* (2009) σε ανάλογη καταγραφή περιστατικών σε Τμήματα επειγόντων (πολυκεντρική μελέτη) διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση των επιπέδων Ισταμίνης με την παρουσία αρτηριακής υπότασης (συστολική αρτηριακή πίεση <90mmHg) αλλά όχι με την

παρουσία δύσπνοιας ή υποξαιμίας. Είναι πιθανό για τα αναπνευστικά συμπτώματα ή τις εκτεταμένες κνιδωτικές βλάβες στο δέρμα σπουδαιότερο ρόλο να παίζει η μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων, όπως τα βασεόφιλα, από το αίμα στην περιφέρεια και η τοπική παραγωγή κυτταροκινών και ισταμίνης ενώ στο αναφυλακτικό shock λαμβάνει χώρα ενδαγγειακή απελευθέρωση της ισταμίνης και/ή άλλων παραγόντων, όπως ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), που φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της κλινικής εικόνας (Vadas *et al.*, 2013).

Η μέτρηση των επιπέδων ισταμίνης στο χώρο των επειγόντων περιστατικών θα μπορούσε να βοηθήσει στην εκτίμηση της βαρύτητας του περιστατικού και του μελλοντικού κινδύνου επιδείνωσης της κλινικής εικόνας συμβάλλοντας στην ορθολογικότερη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς. Απαιτούνται για αυτό περαιτέρω μελέτες σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών προκειμένου να καθοριστούν τα ακριβή όρια των τιμών της ισταμίνης πάνω από τα οποία η προβλεπτική ικανότητα της δοκιμασίας θα είναι σημαντική με αυξημένα επίπεδα ευαισθησίας και ειδικότητας. Στην προηγούμενη περίπτωση των Laroche *et al.* (2014), υπολογίσθηκε μια θετική προγνωστική αξία κατ' ελάχιστον 99.4% που σημαίνει πρακτικά ότι όλοι οι περιπτώσεις ασθενών με σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά την διάρκεια της χειρουργικής αναισθησίας και ταυτόχρονα αυξημένα επίπεδα ισταμίνης πάνω από τα ανώτερα καθοριζόμενα όρια θα πρέπει να θεωρούνται ότι εμφανίζουν κάποιας μορφής αλλεργική αντίδραση. Αν και θα πρέπει να επισημανθεί εδώ ότι είναι πιθανό κάποιες από τις παραπάνω αντιδράσεις να οφείλονται σε απελευθέρωση ισταμίνης λόγω απευθείας τοξικότητας του φαρμάκου έναντι των μαστοκυττάρων και βασεόφιλων κυττάρων (Renz *et al.*, 1998). Τα τελευταία σε αντίθεση με τα μαστοκύτταρα δεν βρίσκονται εγκατεστημένα μόνιμα στους περιφερικούς ιστούς αλλά κυκλοφορούν στο αίμα και μεταναστεύουν για παράδειγμα στο δέρμα όταν ελκύονται από την τοπική παραγωγή κυτταροκινών.

Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aceves-Avila, F. J. and Benites-Godínez, V. (2008) 'Drug allergies may be more frequent in systemic lupus erythematosus than in rheumatoid arthritis', *Journal of Clinical Rheumatology*, 14(5), pp. 261–263. doi: 10.1097/RHU.0b013e31817a241a.
- Adachi, T. *et al.* (2014) 'Comparison of basophil activation test and lymphocyte transformation test as diagnostic assays for drug hypersensitivity', *Clinical and Translational Allergy*. Springer Nature, 4(S3). doi: 10.1186/2045-7022-4-s3-p30.
- Adkinson, N. F. (1984) 'Risk factors for drug allergy', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 74(4 PART 2), pp. 567–572. doi: 10.1016/0091-6749(84)90108-8.
- Al-Ahmad, M. *et al.* (2021) 'Drug Allergy Profile From a National Drug Allergy Registry', *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A., 11, p. 2036. doi: 10.3389/FPHAR.2020.555666/BIBTEX.
- Alkanfari, I. *et al.* (2018) 'Naturally Occurring Missense MRGPRX2 Variants Display Loss of Function Phenotype for Mast Cell Degranulation in Response to Substance P, Hemokinin-1, Human β -Defensin-3, and Icatibant.', *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 201(2), pp. 343–349. doi: 10.4049/jimmunol.1701793.
- Allain, H. *et al.* (1983) '[Undesirable dermatologic results of drugs. Result of a drug monitoring survey].', *Annales de medecine interne*, 134(6), pp. 530–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6228178> (Accessed: 5 September 2019).
- Anci, E. *et al.* (2020) 'Viral Infections and Cutaneous Drug-Related Eruptions', *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media SA, 11. doi: 10.3389/FPHAR.2020.586407.
- Aptula, A. O., Roberts, D. W. and Pease, C. K. (2007) 'Haptens, prohaptens and prehaptens, or electrophiles and proelectrophiles', *Contact Dermatitis*. doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.00944.x.
- Arikoglu, T. *et al.* (2015) 'Diagnostic evaluation and risk factors for drug allergies in children: from clinical history to skin and challenge tests', *International Journal of Clinical Pharmacy*. Kluwer Academic Publishers, 37(4), pp. 583–591. doi: 10.1007/s11096-015-0100-9.
- Aster, R. H. (2005) 'Drug-induced immune cytopenias', in *Toxicology*. doi: 10.1016/j.tox.2004.12.031.
- ASTER, R. H. *et al.* (2009) 'Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management', *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(6), pp. 911–918. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03360.x.
- Auquier-Dunant, A. *et al.* (2002) 'Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: Results of an international prospective study', *Archives of Dermatology*.
- Basketter, D. A., Kimber, I. and Kolle, S. N. E. (2017) 'Contact Hypersensitivity', in *Comprehensive Toxicology: Third Edition*. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.64184-3.
- Beaven, M. A. *et al.* (1982) 'The demonstration of histamine release in clinical conditions: A review of past and present assay procedures', *Klinische Wochenschrift*, 60(17), pp. 873–881. doi: 10.1007/BF01716943.
- Bellón, T. and Blanca, M. (2011) 'The innate immune system in delayed cutaneous allergic reactions to medications', *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 11(4), pp. 292–298. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283489c2c.

- Bernstein, I. L. *et al.* (2008) 'Allergy diagnostic testing: An updated practice parameter', *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60305-5.
- Berroa, F. *et al.* (2013) 'The usefulness of plasma histamine and different tryptase cut-off points in the diagnosis of peranaesthetic hypersensitivity reactions Experimental Allergy', *Clinical & Experimental Allergy*, 44, pp. 270–277. doi: 10.1111/cea.12237.
- Berroa, F. *et al.* (2014) 'The usefulness of plasma histamine and different tryptase cut-off points in the diagnosis of peranaesthetic hypersensitivity reactions', *Clinical and Experimental Allergy*. doi: 10.1111/cea.12237.
- Bigby, M. *et al.* (1986) 'Drug-Induced Cutaneous Reactions: A Report From the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15 438 Consecutive Inpatients, 1975 to 1982', *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. doi: 10.1001/jama.1986.03380240052027.
- Bircher, A. J. and Scherer Hofmeier, K. (2012) 'Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions.', *The Journal of allergy and clinical immunology*, 129(1), pp. 263–4; author reply 265–6. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.042.
- Birnbaum, J. E. and Vervloet, D. (1991) 'Allergy to muscle relaxants', *Clinical Reviews in Allergy*. Humana Press, 9(3–4), pp. 281–293. doi: 10.1007/BF02802308.
- Blanca-Lopez, N. *et al.* (2018) 'NSAIDs hypersensitivity: Questions not resolved', *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 18(4), pp. 291–301. doi: 10.1097/ACI.0000000000000454.
- Blanca, M. *et al.* (2001) 'Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy.', *Allergy*, 56(9), pp. 862–70. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.00995.x.
- Blumenthal, Kimberly G. *et al.* (2015) 'Peripheral blood eosinophilia and hypersensitivity reactions among patients receiving outpatient parenteral antibiotics', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc., 136(5), pp. 1288-1294.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.005.
- Blumenthal, Kimberly G *et al.* (2015) 'Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A cross-sectional analysis of patients in an integrated allergy repository of a large healthcare system HHS Public Access', *J Allergy Clin Immunol Pract*, 3(2), pp. 277–280. doi: 10.1016/j.jaip.2014.10.002.
- Blumenthal, Kimberly G. *et al.* (2019) 'Antibiotic allergy', *The Lancet*. Elsevier, 393(10167), pp. 183–198. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32218-9.
- Blumenthal, Kimberly G *et al.* (2019) 'Antibiotic allergy HHS Public Access', *Lancet*, 393, pp. 183–198. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32218-9.
- Borchers, A. T. *et al.* (2008) 'Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis', *Autoimmunity Reviews*, 7(8), pp. 598–605. doi: 10.1016/j.autrev.2008.06.004.
- Bougie, D. W., Wilker, P. R. and Aster, R. H. (2006) 'Patients with quinine-induced immune thrombocytopenia have both "drug-dependent" and "drug-specific" antibodies', *Blood*. doi: 10.1182/blood-2006-01-009803.
- Bousquet, P. J. *et al.* (2009) 'Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GA 2 LEN platform. The Galenda project', *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01944.x.

