Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 3(79), p. 226–233.

Šiuolaikinė vaistų sukeliamų padidėjusio jautrumo reakcijų analizė remiantis W. Pichlerio darbais

Justina Rudytė[1]
Violeta Kvedarienė[1-4]
Loreta Bagdonaitė[1, 2]

[1]*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*
Vilnius University, Faculty of Medicine

[2]*Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos*
Vilnius Universty hospital Santaros klinikos

[3]*Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, Klinikinės medicinos institutas*
Clinic of Chest diseases, Immunology and Allergology, Institute of Clinical Medicine

[4]*Patologijos, teismo medicinos ir farmakologijos katedra, Biomedicinos mokslų insitutas*
Dept. of Pathology, Forensic Medicine and Pharmacology, Institute of Biomedicine, Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: ju.rudyte@gmail.com
kv.violeta@gmail.com
loreta.bagdonaite@santa.lt

Santrauka

Vaistai žmogaus organizme turi tiesioginį gydomąjį poveikį, bet gali sukelti ir nepageidaujamų imuninės ir neimuninės kilmės reakcijų. Imuninės yra gana retos ir apima iki 10–15 %, bet gali būti gyvybiškai pavojingos.

Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo, arba vadinamosios vaistų hipersensibilizacijos (VHS), reakcijos yra heterogeniškos tiek kilme, tiek savo klinika. Šios reakcijos klasifikuojamos pagal trukmę nuo vaisto vartojimo iki simptomų atsiradimo pradžios ir pagal individualiai besivystančias imunines reakcijas. Siekiama įrodyti, kad vaistų, stimuliuojančių imunines ar uždegimines ląsteles, veikimo būdas yra dar vienas veiksnys, galintis padėti suprasti VHS reakcijas. Galima išskirti tris jų veikimo būdus: a) kai kurie vaistai turi arba ilgainiui įgauna gebėjimą susijungti su baltymais, suformuoti naujus antigenus ir tokiu būdu sukelti imunines reakcijas prieš hapteno ir nešančiojo baltymo kompleksus (alerginės-imuninės reakcijos); b) kitas imuninių VHS reakcijų veikimo tipas priklauso nuo nenumatyto veikimo su tokiais imuniniais receptoriais kaip ŽLA ar T limfocitų receptoriai (farmakologinė sąveika su imuniniais receptoriais, p-i (angl. *pharmacological-interaction*) reakcijos); c) VHS simptomai taip pat gali atsirasti, jei vaistai aktyvina ar slopina receptorius ar uždegiminių ląstelių fermentus (pseudoalergija). Šie trys skirtingi imuninių ar uždegiminių ląstelių aktyvinimo būdai turėtų būti diferencijuojami, nes skiriasi savo klinika, simptomų atsiradimo laiku, priklausomybe nuo dozės, nuspėjamumu ir kryžminėmis reakcijomis. Žinant VHS mechanizmus galima parinkti diagnostinę metodologiją ar laboratorinį tyrimą siekiant išsiaiškinti, kiek vaistas pavojingas pacientui, ir jei būtina gydyti įtariamu vaistu, – parinkti ir tikslingai taikyti desensibilizaciją, premedikaciją ar skirti alternatyvų ir nepavojingą vaistą. VHS laboratorinė diagnostika būtų tikslinga siekiant išvengti galimų pavojingų provokacinių mėginių *in vivo*; šiandien ji žengia pirmuosius žingsnius ir klinikinėje praktikoje galimà nedaugeliui vaistų sukeltų reakcijų tipų.

Reikšminiai žodžiai: alerginės-imuninės reakcijos, p-i vaistų reakcijos, pseudoalerginės vaistų reakcijos, vaistų hipersensibilizacijos reakcijos.

ĮŽANGA

Vaistai, skiriami įvairiausioms ligoms gydyti, paprastai sukelia tiesioginį gydomąjį poveikį, bet turi ir nepageidaujamų imuninės ir neimuninės kilmės reakcijų. Pirmosios gana retos ir apima iki 10–15 %, bet gali būti gyvybiškai pavojingos [1, 2]. Iki 3 % visų pacientų yra hospitalizuojami dėl vaistų sukeltų nepageidaujamų reakcijų. Jos gali pasireikšti 10–20 % jau gydomų ligoninėje pacientų [3]. Lietuvoje alergijos vaistams paplitimas sudaro iki 12 % [4].

Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos – hipersensibilizacija (VHS) – tai nepageidaujamos imuninės sistemos reakcijos į medikamentus, vartojamus įprastomis jų dozėmis. Klinikinėje praktikoje geriausiai žinomos greitai besivystančios reakcijos – anafilaksija, bronchų spazmas, ūminė angioedema ir dilgėlinė, kurioms esant reikia greitos medikų pagalbos, priklausančios nuo specifiškai susidariusių IgE. Lėtosios ir retesnės reakcijos kliniškai pasireiškia būdingais viso kūno odos bėrimais ar febriliu karščiavimu. Atsiradus ir limfadenopatijai, vieno ar kelių organų sistemų nepakankamumui bei reikšmingiems kraujo rodiklių pakitimams, diagnozuojamas vaistų hipersensibilizacijos sindromas [5]. Mirštamumas nuo šio sindromo pasaulyje siekia 10 % [6]. Vienos grėsmingiausių vaistų hipersensibilizacijos baigčių yra Styvenso ir Džonsono (*Stevens–Johnson*) sindromas / toksinė epidermio nekrolizė (SJS/TEN) ar ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (AGEP). Šie sindromai reti, pasaulyje jų dažnis yra 1–2 atvejai milijonui gyventojų per metus, tačiau mirštamumas nuo SJS siekia 1–5 %, nuo TEN – net 25–35 %, o 50 % TEN pacientų lieka ilgalaikių sveikatos sutrikimų [7]: kserostomija, keratokonjunktyvitas [8], įsijautrinusi burnos, virškinamojo trakto, kvėpavimo takų gleivinė [9].

Dažniausiai VHS sukelia penicilino grupės antibiotikai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, vaistai nuo virusų (anti-ŽIV) ir traukulių [10]. Įvairių tyrimų duomenimis, kryžminių nepageidaujamų reakcijų tarp pačių vaistų nuo traukulių (fenitoino, karbamazepino ir fenobarbitalio) pasitaiko iki 70–80 % pacientų [7, 10].

Nė viena iš VHS reakcijų klasifikacijų nėra ideali ar galinti iki galo paaiškinti patologinius mechanizmus, klinikines išraiškas, priklausomybę nuo dozės, kryžmines reakcijas ar tinkamą gydymą (1 lentelė). Visos klasifikacijos nurodė, kad naujų antigenų, kaip antai hapteno ir nešančiojo baltymo komplekso, formavimas yra esminis tam, kad vyktų VHS reakcijos. Sprendžiant dėl vaistų hipersensibilizacijos kilmės, siūloma pagalvoti apie tiesiogines, nekovalentines vaisto ir receptoriaus sąveikas, kurios padėtų atskirti tris dažniausias VHS reakcijų formas: alerginę-imuninę, pseudoalerginę ir p-i sampratos farmakologines imunines stimuliacijas.

