

# Ishodi testiranja preosjetljivosti na tramadol

---

Šimić, Nika

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:560070>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-31**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Nika Šimić**

**ISHODI TESTIRANJA  
PREOSJETLJIVOSTI NA TRAMADOL**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Nika Šimić**

**ISHODI TESTIRANJA  
PREOSJETLJIVOSTI NA TRAMADOL**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

Ovaj rad izrađen je na Dijagnostičko-terapijskom odjelu za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Suzana Mimica

Diplomski rad ima 32 stranice, 7 tablica i 3 slike.

## **ZAHVALE**

Želim se zahvaliti svojoj mentorici prof. dr. sc. Suzani Mimica, dr. med. na pomoći i strpljenju te savjetima prilikom pisanja diplomskog rada.

Najveća hvala mojim roditeljima na ogromnoj podršci i ljubavi koju su mi pružili tijekom cijelog života, pa tako i za vrijeme studiranja i pisanja ovog rada.

Zahvaljujem se cijeloj svojoj obitelji i svim prijateljima koji su uvijek vjerovali u mene i koji su mi ove godine studiranja učinili ljepšima i lakšima.

## SADRŽAJ

POPIS KRATICA.....	II
1. UVOD .....	1
1.1 Tramadol.....	1
1.1.1 Farmakodinamika tramadola.....	1
1.1.2 Farmakokinetika tramadola.....	2
1.2 Reakcije preosjetljivosti .....	2
1.2.1 Reakcije preosjetljivosti, alergije i pseudoalergijske reakcije.....	2
1.2.2 Reakcije preosjetljivosti na lijekove .....	3
1.2.3 Dijagnosticiranje reakcije preosjetljivosti na lijekove .....	3
1.3 Testovi preosjetljivosti.....	4
1.3.1 Kožni testovi .....	4
1.3.2 Ekspozicijski testovi.....	4
1.4 Testiranje reakcija preosjetljivosti na opioidne lijekove .....	5
2. CILJEVI RADA .....	6
3. ISPITANICI I METODE.....	7
3.1 Ustroj studije.....	7
3.2 Ispitanici .....	7
3.3 Metode.....	7
3.4 Statističke metode.....	8
4. REZULTATI .....	9
5. RASPRAVA.....	19
6. ZAKLJUČAK .....	25
7. SAŽETAK.....	26
8. SUMMARY .....	27
9. LITERATURA .....	28
10. ŽIVOTOPIS .....	32

## POPIS KRATICA

ADH – antidiuretski hormon (engl. *Antidiuretic hormone*)

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije (engl. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

CCI – Charlsonov indeks komorbiditeta (engl. *Charlson comorbidity index*)

CVI – cerebrovaskularni inzult

INR – međunarodni normirajući omjer (engl. *International Normalized Ratio*)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*)

SJS – Stevens-Johnsonov sindrom (engl. *Stevens-Johnson syndrome*)

SmPC – sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of product characteristics*)

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *Selective serotonin reuptake inhibitors*)

SŽS – središnji živčani sustav

TEN – toksična epidermalna nekroliza

## 1. UVOD

Tramadol je opioidni analgetik s kompleksnim mehanizmom djelovanja koji se koristi za liječenje srednje jake do jake boli koja je rezistentna na liječenje neopioidnim analgeticima (1). Često je prepisivan i korišten diljem svijeta te se pokazao vrlo sigurnim lijekom s niskim potencijalom za nuspojave. Ipak, rijetko se javljaju nepredvidljive reakcije preosjetljivosti koje mogu biti životnougrožavajuće te se u literaturi naglašava važnost temeljite alergološke obrade uključujući kožne i ekspozicije testove (2).