- Bouvy, J. C., De Bruin, M. L. and Koopmanschap, M. A. (2015) 'Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies', *Drug Safety*. Springer International Publishing, pp. 437–453. doi: 10.1007/s40264-015-0281-0.
- Brackett, C. C. (2007) 'Sulfonamide allergy and cross-reactivity', *Current Allergy and Asthma Reports*, pp. 41–48. doi: 10.1007/s11882-007-0029-8.
- Brockow, K. (2012) 'Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media', *Chemical Immunology and Allergy*, 97, pp. 180–190. doi: 10.1159/000335631.
- Brockow, K. *et al.* (2013) 'Skin test concentrations for systemically administered drugs - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper', *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. doi: 10.1111/all.12142.
- Brockow, K. *et al.* (2015) 'Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions', *Allergologie*, 39(3), pp. 125–136. doi: 10.1007/s40629-015-0052-6.
- Brockow, K. *et al.* (2018) 'Correction to: Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions', *Allergo Journal International*. doi: 10.1007/s40629-017-0041-z.
- Brockow, K. *et al.* (2019) 'EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity', *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Blackwell Publishing Ltd, 74(1), pp. 14–27. doi: 10.1111/all.13562.
- Brockow, K. and Ring, J. (2010) 'Classification and pathophysiology of radiocontrast media hypersensitivity', *Chemical Immunology and Allergy*, pp. 157–169. doi: 10.1159/000315949.
- Brown, A. F. T., McKinnon, D. and Chu, K. (2001) 'Emergency Department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. doi: 10.1067/mai.2001.119028.
- Brusch, A. M. *et al.* (2013) 'Exploring the link between pholcodine exposure and neuromuscular blocking agent anaphylaxis Correspondence'. doi: 10.1111/bcp.12290.
- Calzada, D. *et al.* (2018) 'Immunological mechanisms in allergic diseases and allergen tolerance: The role of Treg cells', *Journal of Immunology Research*. Hindawi Limited, 2018. doi: 10.1155/2018/6012053.
- Campos, L. *et al.* (2019) 'BAT in the Diagnosis of Drug Allergy: a Novel Tool in Clinical Daily Practice?', *Current allergy and asthma reports*, 19(4), p. 20. doi: 10.1007/s11882-019-0852-8.
- Caslin, H. L. *et al.* (2018) 'Controlling mast cell activation and homeostasis: Work influenced by Bill Paul that continues today', *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fimmu.2018.00868.
- Castells, M. C. and Boston, P. (2017) 'Drug Allergy: Phenotypes, Endotypes, and Biomarkers', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. Elsevier, 5(3), pp. 626–627. doi: 10.1016/J.JAIP.2017.03.026.
- Çelik, G. E., Pichler, W. J. and Adkinson, N. F. (2014) '79 - Drug Allergy', in Adkinson, N. F. *et al.* (eds) *Middleton's Allergy (Eighth Edition)*. Eighth Edi. London: Content Repository Only!, pp. 1274–1295. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-08593-9.00080-2>.
- Chang, A. Y. (2018) 'Fixed Drug Eruption', in *Inpatient Dermatology*. Cham: Springer International Publishing, pp. 41–43. doi: 10.1007/978-3-319-18449-4_8.

- Chang, C. J. *et al.* (2020) 'Pharmacogenetic Testing for Prevention of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions', *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A., 11, p. 969. doi: 10.3389/FPHAR.2020.00969/BIBTEX.
- Chiriac, A. M. and Demoly, P. (2013) 'Drug provocation tests: Up-date and novel approaches', *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 9(1). doi: 10.1186/1710-1492-9-12.
- Chung, C. H. *et al.* (2008) 'Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3- galactose', *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 358(11), pp. 1109–1117. doi: 10.1056/NEJMoa074943.
- Cianferoni, A. *et al.* (2001) 'Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: An 11-year retrospective review (1985-1996)', *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. American College of Allergy, Asthma and Immunology, 87(1), pp. 27–32. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62318-6.
- Classen, D. C. *et al.* (1991) 'Computerized Surveillance of Adverse Drug Events in Hospital Patients', *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. doi: 10.1001/jama.1991.03470200059035.
- Clavenna, A. and Bonati, M. (2009) 'Adverse drug reactions in childhood: A review of prospective studies and safety alerts', *Archives of Disease in Childhood*, pp. 724–728. doi: 10.1136/adc.2008.154377.
- Clemens, baron von Pirquet | Austrian physician | *Britannica.com* (no date). Available at: <https://www.britannica.com/biography/Clemens-Freiherr-von-Pirquet> (Accessed: 3 September 2019).
- Coleman, J. J. and Pontefract, S. K. (2016) 'Adverse drug reactions', *Clinical Medicine*. Royal College of Physicians, 16(5), p. 481. doi: 10.7861/CLINMEDICINE.16-5-481.
- Corren, J. *et al.* (no date) 'Allergen skin tests and free IgE levels during reduction and cessation of omalizumab therapy'. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.026.
- Cousin, S. and Italiano, A. (2016) 'Molecular pathways: Immune checkpoint antibodies and their toxicities', *Clinical Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc., 22(18), pp. 4550–4555. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2569.
- Criado, P. R. *et al.* (2012) 'Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts', *Anais Brasileiros de Dermatologia*. FapUNIFESP (SciELO), 87(3), pp. 435–449. doi: 10.1590/s0365-05962012000300013.
- Curtis, B. R. (2014) 'Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms.', *Immunohematology*, 30(2), pp. 55–65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25247620> (Accessed: 8 September 2019).
- Davies, D. M. (David M. (1991) *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford University Press.
- Davis, M. M. and Bjorkman, P. J. (1988) 'T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition', *Nature*, pp. 395–402. doi: 10.1038/334395a0.
- Defrance, C., Bousquet, P.-J. and Demoly, P. (2011) 'Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs.', *Allergy*, 66(11), pp. 1410–4. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02671.x.
- Demoly Dr., P. *et al.* (2007) 'Epidemiology and causes of drug hypersensitivity', in *Drug Hypersensitivity*. doi: 10.1159/000104184.