1 lentelė. **Hiperjautrumo vaistams klasifikacijos**
Table 1. **Classifications of drug hypersensitivity**

Klasifikacija	Klinikiniai simptomai
Laikas nuo vaisto vartojimo iki simptomų atsiradimo pradžios	
• Dažniausiai min. – < 1 val.	Urtikarija, angioedema, anafilaksija (IgE reakcijos) (dažniausiai <1 val.) ir pseudoalergijos
• Dažniausiai > 6 val., dažnai dienomis	Dauguma nuo T limfocitų, ir IgG priklausomos reakcijos
Imuniniai mechanizmai (pagal Coombs ir Gell [13])	
• I tipas: IgE	Atsiranda staiga, dažniausiai <1 val.: urtikarija, anafilaksija
• II tipas: IgG (citotoksinės reakcijos)	Lėto tipo, po 1–14 d.: kraujo ląstelių diskrazija
• III tipas: IgG (imuninių kompleksų susidarymas)	Lėto tipo, po 2–14 d.: vaskulitas
• IV (a-d) tipas: T limf. reakcijos	Lėto tipo, po 2 – > 20 d.: odos bėrimai, hepatitas
Vaistų tipai	
• NVNU	Kvėpavimo takų ir (ar) odos ligos ir recidyvai; dažniausiai pseudoalergija
• Biologiniai vaistai (proteinai)	Infuzinės reakcijos, IgE, IgG, komplemento aktyvinimo reakcijos ar neutralizacija (angl. *loss efficacy*)
Vaisto veikimo su imuninėmis/uždegiminėmis ląstelėmis tipai	
• Alergija	Nuo IgE priklausoma reakcija į peniciliną, kontaktinis dermatitas, mišrios IgE ir T ląstelių reakcijos
• p-i (HLA, TCR)	Tik T limfocitų reakcijos
• Pseudoalergija (pvz., viduląstelinė arba per mastocitų MRGPRX receptorius vykstanti fermentų blokada)	Urtikarija, anafilaksija, bronchų spazmas, dalyvauja vaistams nespecifiniai IgE ir T limfocitai

TRYS SKIRTINGI VAISTŲ SUKELTŲ LĖTŲJŲ REAKCIJŲ MECHANIZMAI

Alerginė-imuninė stimuliacija: hapteno ir prohapteno samprata

Šis mechanizmas nusako tikrąją alergiją vaistams ir yra klasikinis VHS paaškinimas. Tokios mažos molekulės kaip kai kurie vaistai ar vaistų metabolitai yra per mažos, kad pačios su-

2 lentelė. **Vaistų, sukeliančių padidėjusio jautrumo reakcijas, tipai pagal alerginį-imuninį (hapteno), p-i, pseudoalerginį mechanizmus***
Table 2. **Type of drugs eliciting drug hypersensitivity by allergic-immune (hapten), p-i, or pseudo-allergic mechanisms**

Hapteno teorija	p-i konceptas	Pseudoalerginis mechanizmas
-laktaminiai antibiotikai: penicilinas (pvz., amoksicilinas, flukloksacilinas), cefalosporinai, karbapenemai, monobaktamai, penicilaminas	Flukloksacilinas, amoksicilinai, cefalosporinai	NVNU (pvz., acetilsalicilo rūgštis, diklofenakas, ibuprofenas)
Sulfametoksazolis, NO ir kiti reaktyvūs metabolitai	Sulfametoksazolis, sulfapiridinas ir kiti sulfanilamidai	Miorelaksantai (pvz., rokuronijus, suksametonijus)
	Chinolonai	Chinolonai
	Jomeprolis, joheksolis ir kitos radiokontrastinės medžiagos	Jomeprolis, joheksolis, ir kitos radiokontrastinės medžiagos
	Karbamazepinas, lamotriginas, fenitoinas	
	Alopurinolis, oksipurinolis	
	Metamizolis,vankomicinas, abakaviras	
	Lidokainas, mepivakainas ir kiti vietiniai anestetikai	

*Išvardyti tik geriausiai dokumentuoti mechanizmai. Vertėtų atkreipti dėmesį į tai, jog vaisto kaip hapteno veikimas neatmeta galimybės veikti ir pagal p-i konceptą (pvz., flukloksacilinas), o vaistai, veikdami per pseudoalerginius mechanizmus, taip pat gali veikti per IgE ar net p-i mechanizmus (pvz., metamizolis, radiokontrastinės medžiagos ar miorelaksantai).

keltų tam tikrą imuninį atsaką [11]. Antroje lentelėje nurodomas dalies vaistų, veikiančių kaip haptenai, sąrašas. Naujas antigenas yra suformuojamas tik tuomet, kai vaistai (haptenai) ar vaistų metabolitai (prohaptenai) kovalentiškai susijungia su baltymais ((pro-)hapteno ir baltymo kompleksas) [12, 13]. Dažniausiai (pro-)haptenai (toliau „haptenai“) su baltymu jungiasi skirtingais būdais, susijungdami su specifine aminorūgštimi. Kadangi stabilus kovalentinis ryšys tarp hapteno ir nešančiojo baltymo neišardomas net veikiant viduląstelinėms biocheminėms reakcijoms, po baltymo suskaidymo į mažesnius peptidus atsiranda įvairūs hapteno ir peptido junginiai, kurie vėliau susijungia su skirtingomis ŽLA molekulėmis per TCR receptorius [12, 14, 15].

Imuninis atsakas į haptenų ir proteinų kompleksus nėra priklausomas nuo vienos konkrečios ŽLA molekulės (priešingai nei tam tikros p-i reakcijos). Haptenų reakcijos yra poliklonines ir funkciškai heterogeninės, susijusios su IgE antikūnais, citotoksija ir uždegimo ląstelių aktyvuotais, T ląstelių išskirtais citokinais [16]. Apibendrinus teigtina, kad haptenai sukelia tiek T, tiek B ląstelių reakcijas ir paprastai nėra priskiriami vienam ŽLA aleliui.

Farmakologinė imuninių receptorių stimuliacija: p-i samprata

Šiuo atveju svarbu, jog vaistai jungiasi prie imuninių receptorių ŽLA ar TCR baltymų nestabiliais, nekovalentiniais ryšiais, kaip van der Valso (*van der Waals*) jėgos, hidrogeniniai ryšiai ir elektrostatiniai veiksniai. Vaistas nesijungia su imuniniais peptidais, pateiktais ŽLA molekulių. Taigi jis pats neveikia kaip antigenas ar nepaverčia peptido į antigeninį. Šio tipo reakcija yra pavadinta farmakologine vaistų ir imuninių receptorių sąveika (p-i) [17].