### 1.1 Tramadol

#### 1.1.1 Farmakodinamika tramadola

Tramadol ima dvojni mehanizam djelovanja. Prvi mehanizam djelovanja odnosi se na vezanje tramadola i njegovih metabolita za opioidne receptore u središnjem živčanom sustavu. Tri su glavne skupine opioidnih receptora:  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ .  $\mu$  je glavni analgetički opioidni receptor. Svi opioidni receptori su u fizičkoj interakciji s G-proteinima, putem koje se regulira fosforilacija proteina i aktivnost ionskih kanala te mijenja količina slobodnih unutarstaničnih kalcijevih iona. Vezanjem za te receptore opiodi uzrokuju zatvaranje kalcijevih kanala na presinaptičkim neuronskim završecima sprječavajući otpuštanje neurotransmitera, a postsinaptičke neurone inhibiraju otvaranjem kalijevih kanala i hiperpolarizacijom (3). Ishodišni lijek metabolizira se putem CYP2D6 izoenzima pri čemu nastaje metabolit M1 koji se jače veže za  $\mu$ -receptor i koji ima i do 6 puta potentniji analgetski učinak od ishodišnog oblika lijeka (1). Postizanje terapijskog učinka tramadola, međutim, manje ovisi o njegovom slabom afinitetu vezanja za  $\mu$ -receptor, što dokazuje činjenica da se učinak tramadola samo djelomično antagonizira naloksonom. Zbog toga se kod liječenja kronične neuropatske boli može primijeniti uz čiste opioidne agoniste (3). Drugi mehanizam djelovanja tramadola jest blokada ponovne pohrane noradrenalina i serotonina što dovodi do antinociceptivnog učinka u endogenim analgetskim (descendentnim) putovima (1). Centralni učinak tramadola podrazumijeva umanjivanje osjetne i afektivne komponente boli te sedaciju, dok klinički značajni depresorni učinci na disanje i kardiovaskularni sustav nisu prijavljeni kod monoterapije. Lijek je relativno kontraindiciran kod pacijenata s epilepsijom u anamnezi i lijekovima koji snizuju prag ekscitacije u središnjem živčanom sustavu. Izbjegava se primjena s antidepresivima iz skupine SSRI jer dovodi do



povećanog rizika za razvoj serotoninskog sindroma. U ostale neželjene učinke pojavljuju se mučnina i vrtoglavica – u mehanizam njihovog nastanka uključene su aktivacija kemoreceptorske okidačke zone moždanog debla i vestibularna sastavnica istog funkcionalnog sklopa (mučnina i učestalost povraćanja povećavaju se uz pokrete) (3).

### 1.1.2 Farmakokinetika tramadola

Prosječna apsolutna bioraspoloživost tramadola u dozi od 100 mg primijenjenoj peroralnim putem iznosi 75%, a vršnu koncentraciju ishodišni oblik lijeka i M1 metabolit dosežu 2-3 sata nakon primjene. Udio tramadola vezanog za proteine plazme iznosi oko 20%. Metabolizam lijeka posredovan je izoenzimima CYP2D6 i CYP3A4 i uključuje konjugaciju. U jetri se odvijaju reakcije druge faze koje u prvom redu podrazumijevaju *N*- i *O*-demetilaciju, te glukuronidaciju ili sulfataciju. Eliminacija lijeka primarno se odvija putem bubrega, a poluvijek eliminacije iznosi 6 sati (1,3).

## 1.2 Reakcije preosjetljivosti

### 1.2.1 Reakcije preosjetljivosti, alergije i pseudoalergijske reakcije

Prekomjerno izražena i abnormalna imunološka reakcija izazvana nekim antigenom koja dovodi do oštećenja tkiva putem jakog i štetnog upalnog odgovora zove se imunološka preosjetljivost. Alergija je širok pojam koji opisuje imunološki odgovor na neki vanjski, najčešće bezopasni, antigen iz okoliša, obično proteinskog ili polisaharidnog sastava. Uglavnom se radi o reakcijama preosjetljivosti tip I (reakcija posredovana antigen-specifičnim imunoglobulinom E) (4). Prema Gellu i Coombsu reakcije preosjetljivosti kategoriziraju se u 4 skupine prema mehanizmu nastanka oštećenja tkiva. Ograničenost te klasifikacije leži u tome što se entitet pseudoalergije ne može uvrstiti u niti jednu od tih skupina. Pseudoalergija je neimunosna sistemska reakcija koja nastaje otpuštanjem upalnih medijatora iz bazofila i mastocita koje nije posredovano antigen specifičnim imunoglobulinom E, aktivacijom komplementa i inhibicijom razgradnje bradikininina. Izaziva identične simptome kao i reakcije posredovane imunoglobulinom E te ju klinički nije moguće razlikovati od anafilaksije. Opioidni lijekovi često induciraju ovakvu vrstu reakcije (5).

## 1.2.2 Reakcije preosjetljivosti na lijekove

Kada medikamentozni pripravci uzrokuju štetne učinke koji klinički nalikuju alergiji, govorimo o reakcijama preosjetljivosti na lijekove. Svjetska zdravstvena organizacija definirala je ove reakcije kao nepredvidljive i o dozi neovisne odgovore na lijekove primijenjene u terapijskim dozama. Mogu biti alergijske ili nealergijske, a samo kada je mehanizam njihovog nastanka imunološke prirode (posredovan protutijelom specifičnim za lijek ili T-limfocitima) može se govoriti o alergijama na lijekove. Značajan su javnozdravstveni problem jer mogu biti životnougrožavajuće, produljuju hospitalizaciju i vrijeme oporavka pacijenta, ali su nerijetko i razlog za povlačenje lijekova s tržišta. Zbog toga ih je važno pravovremeno i pravilno dijagnosticirati (6).