- Demoly, P. *et al.* (1999) 'Drug hypersensitivity: Questionnaire', *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. doi: 10.1034/j.1398-9995.1999.00247.x.
- Demoly, P. *et al.* (2014) 'International Consensus on drug allergy', *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Blackwell Publishing Ltd, 69(4), pp. 420–437. doi: 10.1111/all.12350.
- Demoly, Pascal *et al.* (2014) *ΔΙΕΘΝΗΣ ΟΜΟΦΩΝΙΑ (ICON) ΓΙΑ ΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ*. Available at: http://www.eaaci.org/ICONS/DrugAllergy/ICON_Drug_Allergy_Greek_web.pdf (Accessed: 2 October 2019).
- Demoly, P. and Bousquet, J. (2001) *Epidemiology of drug allergy, Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Demoly, P. and Castells, M. (2018) 'Important questions in drug allergy and hypersensitivity: Consensus papers from the 2018 AAAAI/WAO international drug allergy symposium', in *World Allergy Organization Journal*. BioMed Central Ltd. doi: 10.1186/s40413-018-0224-1.
- Dispenza, M. C. (2019) 'Classification of hypersensitivity reactions', *Allergy and Asthma Proceedings*. OceanSide Publications Inc., 40(6), pp. 470–473. doi: 10.2500/AAP.2019.40.4274.
- Doña, I. *et al.* (2014) 'Trends in hypersensitivity drug reactions: More drugs, more response patterns, more heterogeneity', *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*.
- Doña, I *et al.* (2014) *Trends in Hypersensitivity Drug Reactions: More drugs, More Response Patterns, More Heterogeneity, J Investig Allergol Clin Immunol*.
- Doña, I. *et al.* (2020) 'Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs', *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Blackwell Publishing Ltd, 75(3), pp. 561–575. doi: 10.1111/ALL.14032/FORMAT/PDF.
- Doshi, B. and Manjunathswamy, B. (2017) 'Maculopapular drug eruption versus maculopapular viral exanthem', *Indian Journal of Drugs in Dermatology*. doi: 10.4103/ijdd.ijdd_19_17.
- Duong, T. A. *et al.* (2017) 'Severe cutaneous adverse reactions to drugs', *The Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30378-6.
- Eaddy Norton, A. and Broyles, A. D. (2019) 'Drug allergy in children and adults: Is it the double X chromosome?', *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. American College of Allergy, Asthma and Immunology, pp. 148–155. doi: 10.1016/j.anai.2018.11.014.
- Ebert, L. M., Schaerli, P. and Moser, B. (2005) 'Chemokine-mediated control of T cell traffic in lymphoid and peripheral tissues', in *Molecular Immunology*. doi: 10.1016/j.molimm.2004.06.040.
- Ebo, D. G. *et al.* (2011) 'The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives.', *Allergy*, 66(10), pp. 1275–86. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02661.x.
- Ekaterini Tiligada, C., Tiligada, E. and Ennis, M. (2020) 'Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century', *British Journal of Pharmacology*. John Wiley & Sons, Ltd, 177(3), pp. 469–489. doi: 10.1111/BPH.14524.
- Esposito, S. *et al.* (2016) 'Allergy to antibiotics in children: an overestimated problem', *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier B.V., pp. 361–366. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.001.

- Feldmeyer, L., Heidemeyer, K. and Yawalkar, N. (2016) 'Acute generalized exanthematous pustulosis: Pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy', *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. doi: 10.3390/ijms17081214.
- Fiszenson-Albala, F. *et al.* (2003a) 'A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting', *British Journal of Dermatology*, pp. 1018–1022. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05584.x.
- Fiszenson-Albala, F. *et al.* (2003b) 'A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting', *British Journal of Dermatology*. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05584.x.
- Fontaine, C. *et al.* (2007) 'Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy.', *Allergy*, 62(1), pp. 47–52. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01268.x.
- Fox, S. J. and Park, M. A. (2014) 'Penicillin skin testing is a safe and effective tool for evaluating penicillin allergy in the pediatric population', *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. doi: 10.1016/j.jaip.2014.04.013.
- Fox, S. and Park, M. A. (2011) 'Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy.', *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 106(1), pp. 1–7. doi: 10.1016/j.anai.2010.05.010.
- Fujisawa, D. *et al.* (2014) 'Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc., 134(3). doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.004.
- Garcia, J. J. *et al.* (1997) 'Determination of IgE antibodies to the benzylpenicilloyl determinant: A comparison of the sensitivity and specificity of three radio allergo sorbent test methods', *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. doi: 10.1002/(SICI)1098-2825(1997)11:5<251::AID-JCLA3>3.0.CO;2-A.
- Gaudenzio, N. *et al.* (2016) 'Different activation signals induce distinct mast cell degranulation strategies', *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation, 126(10), pp. 3981–3998. doi: 10.1172/JCI85538.
- Glossary of Terms | FDA* (no date). Available at: <https://www.fda.gov/patients/clinical-trials-what-patients-need-know/glossary-terms> (Accessed: 9 December 2020).
- Gómez, E. *et al.* (2012) 'Immunologic evaluation of drug allergy', *Allergy, Asthma and Immunology Research*. doi: 10.4168/aa.2012.4.5.251.
- Gorbachev, A. V and Fairchild, R. L. (2001) 'Induction and regulation of T-cell priming for contact hypersensitivity.', *Critical reviews in immunology*, 21(5), pp. 451–72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942559> (Accessed: 8 September 2019).
- Grabenhenrich, L. B. *et al.* (2016) 'Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.015.
- Guastalla, J. P. and Diéras, V. (2003) 'The taxanes: Toxicity and quality of life considerations in advanced ovarian cancer', *British Journal of Cancer*. doi: 10.1038/sj.bjc.6601496.
- Gueant, J.-L. *et al.* (2006) 'IgE-Mediated Hypersensitivity to Cephalosporins', *Current Pharmaceutical Design*. doi: 10.2174/138161206778194060.

- Günther, S. *et al.* (2007) 'SuperHapten: A comprehensive database for small immunogenic compounds', *Nucleic Acids Research*, 35(SUPPL. 1). doi: 10.1093/nar/gkl849.
- Guvenir, H. *et al.* (2019) 'Clinical Phenotypes of Severe Cutaneous Drug Hypersensitivity Reactions', *Current Pharmaceutical Design*. Bentham Science Publishers Ltd., 25(36), pp. 3840–3854. doi: 10.2174/1381612825666191107162921.
- van der Haar Àvila, I. *et al.* (2019) 'Evaluating antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by flow cytometry', in *Methods in Molecular Biology*. Humana Press Inc., pp. 181–194. doi: 10.1007/978-1-4939-8979-9_13.
- Harboe, T. *et al.* (2007) 'Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents', *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 62(12), pp. 1445–1450. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01554.x.
- Hazell, L. and Shakir, S. A. W. (2006) 'Under-Reporting of Adverse Drug Reactions', *Drug Safety*, 29(5), pp. 385–396. doi: 10.2165/00002018-200629050-00003.
- Hernandez-Salazar, A. *et al.* (2006) 'Epidemiology of Adverse Cutaneous Drug Reactions. A Prospective Study in Hospitalized Patients', *Archives of Medical Research*. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.03.010.
- Hierro Santurino, B. *et al.* (2016) 'A Predictive Model for the Diagnosis of Allergic Drug Reactions According to the Medical History', *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, 4(2), pp. 292–300.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2015.11.003.
- Huber, B. (2006) '100 years of allergy: Clemens von Pirquet - His idea of allergy and its immanent concept of disease', *Wiener Klinische Wochenschrift*. Springer Wien, pp. 573–579. doi: 10.1007/s00508-006-0701-3.
- Hunziker, T. *et al.* (1997) 'Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): Adverse skin reactions, a 20-year survey', *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb01017.x.
- Iasella, C. J., Johnson, H. J. and Dunn, M. A. (2017) 'Adverse Drug Reactions: Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic)', *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders, pp. 73–87. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.005.
- ICH (1996) *INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R1)*.
- ICH Topic E 2 A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting Step 5 NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING (1995). Available at: <http://www.emea.eu.int> (Accessed: 7 September 2019).
- Jackson, J. A. *et al.* (1998) 'Histamine Levels in Health and Disease', *Journal of Orthomolecular Medicine*, 13(4), pp. 236–240.
- Jerschow, E. *et al.* (2014) 'Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: Temporal patterns and demographic associations', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc., 134(6), pp. 1318–1328.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.018.
- Jirapongsananuruk, O. *et al.* (2007) 'Features of patients with anaphylaxis admitted to a university hospital', *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60689-8.