Tačiau imuniniai receptoriai yra gana polimorfiniai, tiek kiekvienam individualiai (TCR), tiek visai populiacijai (ŽLA). Nustatyta, jog vienam individui tenka > 10^{11} skirtingų TCR, o visoje populiacijoje > 10 000 skirtingų I klasės ŽLA bei > 3 000 II klasės ŽLA molekulių. Taigi, yra gana didelė tikimybė, kad vaistas su imuniniais receptoriais veiks skirtingai ir nenumatytai.

Dėl p-i sampratos yra galimos dvi vaisto sąveikos su TCR (p-i TCR) ar ŽLA molekule (p-i ŽLA) (plačiau 3-ioje lentelėje) [18]. Priešingai dažnoms nepageidaujamoms reakcijoms, kai veikia ląstelė, turinti konkretų receptorių, p-i T ląstelės sukelia simptomus, net jeigu audinio ląstelių ŽLA molekulė ir yra vaisto taikinys. Tai paaiškina pavėluotą p-i stimuliacijos perduotą simptomų atsiradimą, nes pradinis į vaistus reaguojančių T ląstelių kiekis dažnai būna nedidelis ir simptomai atsiranda tik po šių ląstelių ekspansijos ir migracijos į audinius.

Sunki T ląstelių, bet ne vaistų sukelta B ląstelių reakcija (IgE ir IgG) yra ryškus p-i stimuliacijos bruožas. Jis atskiria p-i nuo hapteno-baltymo inicijuotos „alerginės“ vaistų hipersensibilizacijos reakcijos, kuri inicijuoja T ir B ląstelių perduodamą imuninį atsaką, išskirtinai su haptenu-baltymu / peptidu. Svarbiausia, kad nepaisant patologijos tik farmakologinės p-i T ląstelių stimuliacijos metu įvykusi T ląstelių aktyvacija sukelia tipinių citokinų sekreciją ir (ar) taikosi į orientuotą ląstelės citotoksiją. Klinikiniai simptomai dažniausiai atsiranda po 5–7 dienų nuo gydymo pradžios. Pacientų turimų T ląstelių analizė rodo, jog p-i reakcijos yra būdingos makulopapuliniam bėrimui [19], ūminei generalizuotai egzanteminei postuliozei [20], vaistų sukeltam kepenų pažeidimui [21], Styvenso ir Džonsono sindromui (SJS)/toksinei epiderminei nekrolizei (TEN) [21, 22], vaistų sukeltai reakcijai su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) [23–27]. Antroje lentelėje pateikiamas tipinių, per p-i mechanizmą stimuliuojančių vaistų sąrašas.

Kai kurie vaistai gali sukelti imunines reakcijas keliais mechanizmais, pavyzdžiui, pagal hapteno/alerginį ir pagal p-i mechanizmą. Tokiomis savybėmis pasižymi flukloksacilinas. Panašiai į kitus -laktaminius antibiotikus, jis gali veikti kaip haptenas (2 lentelė). Tačiau flukloksacilino sukeltas kepenų pažeidimas yra nepriklausomas nuo hapteno ir veikia per nekovalentinį (tiesioginį, p-i) ryšį su ŽLA B*57:01 [20].

Pseudoalergija (neimunės hiperjautrumo reakcijos vaistams)

W. Pichleris siūlo vietoj sąvokų „netolerancija vaistams“ ar „nealerginės reakcijos“ vartoti „pseudoalergiją“, nes šis terminas pabrėžia artimą santykį

3 lentelė. **3.1 langas. p-i TCR, 3.2 langas. p-i ŽLA**
Table 3. **3.1 box. p-i TCR, 3.2 box. p-i HLA**

3.1 langas. p-i TCR	**3.2 langas. p-i ŽLA**
p-i TCR atveju iš nesuskaičiuojamo kiekio TCR vaistas tinka tik keletui [17, 18]. Sulfametoksazolio pavyzdžiu įrodyta, kad vaistas gali tiesiogiai reaguoti su TCR CDR3 sritimi, kuri savo ruožtu dažniausiai reaguoja su peptido ir ŽLA kompleksu [18] ir tada stimuliuoja TCR. Alternatyviai vaistas jungiasi prie CDR2 dalies ir sukelia alogeninį, genetiškai netapatų, TCR pakitimą. Toks TCR gali stipriau reaguoti su ŽLA ir peptido kompleksu. Abiejose p-i TCR formose papildoma sąveika su ŽLA molekulėmis yra reikalinga dėl T ląstelių stimuliacijos. Manoma, jog kai kurios TCR perneštos mažos molekulės, stimuliuojančios tik reaguojančias T ląsteles, jau yra aktyvuotos ir todėl turi mažesnį aktyvacijos slenkstį nei T ląstelės ramybės fazėje. Tokia preaktyvacija gali įvykti dėl generalizuotos *herpes*, citomegalijos viruso (EBV, CMV) ar ŽIV infekcijos.	p-i ŽLA atveju vaistas prie ŽLA molekulės jungiasi tiesiogiai. Jis, pavyzdžiui, abakaviras (2 lentelė), gali jungtis išskirtinai prie specifinio ŽLA alelio [14]. Galimos dvi funkcinės p-i ŽLA sąveikos baigtys. Vaisto sąryšis pakeičia pačią ŽLA molekulę ir padaro ją panašią į visai kitokią ŽLA [15]. Abakaviro sąryšis su reikalinga molekule verčia autoalelį (ŽLA-B*57:01) atrodyti kaip aloalelį (ŽLA-B*58:01), kas sukelia stiprų aloimuninį atsaką [7, 15]. Tai padeda paaiškinti, kodėl kai kurie padidėjusio jautrumo vaistams simptomai yra panašūs į skiepo *vs* skiepijamo žmogaus imunines reakcijas, kurių metu tiesioginė alostimuliacija taip pat sukelia tiesioginę, dendritinę, nuo T ląstelių nepriklausomą stimuliaciją [15]. Kitas vaistų sąryšio su ŽLA molekule rezultatas yra galimas peptido jungimosi pokytis. Abakaviro sąryšis su ŽLA-B*57:01 F dalimi blokuoja susijungimą peptidų, kurie įprastai jungiasi su ŽLA-B*57:01 molekule. Taigi, mažesnės aminorūgštys jungiasi šia F dalimi. Šis fenomenas yra vadinamas „pakeistu peptidų repertuaru“ ir gali sukelti autoimunines reakcijas [16–19]. p-i ŽLA yra nuoseklesnis „stimuliatorius“ nei p-i TCR. p-i ŽLA principu sukelti vaisto jungimosi, ŽLA ir peptido komplekso pokyčiai pakankami T limfocitų stimuliacijai, nepaisant vaisto jungimosi pozicijos, tačiau p-i TCR principu vaisto jungimosi vieta yra svarbi [7, 18].

ir panašumą į tam tikrus alergijos simptomus [28].