- Johansson, S. G. O. *et al.* (2001) '2001 Nomenclature Position Paper (EAACI).pdf', pp. 813–824. doi: 10.1111/j.1398-9995.2001.00002.x-i1.
- Johansson, S. G. O. *et al.* (2004) 'Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003', 113(5), pp. 832–836. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.
- Johansson, S. G. O. *et al.* (2010) 'National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: A multicentre study', *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 65(4), pp. 498–502. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02193.x.
- Ju, C. *et al.* (2003) 'Tolerogenic Role of Kupffer Cells in Allergic Reactions', *Chemical Research in Toxicology*. doi: 10.1021/tx0341761.
- Kam, T. and Alexander, M. (2014) 'Drug-induced immune thrombocytopenia', *Journal of Pharmacy Practice*. SAGE Publications Inc., pp. 430–439. doi: 10.1177/0897190014546099.
- Kamakshi V Rao (2014) *SECTION Organ-Specific Function Tests and Drug-Induced Diseases DRUG-INDUCED APLASTIC ANEMIA*.
- Karlin, E. and Phillips, E. (2014) 'Genotyping for Severe Drug Hypersensitivity', *Current Allergy and Asthma Reports*, 14(3), p. 418. doi: 10.1007/s11882-013-0418-0.
- Kashem, S. W., Haniffa, M. and Kaplan, D. H. (2017) 'Antigen-Presenting Cells in the Skin', *Annual Review of Immunology*. Annual Reviews, 35(1), pp. 469–499. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052215.
- Keyzer, Jules J. *et al.* (1984) 'Improved Diagnosis of Mastocytosis by Measurement of Urinary Histamine Metabolites', *New England Journal of Medicine*. doi: 10.1056/NEJM198312293092603.
- Keyzer, J. J. *et al.* (1984) 'Influence of decontamination of the digestive tract on the urinary excretion of histamine and some of its metabolites', *Agents and Actions*. Birkhäuser-Verlag, 15(3–4), pp. 238–241. doi: 10.1007/BF01972355.
- Kidon, M. *et al.* (2018) 'EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents', *Pediatric Allergy and Immunology*, 29(5), pp. 469–480. doi: 10.1111/pai.12915.
- Kim, S. H. *et al.* (2010) 'Genetic and ethnic risk factors associated with drug hypersensitivity', *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, pp. 280–290. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833b1eb3.
- Kimura, K. *et al.* (1999) 'The basal plasma histamine level and eosinophil count in allergic and non-allergic patients.', *Fukuoka igaku zasshi = Hukuoka acta medica*. Japan, 90(12), pp. 457–463.
- Kimura, M. (2015) 'Late-onset rash in patients with group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis treated with amoxicillin', *Pediatric Reports*, 7(5951), p. 76=78. doi: 10.4081/pr.2015.5951.
- Koelblinger, P. *et al.* (2013) 'Skin manifestations of outpatient adverse drug events in the United States: A national analysis', *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 17(4), pp. 269–275. doi: 10.2310/7750.2013.12096.
- Kounis, N. G. *et al.* (2019) 'Kounis Syndrome—not a Single-organ Arterial Disorder but a Multisystem and Multidisciplinary Disease', *Balkan Medical Journal*. Galenos Yayinevi, 36(4), pp. 212–221. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.5.62.
- Kupper Nooshin K Brinster, T. S. *et al.* (2017) 'Resident in Normal Skin T Cells Are + The Vast Majority of CLA The Vast Majority of CLA % T Cells Are Resident in

- Normal Skin 1', *J Immunol References*. doi: 10.4049/jimmunol.176.7.4431.
- Kuruvilla, M. and Khan, D. A. (2015) 'Anaphylaxis to drugs', *Immunology and Allergy Clinics of North America*. W.B. Saunders, pp. 303–319. doi: 10.1016/j.iac.2015.01.008.
- Lansu, K. *et al.* (2017) 'In silico design of novel probes for the atypical opioid receptor MRGPRX2', *Nature Chemical Biology*. Nature Publishing Group, 13(5), pp. 529–536. doi: 10.1038/nchembio.2334.
- Laroche, D., Gomis, P., Gallimidi, E., Malinovsky, J.-M., *et al.* (2014) 'Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anesthesia.', *Anesthesiology*, 121(2), pp. 272–9. doi: 10.1097/ALN.0000000000000276.
- Laroche, D., Gomis, P., Gallimidi, E., Malinovsky, J. M., *et al.* (2014) 'Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anesthesia', *Anesthesiology*. Anesthesiology, 121(2), pp. 272–279. doi: 10.1097/ALN.0000000000000276.
- de las Vecillas Sánchez, L. *et al.* (2017) 'Drug hypersensitivity and desensitizations: Mechanisms and new approaches', *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. doi: 10.3390/ijms18061316.
- Le, J. *et al.* (2006) 'Adverse drug reactions among children over a 10-year period', *Pediatrics*, 118(2), pp. 555–562. doi: 10.1542/peds.2005-2429.
- Lerch, M. *et al.* (2018) 'Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis', *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc., pp. 147–176. doi: 10.1007/s12016-017-8654-z.
- Lieberman, P. *et al.* (2005) 'The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc. doi: 10.1016/j.jaci.2005.01.010.
- Limmer, A. *et al.* (2000) 'Efficient presentation of exogenous antigen by liver endothelial cells to CD8+ T cells results in antigen-specific T-cell tolerance', *Nature Medicine*. doi: 10.1038/82161.
- Lin, R. Y. *et al.* (2000a) 'Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 106(1 I), pp. 65–71. doi: 10.1067/mai.2000.107600.
- Lin, R. Y. *et al.* (2000b) 'Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Elsevier, 106(1), pp. 65–71. doi: 10.1067/MAI.2000.107600.
- Luzzatto, L. and Seneca, E. (2014) 'G6PD deficiency: A classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications', *British Journal of Haematology*, pp. 469–480. doi: 10.1111/bjh.12665.
- Macy, E. (2014) 'Penicillin and Beta-Lactam Allergy: Epidemiology and Diagnosis', *Current Allergy and Asthma Reports*. doi: 10.1007/s11882-014-0476-y.
- Macy, E., Contreras, R. and San Diego, M. (2014) 'Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133, pp. 790–796. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.021.
- Makris, M. *et al.* (2014) 'High Baseline Blood Histamine Levels and Lack of Cross-reactivity in a Patient With Ranitidine-Induced Anaphylaxis', *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 24(5), pp. 361–362.

- Mayorga, C. *et al.* (2016) 'In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper.', *Allergy*, 71(8), pp. 1103–34. doi: 10.1111/all.12886.
- Mayorga, C. *et al.* (2019) 'Controversies in drug allergy: In vitro testing', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.022.
- McNeil, B. D. *et al.* (2015) 'Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions', *Nature*. Nature Publishing Group, 519(7542), pp. 237–241. doi: 10.1038/nature14022.
- Mertes, P. M. *et al.* (2003) 'Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000.', *Anesthesiology*, 99(3), pp. 536–45. doi: 10.1097/00000542-200309000-00007.
- Mertes, P. M. *et al.* (2016) 'Epidemiology of perioperative anaphylaxis', *Presse Medicale*. Elsevier Masson SAS, pp. 758–767. doi: 10.1016/j.lpm.2016.02.024.
- Messaad, D. *et al.* (2004) 'Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction', *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians, 140(12). doi: 10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00009.
- Minhas, J. S. *et al.* (2016) 'Immune-mediated reactions to vancomycin A systematic case review and analysis', *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. American College of Allergy, Asthma and Immunology, 116(6), pp. 544–553. doi: 10.1016/j.anai.2016.03.030.
- Mita, H., Yasueda, H. and Akiyama, K. (2000) 'Affinity of IgE antibody to antigen influences allergen-induced histamine release', *Clinical & Experimental Allergy*. Wiley-Blackwell, 30(11), pp. 1583–1589. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00921.x.
- Mockenhaupt, M. *et al.* (2008) 'Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study', *Journal of Investigative Dermatology*. doi: 10.1038/sj.jid.5701033.
- Mohammad, S. *et al.* (2018) 'Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients.', *Arthritis care & research*, 70(3), pp. 481–485. doi: 10.1002/acr.23296.
- Moore, D. C. (2016) 'Drug-Induced Neutropenia: A Focus on Rituximab-Induced Late-Onset Neutropenia.', *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 41(12), pp. 765–768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27990078> (Accessed: 8 September 2019).
- Mora, J. R. and von Andrian, U. H. (2006) 'T-cell homing specificity and plasticity: new concepts and future challenges.', *Trends in immunology*, 27(5), pp. 235–43. doi: 10.1016/j.it.2006.03.007.
- Mori, F. *et al.* (2019) 'Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children', *Acta Biomedica*. Mattioli 1885, pp. 66–79. doi: 10.23750/abm.v90i3-S.8167.
- Moriguchi, T. and Takai, J. (2020) 'Histamine and histidine decarboxylase: Immunomodulatory functions and regulatory mechanisms', *Genes to Cells*. John Wiley & Sons, Ltd, 25(7), pp. 443–449. doi: 10.1111/GTC.12774.
- Mostmans, Y. *et al.* (2016) 'Anaphylaxis in an urban Belgian emergency department: epidemiology and aetiology', *Acta Clinica Belgica: International Journal of Clinical and Laboratory Medicine*. doi: 10.1179/2295333715Y.0000000060.

- Mudigubba, M. K., Rajashekarachari, Y. and Dahiya, S. (2018) 'Evaluation of Predisposing Factors Associated with Suspected Adverse Drug Reactions of Hospitalized Patients', *Journal of Young Pharmacists*, 10(2), pp. 202–207. doi: 10.5530/jyp.2018.10.45.
- Munõz-Cruz, S. *et al.* (2015) 'Gender-related effects of sex steroids on histamine release and Fc ϵ RI expression in rat peritoneal mast cells', *Journal of Immunology Research*, 2015(April). doi: 10.1155/2015/351829.
- Muraro, A. *et al.* (2017) 'Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology', *Allergy*, 72(7), pp. 1006–1021. doi: 10.1111/ALL.13132.
- Naisbitt, D. J. *et al.* (2001) 'Reactive metabolites and their role in drug reactions.', *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 1(4), pp. 317–25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964707> (Accessed: 8 September 2019).
- Navinés-Ferrer, A. *et al.* (2018) 'MRGPRX2-mediated mast cell response to drugs used in perioperative procedures and anaesthesia', *Scientific Reports*. Nature Publishing Group, 8(1). doi: 10.1038/s41598-018-29965-8.
- Oussalah, A. *et al.* (2020) 'Genetic Variants Associated with T-Cell Mediated Cutaneous Adverse Drug Reactions: A Prisma-Compliant Systematic Review – an EAACI Position Paper', *Allergy*, p. all.14174. doi: 10.1111/all.14174.
- Pallardy, M. and Bechara, R. (2017) 'Chemical or Drug Hypersensitivity: Is the Immune System Clearing the Danger?', *Toxicological Sciences*, 158(1), pp. 14–22. doi: 10.1093/toxsci/kfx084.
- Park, C. S. *et al.* (2008) 'The use of an electronic medical record system for mandatory reporting of drug hypersensitivity reactions has been shown to improve the management of patients in the university hospital in Korea', *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. doi: 10.1002/pds.1612.
- Pastorello, E. A. *et al.* (2001) 'Incidence of anaphylaxis in the emergency department of a general hospital in Milan', *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. doi: 10.1016/S0378-4347(01)00067-6.
- Pennock, N. D. *et al.* (2013) 'T cell responses: Naïve to memory and everything in between', *American Journal of Physiology - Advances in Physiology Education*. American Physiological Society, 37(4), pp. 273–283. doi: 10.1152/advan.00066.2013.
- Peroni, D. G. *et al.* (2011) 'Muscle relaxants allergy.', *International journal of immunopathology and pharmacology*, 24(3 Suppl), pp. S35–46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22014924> (Accessed: 8 September 2019).
- Peyrière, H. *et al.* (2006) 'Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist?', *British Journal of Dermatology*, 155(2), pp. 422–428. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07284.x.
- Picard, M. and Castells, M. C. (2015) 'Re-visiting Hypersensitivity Reactions to Taxanes: A Comprehensive Review', *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc., pp. 177–191. doi: 10.1007/s12016-014-8416-0.
- Pichler Prof Dr., W. J. (2007) 'Drug hypersensitivity reactions: Classification and relationship to T-Cell activation', in *Drug Hypersensitivity*. S. Karger AG, pp. 168–189. doi: 10.1159/000104199.
- Pichler, W. J. (2002) 'Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: The p-i concept', *Current Opinion in Allergy and Clinical*

Immunology. doi: 10.1097/00130832-200208000-00003.

Pichler, W. J. *et al.* (2015) 'Drug Hypersensitivity: How Drugs Stimulate T Cells via Pharmacological Interaction with Immune Receptors', *International Archives of Allergy and Immunology*. S. Karger AG, pp. 13–24. doi: 10.1159/000441280.

Pichler, W. J. *et al.* (2017) 'Multiple Drug Hypersensitivity', *International Archives of Allergy and Immunology*, 172(3), pp. 129–138. doi: 10.1159/000458725.

Pichler, W. J. (2019) 'Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity', *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Blackwell Publishing Ltd. doi: 10.1111/all.13765.

Pichler, W. J. and Hausmann, O. (2017) 'Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms', *International Archives of Allergy and Immunology*, 171(3–4), pp. 166–179. doi: 10.1159/000453265.

Pichler, W. J. and Tilch, J. (2004) 'The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity.', *Allergy*, 59(8), pp. 809–20. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00547.x.

Pieper, K., Grimbacher, B. and Eibel, H. (2013) 'B-cell biology and development.', *Journal of Allergy Clinical Immunology*, 131(4), pp. 959–971. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.046.

Pirmohamed, M. *et al.* (1998) 'Fortnightly review: Adverse drug reactions', *BMJ*. BMJ, 316(7140), pp. 1295–1298. doi: 10.1136/bmj.316.7140.1295.

Pomés, A. *et al.* (2018) 'WHO/IUIS Allergen Nomenclature: Providing a common language', *Molecular Immunology*. Elsevier Ltd, 100, pp. 3–13. doi: 10.1016/j.molimm.2018.03.003.

Porebski, G. *et al.* (2013) 'In vitro drug causality assessment in Stevens-Johnson syndrome - alternatives for lymphocyte transformation test.', *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 43(9), pp. 1027–37. doi: 10.1111/cea.12145.

Press, D. (2014) 'Treating advanced melanoma : current insights and opportunities', pp. 349–356.

Rademaker, M., Oakley, A. and Duffill, M. B. (1995) 'Cutaneous adverse drug reactions in a hospital setting.', *The New Zealand medical journal*, 108(999), pp. 165–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7753511> (Accessed: 5 September 2019).

Radić, M., Martinović Kaliterna, D. and Radić, J. (2012) 'Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review.', *The Netherlands journal of medicine*, 70(1), pp. 12–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271809> (Accessed: 8 September 2019).

Raghavan, R. and Shawar, S. (2017) 'Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis', *Advances in Chronic Kidney Disease*. W.B. Saunders, pp. 64–71. doi: 10.1053/j.ackd.2016.11.004.

Rajan, T. V. (2003) 'The Gell–Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation', *Trends in Immunology*. Elsevier, 24(7), pp. 376–379. doi: 10.1016/S1471-4906(03)00142-X.

Rajan, T. V. (2003) 'The Gell–Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation', *Trends in immunology*, 24(7), pp. 376–379. doi: 10.1016/S1471-4906(03)00142-X.