Pseudoalerginių reakcijų patologinis mechanizmas dar nėra visiškai aiškus, bet, tikėtina, yra heterogeninis. Pseudoalergijos simptomai geriausiai galėtų būti paaiškinti hipoteze, jog tam tikri vaistai aktyvuoja alerginio uždegimo efektorines ląsteles, mastocitus, taip pat eozinofilus, bazofilus ir, tikėtina, neutrofilus be jokių vaistams specifinių IgE, IgG ar T-ląstelių.

Dažniausi pseudoalerginių reakcijų sukėlėjai yra nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Šie vaistai veikia slopindami ciklooksigenazės ir prostaglandino sintezę, pakeisdami arachidono rūgšties metabolizmą į leukotrieno sintezę [29, 30]. Pacientams, kuriems dažnai būna besitęsiantis eozinofilinis uždegimas – lėtinis rinosinusitas, bronchinė astma ir dilgėlinė, NVNU gali suaktyvinti jau esamą vietinį uždegimą ir sukelti astmos simptomų, rinosinusito progresavimą ir dilgėlinę, kai uždegimo ląstelės infiltruoja odą [31]. Taigi, protarpinis uždegimas yra svarbus NVNU poveikio pseudoalergijai veiksnys ir paaiškina simptomų lokalizaciją uždegimo paveiktame audinyje (kvėpavimo takuose ir / ar odoje). Pavyzdžiui, pacientai, sergantys lėtine spontanine dilgėline, pavartoję NVNU gali patirti dusulio priepuolį [31–36].

Taip pat NVNU gali sukelti minėtas klinikines reakcijas, nepriklausomai nuo jau esamo uždegimo [34]. Kai kurie iš šių šalutinių poveikių gali būti siejami su vienu žmogaus mastocitų receptoriumi, žinomu kaip MRGPRX2. Šis receptorius nustatomas kaip tam tikras cheminis žymuo, būtinas nuo IgE nepriklausomai, tiesioginei mastocitų stimuliacijai [28]. Pavyzdžiui, fluorokvinolonas ir miorelaksantai gali susijungti su šiuo receptoriumi ir sukelti sistemines pseudolergines reakcijas.

Pseudoalerginės reakcijos dažniausiai pasireiškia lengva dilgėline, tačiau kai kurios sukelia sisteminę anafilaksiją, kartais jau po pirmo kontakto su vaistais. Dažniausiai joms sukelti reikia kur kas didesnės dozės, kad atsirastų klinikiniai simptomai, nei nuo IgE priklausomos reakcijos, kurios gali įvykti nuo tos pačios cheminės struktūros vaistų (pvz., metamizolis, 2 lentelė).

Pseudoalerginės reakcijos vis dar yra priskiriamos prie nenuspėjamų, tačiau jose dalyvaujančių uždegimo ląstelių svarbių ar funkciškai netinkamų receptorių aptikimas ateityje lems geresnę diagnostiką: vyksta tyrimai, kuriuose atrandamas IL-4 pirmtakų ir N-acetiltransferazės-2 polimorfizmas pacientams, kurie serga aspirinine astma [37, 38].

ALERGINIŲ-IMUNINIŲ, P-I IR PSEUDOALERGINIŲ REAKCIJŲ PRIKLAUSOMYBĖ NUO DOZĖS IR KRYŽMINIŲ REAKCIJŲ

Žinant minėtą VHS reakcijų subklasifikaciją, būtų galima kalbėti apie gydymą vaistais, sukeliant kuo mažiau nepageidaujamų reakcijų. Alerginės-imuninės, p-i ir pseudoalerginės reakcijos gydomos skirtingai, nes jos skiriasi savo priklausymu nuo reakciją sukeliančio vaisto dozės, santykiu su ŽLA ir galimomis kryžminėmis reakcijomis su kitais vaistais.

Priklausomybė nuo dozės

Iki šiol B tipo VHS reakcijos buvo laikomos nenuspėjamomis, nuo dozės nepriklausančiomis nepageidaujamomis reakcijomis [2]. Šis teiginys buvo paremtas greitos anafilaksijos pavartojus minimalų kiekį vaistų tyrinėjimais. Kadangi naudotos vaistų koncentracijos akivaizdžiai mažesnės, nei būtų reikalingos farmakologiniam efektui, ši reakcija buvo priskirta prie „nepriklausomų nuo dozės“. Vis dėlto W. Pichlerio ir šveicarų mokslininkų grupės tyrimai leidžia manyti, kad vaisto, sukeliančio VHS, dozės dydis skirtingas įvairaus tipo reakcijoms.

Kalbant apie imunines reakcijas, reikia atkreipti dėmesį į antigenų koncentracijas, reikalingas iniciacijai (sensibilizacijai) ir efektorinei fazei. Ši atskirtis taip pat tinka ir alerginėms, ir p-i reakcijoms: koncentracijos, reikalingos iniciacijai (sensibilizacijai / ląstelių ekspansijai), yra gana didelės, palyginti su koncentracijomis, reikalingomis klinikiniams simptomams ir efektorinei fazei sustiprinti. Pacientams, kurie yra įsijautrinę vaistams, jau turintiems vaistams specifinį IgE ar atminties T ląsteles, ypač jei juos vartoja ne pirmą kartą, reakcija įvyksta iškart (IgE – minutėmis) arba greitai (T ląstelės – valandos ar keletas dienų) ir gali būti sustiprinta dozėmis, kurios yra daug mažesnės, nei reikalingos sensitizacijai. Tačiau faktas, jog nuo IgE priklausomos reakcijos gali pasirodyti netgi po minimalių dozių, nereiškia, kad reakcija yra priklausoma nuo dozės. Dar labiau mažinant dozę simptomai dingsta. Tai leidžia įvykti desensitizacijos procesui [39], jo metu trumpalaikė tolerancija vaistui yra paveikiama iš pradžių vartojant labai mažus kiekius, o vėliau jie po truputį yra padidinami. Po valandų ar kelių dienų tokio gydymo netgi visa vaisto dozė gali tapti toleruojama.