Ramasamy, S. N. *et al.* (2013) 'Allopurinol hypersensitivity: A systematic review of

- all published cases, 1950-2012', *Drug Safety*, 36(10), pp. 953–980. doi: 10.1007/s40264-013-0084-0.
- Ramírez-González, M. D. *et al.* (no date) 'Role of Epidermal Dendritic Cells in Drug-Induced Cutaneous Adverse Reactions', in *Dendritic Cells*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 137–162. doi: 10.1007/978-3-540-71029-5_7.
- Renz, Cheryl; Laroch, Dominique; Thurn, John; Finn, Henry; Lynch, James; Thisted, Ronald; Moss, J. *et al.* (1998) 'Tryptase Levels are not Increased during Vancomycin-induced Anaphylactoid Reactions', *Anesthesiology*, 89(4), pp. 620–5.
- Rimawi, R. H. *et al.* (2013) 'The impact of penicillin skin testing on clinical practice and antimicrobial stewardship', *Journal of Hospital Medicine*, 8(6), pp. 341–345. doi: 10.1002/jhm.2036.
- Rive, C. M., Bourke, J. and Phillips, E. J. (2013) 'Testing for drug hypersensitivity syndromes.', *The Clinical biochemist. Reviews*, 34(1), pp. 15–38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592889> (Accessed: 4 October 2019).
- Robinson, J. *et al.* (2015) 'The IPD and IMGT/HLA database: Allele variant databases', *Nucleic Acids Research*. Oxford University Press, 43(D1), pp. D423–D431. doi: 10.1093/nar/gku1161.
- Des Roches, A. *et al.* (1996) 'Long-term oral corticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests.', *The Journal of allergy and clinical immunology*, 98(3), pp. 522–7. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70085-4.
- Rock, K. L., Reits, E. and Neefjes, J. (2016) 'Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules', *Trends in Immunology*. Elsevier Ltd, pp. 724–737. doi: 10.1016/j.it.2016.08.010.
- Rogers, P. R., Dubey, C. and Swain, S. L. (2000) 'Qualitative Changes Accompany Memory T Cell Generation: Faster, More Effective Responses at Lower Doses of Antigen', *The Journal of Immunology*. doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2338.
- Rossi Varallo, F. *et al.* (2017) 'Imputation of adverse drug reactions: Causality assessment in hospitals'. doi: 10.1371/journal.pone.0171470.
- Roujeau, J. C. and Stern, R. S. (1994) 'Severe adverse cutaneous reactions to drugs', *New England Journal of Medicine*. doi: 10.1056/NEJM199411103311906.
- Saff, R. *et al.* (2014) 'Utility Of ICD-9-CM Codes For Identification Of Allergic Drug Reactions', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.959.
- Sandín Ibáñez, M. D. and Garde Garde, J. M. (2009) 'Allergy in patients under fourteen years of age in Alergológica 2005', *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*.
- dos Santos, R. V. *et al.* (2009) 'Suppression of histamine- and allergen-induced skin reactions: comparison of first- and second-generation antihistamines.', *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 102(6), pp. 495–9. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60123-8.
- Sanz, M. L. *et al.* (2002) 'Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics.', *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 32(2), pp. 277–86. doi: 10.1046/j.1365-2222.2002.01305.x.
- Sanz, M. L. *et al.* (2010) 'In vitro diagnosis of anaphylaxis.', *Chemical immunology and allergy*, 95, pp. 125–140. doi: 10.1159/000315947.

- Sassolas, B. *et al.* (2010) 'ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case–Control Analysis', *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 88(1), pp. 60–68. doi: 10.1038/clpt.2009.252.
- Schatz, S. N. and Weber, and R. J. (2015) *Adverse Drug Reactions*. Available at: www.nccmerp.org/about-medication-errors. (Accessed: 7 September 2019).
- Schmid, D. A. *et al.* (2006) 'Transfection of drug-specific T-cell receptors into hybridoma cells: Tools to monitor drug interaction with T-cell receptors and evaluate cross-reactivity to related compounds', *Molecular Pharmacology*, 70(1), pp. 356–365. doi: 10.1124/mol.105.021576.
- Schneck, J. *et al.* (2008) 'Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(1), pp. 33–40. doi: 10.1016/j.jaad.2007.08.039.
- Schnyder, B. *et al.* (1997) 'Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human $\alpha\beta$ T cell clones', *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation, 100(1), pp. 136–141. doi: 10.1172/JCI119505.
- Schnyder, B. and Brockow, K. (2015) 'Pathogenesis of drug allergy - current concepts and recent insights', *Clinical and Experimental Allergy*. Blackwell Publishing Ltd, 45(9), pp. 1376–1383. doi: 10.1111/cea.12591.
- Schnyder, B. and Pichler, W. J. (2013) 'Allergy to sulfonamides', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.003.
- Schwartz, L. B. (2006) 'Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis.', *Immunology and allergy clinics of North America*, 26(3), pp. 451–63. doi: 10.1016/j.iac.2006.05.010.
- Shah, K. M. *et al.* (1989) 'Predicting which medication classes interfere with allergy skin testing.', *Allergy and asthma proceedings*, 31(6), pp. 477–82. doi: 10.2500/aap.2010.31.3382.
- Shah, K. M. *et al.* (2010) 'Predicting which medication classes interfere with allergy skin testing', *Allergy and Asthma Proceedings*, 31(6), pp. 477–482. doi: 10.2500/aap.2010.31.3382.
- Sharma, V. K., Sethuraman, G. and Kumar, B. (2001) 'Cutaneous adverse drug reactions: clinical pattern and causative agents--a 6 year series from Chandigarh, India.', *Journal of postgraduate medicine*, 47(2), pp. 95–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832597> (Accessed: 12 November 2019).
- Shenoy, E. S. *et al.* (2019) 'Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review', *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, pp. 188–199. doi: 10.1001/jama.2018.19283.
- Shulman, S. T. (2017) 'Clemens von Pirquet: A remarkable life and career', *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. Oxford University Press, pp. 376–379. doi: 10.1093/jpids/piw063.
- Sidoroff, A. *et al.* (2007) 'Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - Results of a multinational case-control study (EuroSCAR)', *British Journal of Dermatology*. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08156.x.
- Sieben, S. *et al.* (2002) 'Delayed-type hypersensitivity reaction to paraphenylenediamine is mediated by 2 different pathways of antigen recognition by specific alphabeta human T-cell clones.', *The Journal of allergy and clinical*

immunology, 109(6), pp. 1005–11. doi: 10.1067/mai.2002.123872.

Siegrist, C. A. (2007) ‘Mechanisms Underlying Adverse Reactions to Vaccines’, *Journal of Comparative Pathology*. doi: 10.1016/j.jcpa.2007.04.012.

Smit, D. V., Cameron, P. A. and Rainer, T. H. (2005) ‘Anaphylaxis presentations to an emergency department in Hong Kong: Incidence and predictors of biphasic reactions’, *Journal of Emergency Medicine*. Elsevier USA, 28(4), pp. 381–388. doi: 10.1016/j.jemermed.2004.11.028.

Sogn, D. D. *et al.* (1992) ‘Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to Test the Predictive Value of Skin Testing With Major and Minor Penicillin Derivatives in Hospitalized Adults’, *Archives of Internal Medicine*. doi: 10.1001/archinte.1992.00400170105020.

Solensky, R. *et al.* (2010) *Drug Allergy: An Updated Practice Parameter Chief Editors Algorithm for Disease Management of Drug Hyper-sensitivity Annotations for Disease Management of Drug Hyper-sensitivity*. doi: 10.1016/j.anai.2010.08.002.

Soyer, O., Sahiner, U. M. and Sekerel, B. E. (2017) ‘Pro and contra: Provocation tests in drug hypersensitivity’, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. doi: 10.3390/ijms18071437.

Spoerl, D. *et al.* (2017) ‘Reclassifying Anaphylaxis to Neuromuscular Blocking Agents Based on the Presumed Patho-Mechanism: IgE-Mediated, Pharmacological Adverse Reaction or “Innate Hypersensitivity”?’ *International journal of molecular sciences*, 18(6). doi: 10.3390/ijms18061223.

Stohs, S. J. and Miller, M. J. S. (2014) ‘A case study involving allergic reactions to sulfur-containing compounds including, sulfite, taurine, acesulfame potassium and sulfonamides’, *Food and Chemical Toxicology*. Elsevier Ltd, 63, pp. 240–243. doi: 10.1016/j.fct.2013.11.008.

Stone, S. F. *et al.* (2009) ‘Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: Identification of potential mediators of acute allergic reactions’, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Elsevier Ltd, 124(4), pp. 786–792.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.055.

Su, S. *et al.* (2019) ‘<scp>HLA</scp> Alleles and <scp>CYP</scp> 2C9*3 as Predictors of Phenytoin Hypersensitivity in East Asians’, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(2), pp. 476–485. doi: 10.1002/cpt.1190.

Sullivan, A. *et al.* (2015) ‘Are drug metabolites able to cause T-cell-mediated hypersensitivity reactions?’, *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. Informa Healthcare, pp. 357–368. doi: 10.1517/17425255.2015.992780.

Sullivan, T. J. *et al.* (1981) ‘Skin testing to detect penicillin allergy’, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. doi: 10.1016/0091-6749(81)90180-9.

Tang, R. *et al.* (2015) ‘Clinical characteristics of inpatients with anaphylaxis in china’, *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation, 2015. doi: 10.1155/2015/429534.

Tangamornsuksan, W. and Lohitnavy, M. (2018) ‘Association between HLA-B*1301 and dapsone-induced cutaneous adverse drug reactions a systematic review and meta-analysis’, *JAMA Dermatology*. American Medical Association, pp. 441–446. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.6484.

Tanno, L. K. *et al.* (2016) ‘Dissemination of definitions and concepts of allergic and hypersensitivity conditions’, *World Allergy Organization Journal*. World Allergy Organization Journal, 9(1), pp. 1–9. doi: 10.1186/s40413-016-0115-2.

- Tejedor Alonso, M. A., Moro Moro, M. and Múgica García, M. V. (2015) 'Epidemiology of anaphylaxis', *Clinical and Experimental Allergy*. Blackwell Publishing Ltd, pp. 1027–1039. doi: 10.1111/cea.12418.
- Thangam, E. B. *et al.* (2018) 'The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets', *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A., 9(AUG), p. 1873. doi: 10.3389/FIMMU.2018.01873/BIBTEX.
- Thomsen, L. A. *et al.* (2007) 'Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care', *Annals of Pharmacotherapy*. doi: 10.1345/aph.1H658.
- Thong, B. Y.-H. *et al.* (2003) 'Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system', *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 90(3), pp. 342–7. doi: 10.1016/s1081-1206(10)61804-2.
- Thong, B. Y.-H. *et al.* (2004) 'Article Drug Provocation Tests in Patients with a History Suggesting an', *World Allergy Organization Journal*, 4(12), pp. 257–270. doi: 10.1186/1471-2466-6-16.
- Thong, B. Y.-H. *et al.* (2010) 'Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system', *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. doi: 10.1016/s1081-1206(10)61804-2.
- Thong, B. Y. H. and Tan, T. C. (2011a) '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.
- Thong, B. Y. H. and Tan, T. C. (2011b) 'Epidemiology and risk factors for drug allergy', *British Journal of Clinical Pharmacology*. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x.
- Tian, X. Y. *et al.* (2015) 'Incidence of adverse cutaneous drug reactions in 22,866 Chinese inpatients: a prospective study', *Archives of Dermatological Research*. doi: 10.1007/s00403-015-1589-4.
- Tiligada, E. *et al.* (2014) 'Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - Classification, diagnosis and management: Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA', *Frontiers in Immunology*. World Allergy Organization Journal, 60(4), pp. 365–366. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02557.x.
- Tiligada, E. and Ennis, M. (eds) (2017) 'Histamine Receptors as Drug Targets'. New York, NY: Springer New York (Methods in Pharmacology and Toxicology). doi: 10.1007/978-1-4939-6843-5.
- Tiligada Ekaterini, E. M. (2017) 'Histamine Receptors as Drug Targets', pp. 157–181. doi: 10.1007/978-1-4939-6843-5.
- Tokura, Y. (2018) 'Drug photoallergy', *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*, 1(2), pp. 48–57. doi: 10.1002/cia2.12017.
- Tsai, T.-Y. *et al.* (2019) 'Coxsackievirus B5–induced severe mucocutaneous reaction mimicking drug-induced Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis', *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 85(4), p. 416. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_786_18.
- Uyttendaele, A. P. *et al.* (2014) 'In vitro diagnosis of immediate IgE-mediated drug hypersensitivity: Warnings and (Unmet) Needs', *Immunology and Allergy Clinics of North America*. doi: 10.1016/j.iac.2014.04.007.
- Vadas, P., Perelman, B. and Liss, G. (2013) 'Platelet-activating factor, histamine, and

- tryptase levels in human anaphylaxis', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Elsevier Ltd, 131(1), pp. 144–149. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.016.
- Valent, P. *et al.* (2012) 'Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal.', *International archives of allergy and immunology*, 157(3), pp. 215–25. doi: 10.1159/000328760.
- Valyasevi, M. A., Maddox, D. E. and Li, J. T. C. (1999) 'Systemic reactions to allergy skin tests', *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62624-5.
- De Vasconcellos, J. B. *et al.* (2016) 'Paradoxical psoriasis after the use of anti-TNF in a patient with rheumatoid arthritis', *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Sociedade Brasileira de Dermatologia, 91(5), pp. 137–139. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164456.
- Vitte, J. (2015) 'Human mast cell tryptase in biology and medicine.', *Molecular immunology*, 63(1), pp. 18–24. doi: 10.1016/j.molimm.2014.04.001.
- Wang, L. *et al.* (2016) 'Mechanism of central and peripheral T cell tolerance to an antigen of the central nervous system', *The Journal of Immunology*, 196(1 Supplement).
- Warrington, R. and Silviu-dan, F. (2011) 'Immunology Drug allergy', *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 7(Suppl 1), p. S10. doi: 10.1186/1710-1492-7-S1-S10.
- Watanabe, R. *et al.* (2011) 'Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN)', *European Journal of Dermatology*, 21(6), pp. 889–894. doi: 10.1684/ejd.2011.1510.
- White, K. D. *et al.* (2018) 'SJS/TEN 2017: Building Multidisciplinary Networks to Drive Science and Translation', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(1), pp. 38–69. doi: 10.1016/j.jaip.2017.11.023.
- Winnicki, M. and Shear, N. H. (2011) 'A systematic approach to systemic contact dermatitis and symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE): A closer look at these conditions and an approach to intertriginous eruptions', *American Journal of Clinical Dermatology*, pp. 171–180. doi: 10.2165/11539080-000000000-00000.
- World Health Organization (1972) 'International drug monitoring: the role of national centres. Report of WHO meeting.', *World Health Organization Tech Rep Ser*, (498), pp. 1–25. doi: 10.1192/bjp.111.479.1009-a.
- Yamane, Y., Aihara, M. and Ikezawa, Z. (2007) 'Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006', *Allergology International*. doi: 10.2332/allergolint.O-07-483.
- Yang, Y. and Gu, M. (2019) 'ScienceDirect Association of body mass index and season with histamine skin reactivity in Chinese children with allergic rhinitis', *Pediatrics and Neonatology*. Elsevier Taiwan LLC, 60(2), pp. 172–177. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.05.011.
- Zanni, M. P. *et al.* (1998) 'HLA-restricted, processing- and metabolism-independent pathway of drug recognition by human $\alpha\beta$ T lymphocytes', *Journal of Clinical Investigation*. Rockefeller University Press, 102(8), pp. 1591–1598. doi: 10.1172/JCI3544.
- Zhang, B. *et al.* (2018a) 'Drug-Induced Pseudoallergy: A Review of the Causes and Mechanisms', *Pharmacology*. Karger Publishers, 101(1–2), pp. 104–110. doi: 10.1159/000479878.

Zhang, B. *et al.* (2018b) 'E-Mail Drug-Induced Pseudoallergy: A Review of the Causes and Mechanisms', *Pharmacology*, 101, pp. 104–110. doi: 10.1159/000479878.

Zhang, Y. and Ertl, H. C. J. (2014) 'The Effect of Adjuvanting Cancer Vaccines with Herpes Simplex Virus Glycoprotein D on Melanoma-Driven CD8⁺ T Cell Exhaustion.', *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 193, pp. 1836–46. doi: 10.4049/jimmunol.1302029.