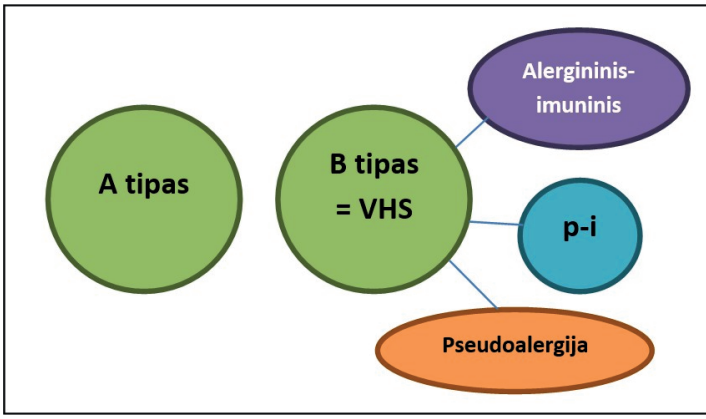
P-i reakcijose vaisto koncentracija yra svarbi siekiant paaiškinti T ląstelių sukeliamas reakcijas: simptomai dažnai atsiranda po 7–10 dienų, tai yra kritiniu metu, reikalingu T ląstelių dauginimuisi ir migracijai į audinius [40]. DRESS atveju simptomai gali pasirodyti netgi dar vėliau (daugiau nei po 17 dienų), dažniausiai didinant vaisto dozę, esant inkstų funkcijos nepakankamumui, kai yra sutrikusi vaisto eliminacija, ar skatinant vaisto metabolizmą [41]. Pavyzdžiui, padidėjusiam jautrumui fenitoinui būdingas *CYP2C9*3* genas, žinomas kaip lemiantis mažą fenitoino klirensą, taip pat buvo identifikuotas kaip svarbus genetinis veiksnys, susijęs su sunkiomis odos reakcijomis [42]. Kita vertus, labai jautriems pacientams (esant DRESS ar išplitusiam makulopapuliniam bėrimui) netgi minimalus vaisto kiekis, pavartotas, pavyzdžiui, intraderminiam tyrimui, gali sukelti tokius simptomus kaip lengvas niežulys. Taigi, net ir nedideli vaisto kiekiai gali būti pakankami, kad sukeltų simptomus p-i reakcijomis, jeigu į vaistus reaguojančių T ląstelių ekspansija jau įvyko.

Pseudoalerginėms reakcijoms nebūdinga išankstinė sensibilizacijos ar ląstelių aktyvacija. Simptomai gali pasirodyti po pirmos vaisto dozės. Klinikiniai dilgėlinės ar anafilaksijos simptomai dažniausiai pasireiškia nuo standartinių iki didelių dozių, o tai yra svarbus skirtumas nuo individų, kuriems yra padidėjusio jautrumo IgE reakcijos. Priklausomybė nuo dozės taip pat yra gerai ištirta sėkmingai atliekant skirtingų pseudoalerginių reakcijų desensitizacijos procedūras [43, 44].

Kryžminės reakcijos

Kryžminės reakcijos yra dažna VHS problema. Alerginės VHS reakcijos yra dažniausiai paaiškinamos specifinių imuniteto receptorių (IgE antikūnų, TCR) giminyste su vaistu (hapteno-baltymo / peptido kompleksu). Tad kryžminių reakcijų buvimas priklauso nuo struktūrinio vaistų panašumo į tuos pačius receptorius (TCR, ŽLA, IgE).

Daugeliu atvejų kryžminiu reaktyvumu pasižymintis vaistas su specifiniais imuniniais receptoriais jungiasi mažesniu afinitetu nei pradinis paskirtas vaistas. Tai reikštų, jog, norint sukelti panašius klinikinius simptomus, reikalingas didesnės koncentra-



A tipo reakcijos:
Susijusios su vaisto farmakologiniu poveikiu
Nuspėjamos
Priklauso nuo dozės
Racionalios

B tipo reakcijos:
Nesusijusios su vaisto farmakologiniu poveikiu
Nenuspėjamos
Nepriklauso nuo dozės
Neracionalios

1 pav. **VHS klasifikacija į A ir B tipo reakcijas**
Fig 1. **A and B type advers drug reactions**

cijos kryžminiu reaktyvumu pasižymintis junginys. Taigi, simptomai gali ir nepasirodyti T ląstelių reakcijų nulemtose kryžminėse reakcijose, nes jiems pasireikšti nepasiekiama reikalinga vaisto dozė. Tačiau nuo IgE priklausomose reakcijose mažos vaisto dozės yra pakankamos klinikiniams simptomams atsirasti, kryžmiškai reaguojantis vaistas gali būti stimuliuojantis, nes duota maža dozė vis tiek veikia.

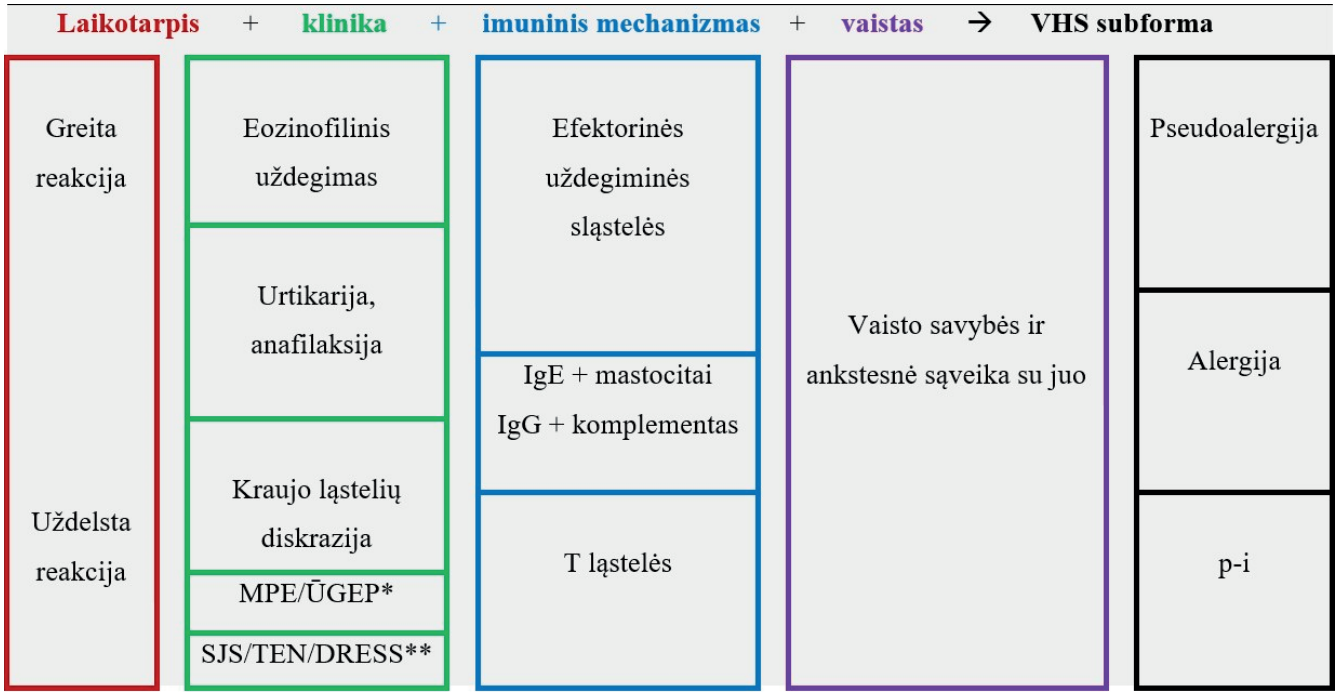
P-i reakcijose galimos kryžminės reakcijos priklauso nuo farmakologinės vaisto struktūros. Pavyzdžiui, sulfametoksazolio p-i TCR modelyje TCR „H13“ jungiasi tik su 6 arba visais 12 struktūriškai susijusių sulfanilamidų. TCR „1.3“ 12 struktūriškai susijusių sulfanilamidų gali būti prisijungę prie tos pačios dalies, bet tik vienas geba būti funkciškai aktyvus (stimuliuojantis); prisijungiančio vaisto padėtis – esminis veiksnys jo funkciniam aktyvumui [12, 15, 45]. P-i ŽLA atveju abakaviras turi ribotą galimybę prisijungti tik prie B*57:01, bet ne prie struktūriškai panašių ŽLA baltymų, ir pati molekulės modifikacija gali būti blokuojanti vaistų susijungimą [46]. Priešingai, ŽLA B*15:02 baltymas jungia karbamazepiną, kai kuriuos karbamazepino metabolitus ir galbūt netgi kitus vaistus nuo traukulių – lamotriginą ir fentoiną [47]. Taigi, p-i reakcijose kryžminės reakcijos yra dažnos ir dėl jų patologiniame mechanizme svarbių TCR ir ŽLA jos turi būti tiriamos kiekvienai junginių grupei atskirai.