Zierau, O., Zenclussen, A. C. and Jensen, F. (2012) 'Role of female sex hormones, estradiol and progesterone, in mast cell behavior', *Frontiers in Immunology*, 3(JUN). doi: 10.3389/fimmu.2012.00169.

Μακρής, Μ. Π. (2016) 'ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΕΝΟΠΛΩΝ ΔΥΝΑΜΕΩΝ Χειρισμός αλλεργικού ασθενή: Δοκιμασία πρόκλησης και διαδικασία απευαισθητοποίησης στα φάρμακα', *Ιατρική Επιθεώρηση Ενόπλων Δυνάμεων*, 43(2), pp. 162–172. Available at: www.jieed.gr (Accessed: 3 October 2019).

Δ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1: Εξοπλισμός – Υλικά του Εργαστηρίου

Εργαστηριακές φιάλες με βιδωτό καπάκι για αποθήκευση διαλύματος (Pyrex®, χωρητικότητα 500 ml).
Φιαλίδια γυάλινης βιδωτής πλάκας (χωρητικότητα 10, 50 ml).
Εργαστηριακά γυάλινα σκεύη για την παρασκευή διαλυμάτων (Pyrex®, βαθμονομημένα 500 ml κυλίνδρους μέτρησης, ποτήρια ζέσεως 400 ml).
Δοκιμαστικοί σωλήνες από γυαλί (χωρητικότητα 15 ml).
Δοκιμαστικοί σωλήνες βοριοπυριτικού γυαλιού με γυάλινα πώματα (QuickFit®, χωρητικότητα 15 ml).
Κατάλληλα ράφια δοκιμαστικών σωλήνων.
Δοχείο με θρυμματισμένο πάγο.
Πιπέτες ρυθμιζόμενου όγκου (100-1000 μl, 500-2500 μl) και άκρες πιπέτας πολυπροπυλενίου.
Κλίμακα ακριβείας (ικανότητα ζύγισης 200 g, ανάγνωση 0,001 g).
Αναμικτήρας εργαστηριακού στροβίλου.
Μαγνητικός αναδευτήρας με πλάκα θέρμανσης και μαγνητική ράβδο.
Συσκευές ομογενοποίησης γυαλιού (Pyrex®, χωρητικότητα 10 ml, κατάλληλα ισορροπημένες) με Teflon® γουδοχέρι.
Ομογενοποιητής ανάδευσης αναμικτήρα πάγκου [π.χ., Tri-R Stir-R, 500-11.000 περιστροφές ανά λεπτό (rpm)].

Ψυκτικός Φυγόκεντρος [γωνιακός ρότορας με προσαρμογέα κάδου για να φιλοξενήσει 15 ml Γυάλινοι δοκιμαστικοί σωλήνες QuickFit® με γυάλινο πώμα. σχετική φυγοκεντρική δύναμη (RCF) $2000 \times g$].
Εργαστηριακός αναδευτήρας [για να φιλοξενηθούν 15 ml γυάλινοι δοκιμαστικοί σωλήνες QuickFit® με γυαλί πώμα].
Υδρόλουτρο (37 ° C).
Εργαστηριακή αντλία αναρρόφησης (συνδεδεμένη σε εργαστηριακή βρύση).
Φασματοφωτόμετρο φθορισμού (π.χ. LS55 Perkin Elmer, USA, βαθμονομημένο σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή) και κατάλληλες κυψελίδες.
Πιπέτες Pasteur από γυαλί μιας χρήσης.
Χρονοδιακόπτης.

Πίνακας 2: Χημικές Ουσίες και Αντιδραστήρια.

Αποσταγμένο νερό (d.H₂O).
Υπερχλωρικό οξύ (HClO₄, 70%, πυκνότητα 1,67 g / ml, MW 100,5).
Θειικό οξύ (H₂SO₄, 95-98%, πυκνότητα 1,84 g / ml, MW 98,08).
Χλωριούχο νάτριο (NaCl, άνυδρο, βαθμός αντιδραστηρίου, ≥99%, MW 58.44).
Υδροξείδιο του νατρίου (NaOH, άνυδρα σφαιρία, βαθμός αντιδραστηρίου ≥98%, MW 40).
Διϋδροχλωρική Ισταμίνη (C₅H₉N₃ 2HCl · αναλυτικός βαθμός, ≥99% · MB 184.07).
Ο-φθαλαλδεΰδη (o-PT · αναλυτικός βαθμός, ≥99% · MB 134.13).
Μεθανόλη (CH₃OH · MeOH · 99% · MW 32.04).

1-βουτανόλη [CH₃ (CH₂)₃OH. ≥99%; MW 74.12].
H-επτάνιο [CH₃ (CH₂)₅CH₃. ≥99%; MW 100,20].

Πίνακας 3: Συγκέντρωση Ισταμίνης στο πλάσμα των ασθενών.

Ασθενής	Επίπεδα Ισταμίνης (ng/ml) στο πλάσμα
1	19,49
2	6,38
3	10,48
4	35,5
5	8,99
6	32,48
7	9,08
8	40,72
9	25,45
10	26,53
11	18,24
12	22,03
13	16,42
14	21,35
15	27,29
16	18,83

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

sex	obs	rank sum	expected
female	7	57	59.5
male	9	79	76.5
combined	16	136	136

unadjusted variance 89.25

adjustment for ties 0.00

adjusted variance 89.25

Ho: Hi~amgml(sex==female) = Hi~amgml(sex==male)

z = -0.265

Prob > |z| = 0.7913

Εικόνα 1: Στατιστικός έλεγχος σημαντικότητας των παρατηρούμενων διαφορών στις τιμές Ισταμίνης ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες.

```

Number of obs =      16
Spearman's rho =      0.1266

Test of Ho: Histam_plasma and age are independent
Prob > |t| =      0.6404
.
```

Εικόνα 2: Στατιστικός έλεγχος της γραμμικής συσχέτισης των τιμών Ισταμίνης με την Ηλικία.

```

Number of obs =      16
Spearman's rho =      0.2723

Test of Ho: Histam_plasma and BMI are independent
Prob > |t| =      0.3077
```

Εικόνα 3: Στατιστικός έλεγχος της γραμμικής συσχέτισης των τιμών Ισταμίνης με το BMI.

Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test

time_to_s	Obs	Rank Sum
< 60 min	3	19.00
1-6 hours	6	48.00
6-24 hours	6	68.00
> 24 hours	1	1.00

```

chi-squared =      5.294 with 3 d.f.
probability =      0.1515

chi-squared with ties =      5.294 with 3 d.f.
probability =      0.1515
```

Εικόνα 4: Στατιστικός έλεγχος σημαντικότητας των παρατηρούμενων διαφορών στις τιμές Ισταμίνης ανάλογα με το χρόνο λήψης του αιτιολογικού φαρμάκου.

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

drugs	obs	rank sum	expected
Antibiotics	4	17	18
Pain killers	4	19	18
combined	8	36	36

```

unadjusted variance      12.00
adjustment for ties      0.00
adjusted variance      12.00
```

```

Ho: Histam~a(drugs==Antibiotics) = Histam~a(drugs==Pain killers)
z =      -0.289
Prob > |z| =      0.7728
```

Εικόνα 5: Στατιστικός έλεγχος σημαντικότητας των παρατηρούμενων διαφορών στις τιμές Ισταμίνης ανάλογα με το είδος του αιτιολογικού φαρμάκου.

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test			
symptoms	obs	rank sum	expected
Urticaria	10	77	85
Angioedema	6	59	51
combined	16	136	136
unadjusted variance		85.00	
adjustment for ties		0.00	
adjusted variance		85.00	
Ho: Histam-a(symptoms==Urticaria) = Histam-a(symptoms==Angioedema)			
		z = -0.868	
		Prob > z = 0.3855	

Εικόνα 6: Στατιστικός έλεγχος σημαντικότητας των παρατηρούμενων διαφορών στις τιμές Ισταμίνης ανάλογα με την κλινική εικόνα.