Pseudoalerginėse reakcijose mastocitų sekrecijos receptoriai MRG-PRX2 struktūriškai heterogeninės vaistų grupes jungia priklausomai nuo bendro vaisto cheminio motyvo, todėl kryžminės reakcijos tarp panašios struktūros vaistų yra labai dažnos [28]. Esant NVNU sukeltoms kryžminėms reakcijoms klinikinės reakcijos progresavimą gali lemti ir struktūriškai skirtingi NVNU, nes jie visi turi panašų veikimo būdą [29, 32, 33]. Reikėtų turėti tai omenyje patariant pacientui, kaip išvengti tolesnių pseudoalerginių reakcijų.

VAISTŲ HIPERSENSIBILIZACIJOS MECHANIZMŲ ŽINOJIMO SVARBA IR TAIKYMAS LABORATORINĖJE DIAGNOSTIKOJE

VHS išsivysto trimis aiškiai išskiriamais mechanizmais: alerginiu-imuniniu, p-i ir pseudoalerginiu. Tik alerginės-imuninės VHS atsiranda dėl naujo antigeno susiformavimo, o p-i ir pseudoalerginės reakcijos – dėl farmakologinio poveikio. Alerginės ir pseudoalerginės reakcijos buvo tyrinėtos daugelį metų, tačiau p-i reakcijų suvokimas atsirado nuo 2001–2003 m. W. Pichlerio ir jo tyrėjų grupės darbų. Supratimas apie vaistų sukeliamas reakcijas, ypač apie sunkiai numatomas vaistų hipersensibilizacijos reakcijas, yra nepaprastai svarbus diagnozuojant šią patologiją. Kasdienėje klinikinėje praktikoje VHS subformos gali būti atskiriamos pagal simptomų atsiradimo laiką (a), klinikinę išraišką / galimų imuninių reakcijų mechanizmą (b), vaisto savybes ir jo santykį su individu (c) (1 ir 2 pav.). Pirminiu svarbiu vaistų hipersensibilizacijos diagnostikos etapu vis dar išlieka detalus anamnezės rinkimas. Objektyvią anamezę susistemina Europos alergologų ir klinikinių imunologų draugijos vaistų alergiją tiriančios grupės (EAACI ENDA) sukurtas standartizuotas VHS klausimynas [5, 48] bei sudaryta medikamentinė dokumentacija (medikamentinės alergijos pasas) [49]. Praktinių rekomendacijų eiga tiriama nuo mažiausiai rizikingų – odos alerginių mėginių su medikamentais, ir tęsiama provokaciniais oraliniais mėginiais su tiriamaisiais vaistais [50].

Laboratoriniai tyrimai, atsižvelgiant į VHS mechanizmus ir klinikinį reakcijos tipą, būtų labai naudingi ir padėtų išvengti potencialiai pavojingų provokacinių mėginių *in vivo*. Laboratorinių biologinių tyrimų rezultatų interpretacija klinikinėje praktikoje kol kas yra tik orientacinė, t. y. neigiamas atsakymas neleidžia atmesti tirto vaisto kaip simptomų sukėlėjo. O teigiamas atsakymas parodo įsijautrinimą tam vaistui, bet nebūtinai reakcijos sukėlėją [10]. Greito tipo, su vaistu susijusioms IgE reakcijoms nustatyti (pvz., penicilinams [51], miorelaksantams [52]) specifiško IgE nepakanka, kad būtų galima diagnozuoti alergiją. Vertinant nuo IgE priklausomų mechanizmų sukeltų reakcijų į vaistus laboratorinės diagnostikos išvadas, svarbu rezultatus susieti su buvusios iš anamnezės žinomos reakcijos klinika (ypač jei odos mėginiai buvo teigiami tam pačiam vaistui, kaip ir jam specifiško IgE nustatymas) [51]. Vaistui specifinius IgM ar IgG tikslinga tirti tik tada, kai atsiranda vaistų sukelta citopenija ar alergija dekstranams [10]. Histamino vertinimas kraujo tyrimuose pacientui vartojant vaistus gerai koreliuoja su odos tyrimais ir specifiniu IgE miorelaksantams, tačiau jis nėra patikimas daugeliui kitų vaistų [53]. Ūminių klinikinių reakcijų atvejais kraujo histamino ar triptazės tyrimai patvirtina bazofilų ir mastocitų vaidmenį. Bazofilų degranuliacijos tyrimai nėra patikimi, atsižvelgiant į mažą cirkuliuojančių bazofilų skaičių. Ši medžiaga buvo pakeista bazofilų aktyvacijos tyrimais, kurie yra patikimesni [54, 55]. Bazofilų aktyvacijos testas vis dažniau naudojamas anafilaksinių reakcijų į vais-



2 pav. **VHS subklasifikacija pagal: 1) klinikos pasireiškimo laikotarpį, 2) simptomus, 3) būdingus imuninius patologinius mechanizmus, 4) vaisto alergeno savybes ir 5) sąveiką su juo**
*MPE/ŪGEP – makulopapulinė egzantema / ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė
**SJS/TEN/DRESS – Styvenso ir Džonsono sindromas / toksinė epidermio nekrolizė / reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)
Fig 2. **Subclassification of DHR according to: 1) the onset of clinical manifestation, 2) symptoms, 3) typical immunopathological mechanisms, 4) drug-allergen properties, 5) interaction with it**

tus diagnozei patikslinti [56]. Šis tyrimas remiasi tėkmės citometrijos metodu, kuomet nustatomi bazofilų paviršiaus žymenys (CD63 ir CD203c), stimuliuojant juos specifiniais alergenais vaistais. Bazofilų aktyvacijos testas yra dažniausiai naudojamas diagnozuojant nuo IgE priklausomas [57] alergines reakcijas į -laktaminius antibiotikus [58]. Tai labai jautrus ir specifinis metodas, o testai, atlikti naudojant bazofilų aktyvavimo metodą, labai padėtų diagnostikai neaiškiomis aplinkybėmis, kai esama odos tyrimų rezultatų ir specifinių IgE testų neatitikimų [58]. Triptazės kraujyje tyrimo vaidmuo yra labai svarbus anafilaksinių reakcijų diferencinei diagnostikai ir praktiškai atliekamas Lietuvoje jau porą metų. Reikėtų nepamiršti, kad tyrimas nėra statinis ir jį būtina atlikti pakartotinai, siekiant įvertinti dinamiką ne mažiau nei po 48 val.

Taigi, remiantis vaistų sukeliamų reakcijų patogenezės žiniomis ir parenkant tikslingą, informatyvų testą, galima tiksliau nustatyti diagnozę. Tikimasi, kad šios žinios ateityje taps pagrindu tokių laboratorinių testų, kurie leis nusakyti tikslią diagnozę, sudarys sąlygas užkirsti kelią galimoms kryžminėms ir pseudoalerginėms reakcijoms. ◆

Gauta: 2018 03 26
Priimta spaudai: 2018 09 28

Summary

CURRENT ANALYSIS OF DRUG-INDUCED HYPERSENSITIVITY REACTIONS BASED ON W. PICHLER'S WORK

Justina Rudytė, Violeta Kvedarienė, Loreta Bagdonaitė

Medicines in the human body have a direct therapeutic effect, but can also lead to adverse immune and non-immune reactions. Immune one is quite rare and covers up to 10–15% but can be life-threatening.

Drug hypersensitivity reactions (DHR) are heterogeneous. Drugs can activate the immune system in different ways, leading to a large variety of clinical reactions. Different subclassifications based on timing of symptom appearance or type of immune mechanism have been proposed. Mechanisms of action of drugs leading to immune/inflammatory cell stimulation is a further decisive factor in understanding and managing DHR. There are three ways in which they can be distinguished: 1) some drugs have or gain the ability to bind covalently to proteins, with formation of new antigens, and thus elicit immune reactions to hapten-carrier complexes (allergic/immune reaction); 2) a substantial part of immune-mediated DHR is due to a typical off-target activity of drugs on immune receptors like HLA and TCR (pharmacological interaction with immune receptors, p-i reactions); such p-i reactions are linked to severe DHR as *SJS, DRESS*; and (c) symptoms of DHR can also appear if the drug stimulates or inhibits receptors or enzymes of inflammatory cells (pseudo-allergy). These three distinct ways of stimulations of immune or inflammatory cells differ substantially in time of appearance, dose dependence, predictability, and cross-reactivity, and thus need to be differentiated. Knowledge of potential DHR mechanisms is essential way for the right diagnostic, treatmend and also of choice of alternative drugs.

Laboratory diagnosis of DHR is appropriate in order to avoid potentially dangerous provocation tests *in vivo*. To this day, it is taking the first steps and, in clinical practice, is advantageous for few types of drug-induced reactions.

Keywords: allergic/immune reactions; p-i drug reactions; pseudo-allergic drug reactions; drug hypersensitivity reactions classification.

LITERATŪRA

1. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. Allergy 1999; 54: 999–1003.
2. Demoly P, Bencherioua AM, Kvedarienė V, Bousquet J. Diagnostic des allergies medicamenteuses: Questionnaire europeen. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2000; 40: 494–9.
3. Friedmann PS, Lee MS, Friedmann AC, Barnetson R. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. Clin Exp Allergy 2003; 33: 861–72.
4. Šilkina O, Kasiulevičius V, Kvedarienė V. Medikamentinės alergijos paplitimas tarp suaugusiųjų Vilniaus gyventojų. Vaikų pulmonologija ir alergologija 2014; 17(1): 5436–43.
5. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. Medicine (Baltimore) 2009; 88(3): 131–40.
6. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, Chang YC, Kuo TT, Ho HC, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. J Eur Acad Dermatol Venereal 2008; 22: 1044–9.
7. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 39.
8. Roujeau JC, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Reporting adverse drug reactions. Lancet 1985; 326(8466): 1244.
9. Oplatek A, Brown K, Sen S, Halerz M, Supple K, Gamelli RL. Long-term follow-up of patients treated for toxic epidermal necrolysis. J Burn Care Res 2006; 27: 26–33.
10. Holgate S, Church M, Broide D, Martinez F. Allergy. 4th ed. Saunders Ltd., 2011; 432 p.
11. Kvedarienė V, Drobnienė M, Grigienė G, Nargėla R. Hipersensibilizacija vaistams (I): Nuo B limfocitų priklausomų padidėjusio jautrumo vaistams reakcijų mechanizmai. Laboratorinė medicina 2005; 4(28): 26–35.
12. Whitaker P, Meng X, Lavergne SN, El-Ghaiesh S, Monshi M, Earnshaw C, et al. Mass spectrometric characterization of circulating and functional antigens derived from piperacillin in patients with cystic fibrosis. J Immunol 2011; 187: 200–11.
13. Naisbitt DJ, Farrell J, Gordon SF, Maggs JL, Burkhard C, Pichler WJ, et al. Covalent binding of the nitroso-metabolite of sulfamethoxazole leads to toxicity and major histocompatibility complex-restricted antigen presentation. Mol Pharmacol 2002; 62: 628–37.
14. Gefen T, Vaya J, Khatib S, Rapoport I, Lupo M, Barnea E, et al. The effect of hapten son protein carrier immunogenicity. Immunology 2015; 144: 116–26.
15. Watkins S, Pichler WJ. Activating interactions of sulfanilamides with T-cell receptors. Open J Immunol 2013; 3: 139–57.
16. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology: the immune system in health and disease. 5th ed. New York: Garland Science, 2001.
17. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002; 2: 301–5.
18. Pichler WJ, Adam J, Watkins S, Wuillemin N, Yun J, Yerly D. Drug hypersensitivity: how drugs stimulate T-cells via pharmacological interaction with immune receptors. Int Arch Allergy Clin Immunol 2015; 168: 13–24.
19. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JPH, Senti G, Bircher A, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. J Clin Investig 2001; 107: 1433–41.
20. Wuillemin N, Adam J, Fontana S, Krahenbuhl S, Pichler WJ, Yerly D. HLA haplotype determines hapten or p-i T cell reactivity to flucloxacillin. J Immunol 2013; 190: 4956–64.
21. Yang CW, Hung SI, Juo CG, Lin YP, Fang WH, Lu IH, et al. HLA-B*1502-bound peptides: implications for the pathogenesis of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 870–7.
22. Wei CY, Chung WH, Huang HW, Chen YT, Hung SI. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 1562–9.
23. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 alleles agenetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 4134–9.
24. Yun J, Marcaida MJ, Eriksson KK, Jamin H, Fontana S, Pichler WJ, et al. Oxypurinol directly and immediately activates the drug-specific T cells via the preferential use of HLA-B*58:01. J Immunol 2014; 192: 2984–93.
25. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin and carbamazepine. J Immunol 1995; 155: 462–72.
26. Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, Farrell J, Depta JPH, Chadwick DW, et al. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype and cytokine profile of drug-specific T-cell clones. Mol Pharmacol 2003; 63: 732–41.
27. Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, Farrell J, Depta JPH, Chadwick DW, et al. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 1393–403.
28. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo allergic drug reactions. Nature 2015; 519: 237–41.
29. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 2013; 68: 1219–32.
30. Choi JH, Kim MA, Park HS. An update on the pathogenesis of the upper airways in aspirin-exacerbated respiratory disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014; 14: 1–6.
31. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Aspirin exacerbated cutaneous disease (AECD) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 698–701.
32. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma: new insights into pathogenesis and clinical presentation of drug intolerance. Int Arch Allergy Appl Immunol 1989; 90(Suppl1): 70–5.
33. Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, Jackson C, Donnan PT, SantiagoVH. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. Allergy 2015; 70: 828–35.
34. Blanca-López N, Ariza A, Doña I, Mayorga C, Montañez MI, Garcia-Campos J, et al. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. Clin Exp Allergy 2013; 43: 560–7.
35. Levy M, Koren G, Dupuis L, Read SE. Vancomycin-induced red man syndrome. Pediatrics 1990; 86: 572–80.
36. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. PREDICT-1 Study Team: HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med 2008; 358: 568–79.
37. Kim JM, Park BL, Park SM, Lee SH, Kim MO, Jung S, et al. Association analysis of N-acetyl transferase-2 polymorphisms with aspirin intolerance among asthmatics. Pharmacogenomics 2010; 11: 951–8.
38. Adam J, Eriksson KK, Schnyder B, Fontana S, Pichler WJ, Yerly D. Avidity determines T-cell reactivity in abacavir hypersensitivity. Eur J Immunol 2012; 42: 1–11.
39. Yang CY, Chen CH, Deng ST, Huang CS, Lin YJ, Chen YJ, et al. Allopurinol use and risk of fatal hypersensitivity reactions: a nation-wide popu-

lation based study in Taiwan. JAMA Intern Med 2015; 175: 1550–7.

40. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med 2003; 139: 683–93.
41. Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, Yang CH, Ho HC, et al. Genetic variants associated with phenytoin related severe cutaneous adverse reactions. JAMA 2014; 312(5): 525–34.
42. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtmann I, Springer J, Fennan N, Fraessdorf N, et al. Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. Allergy 2013; 68: 659–65.
43. Fajt ML, Petrov AA. Outpatient aspirin desensitization for patients with aspirin hypersensitivity and cardiac disease. Crit Pathw Cardiol 2011; 10(1): 17–21.
44. Kim S, Choi IS, Kim YJ, Choi IS, Kim YJ, Kim CS, et al. Airway responsiveness to inhaled aspirin is influenced by airway hyperresponsiveness in asthmatic patients. Korean J Intern Med 2010; 25: 309–16.
45. Watkins S, Pichler WJ. Sulfamethoxazolein induces a switch mechanism in T cell receptors containing TCRV 20-1, altering peptHLA recognition. PLoSOne 2013; 8: e76211.
46. Jeanmonod P, Hubbuch M, Grünhage F, Meiser A, Rass K, Schilling MK, et al. Graft-versus-host disease or toxic epidermal necrolysis: diagnostic dilemma after liver transplantation. Transpl Infect Dis 2012; 14: 422–6.
47. Azukizawa H, Itami S. Animal models of toxic epidermal necrolysis. In: Pichler WJ, ed. Drug hypersensitivity. Basel: Karger, 2007; p. 129–39.
48. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Bavbek S, Bircher A, Bilo B, et al. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity – An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. Allergy 2016; 71(11): 1533–9.
49. Żukiewicz-Sobczak A, Wróblewska P, Adamczuk P, Zwoliński J, Oniszczuk A, Wojtyła-Buciora P, et al. Drugs as important factors causing allergies. Postepy Dermatol Alergol 2015; 32(5): 388–92.
50. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of drug hypersensitivity into allergic, p-i, and pseudo-allergic forms. Int Arch Allergy Immunol 2016; 171: 166–79.
51. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte 22. transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. Clin Exp Allergy 1997; 27: 175–81.
52. Kvedariene V, Kamey S, Ryckwaert Y. Rongier M, Bousquet J, Demoly P, et al. Diagnosis of neuromuscular blocking agent hypersensitivity reactions using cytofluorimetric analysis of basophils. Allergy 2006; 61: 311–5.
53. Sanz ML, Gamboa P, de Weck AL. A new 24 combined test with flow cytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Int Arch Allergy Immunol 2005; 136: 58–72.
54. Porębski G, Czarnobliska E, Obtułowicz K. Current approach in studies on drug hypersensitivity reactions. Alergologia Immunologia 2010; 7: 44–6.
55. Ben Said B, Berard F, Bienvenu J. Nicolas JF, Rozieres A. Usefulness of basophil activation tests for the diagnosis of IgE-mediated allergy to quinolones. Allergy 2010; 65: 535–6.
56. Caubet JC, Pichler WJ, Eigenmann PA. Educational case series: Mechanisms of drug allergy. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22(6): 559–67.
57. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Cernadas JR, et al. *In vitro* tests for Drug Allergy Task Force of EAACI Drug Interest Group. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2016; 71(8): 1103–34.
58. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K. Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. Allergy 2014; 69(4): 420–37.