## 1.2.3 Dijagnosticiranje reakcije preosjetljivosti na lijekove

Pogreške u postavljanju dijagnoze često se javljaju zbog nepotpunog razumijevanja mehanizma nastanka reakcije i neodgovarajuće klasifikacije, što dovodi do primjene skupljih i manje učinkovitih lijekova (6). Kako bi se taj problem izbjegao, važno je precizno opisati kliničke manifestacije i kronologiju reakcije. Podjela reakcija preosjetljivosti na lijekove na neposredne i odgođene omogućuje bolju procjenu i personalizirani pristup u daljnjem postupanju i liječenju. Reakcije preosjetljivosti koje nastaju unutar jednog sata od primjene lijeka su neposredne reakcije preosjetljivosti. Taj jednosatni vremenski okvir nema oštru granicu zbog interindividualnih razlika u farmakogenetici i različitih puteva primjene lijekova. Imunološki mehanizam odgovoran za njihov nastanak posredovan je IgE protutijelima i izravnom aktivacijom mastocita (7). Manifestiraju se širokim spektrom izoliranih simptoma poput rinitisa, urtikarije, konjunktivitisa, angioedema, bronhospazma i gastrointestinalnih simptoma, ali su moguće i sistemske prezentacije poput anafilaktičkog šoka. Kada dođe do pojave reakcije preosjetljivosti na lijek nakon više sati ili dana od posljednje primjene lijeka, riječ je o odgođenoj reakciji koja se povezuje s kasnim odgovorom posredovanim T-limfocitima. Najčešće se prezentira pojavom makulopapularnih egzantema ili kasne urtikarije (6). Prethodno spomenuti kronološki okviri ovih reakcija preosjetljivosti nisu fiksni, odnosno dolazi do preklapanja tzv. akcelerirane i odgođene reakcije. Akcelerirane reakcije su one reakcije koje se javljaju 1 – 6 sati nakon primjene lijeka, a imunološki mehanizam može biti

posredovan i IgE protutijelima i T-limfocitima (7). Uz pravilno prepoznavanje kliničkih manifestacija i kronologije, neizostavan dio u postavljanju definitivne dijagnoze čine temeljito prikupljanje anamnestičkih podataka (prethodne bolesti, alergije, lijekovi koje pacijent koristi) i testovi preosjetljivosti (8).

### **1.3 Testovi preosjetljivosti**

#### **1.3.1 Kožni testovi**

Kožni testovi provode se 4 – 6 tjedana nakon reakcije i najdostupnije su metode za dokazivanje ili isključivanje senzitivacije (6). Kožni prick testovi i intradermalni testovi važan su dio u dijagnostici neposrednih reakcija preosjetljivosti na lijekove (6). Korištenje prick testova preporučeno je za inicijalni screening zbog toga što su brzi, jednostavni, jeftini i visoko specifični (6). Ako je kožni prick test negativan, slijedi testiranje intradermalnim testom, koji je osjetljiviji na IgE protutijela specifična za lijekove (6). Prilikom testiranja lijekove je poželjno aplicirati u njihovom obliku za intravenoznu primjenu (6). Rijetka, ali ozbiljna komplikacija kod provođenja kožnih testova može biti teška sistemna reakcija, zbog čega se testiranje provodi postupnim smanjivanjem razrjeđenja farmakološkog pripravka (1:1000, 1:100, 1:10) (8). Ispitivanje odgođenih reakcija preosjetljivosti prema smjernicama se provodi primjenom intradermalnih testova s odgođenim očitanjem i patch testova (6). Negativnim kožnim testom se zbog ograničene osjetljivosti ne može isključiti postojanje preosjetljivosti na lijek (9). Kada lijek nije dostupan u adekvatnom reaktivnom obliku, što se obično događa jer je metabolit taj koji je imunogen, a ne sam ishodišni lijek, provode se ekspozicijski testovi (6).

#### **1.3.2 Ekspozicijski testovi**

Ekspozicijski testovi predstavljaju zlatni standard za dokazivanje ili isključivanje reakcija preosjetljivosti na lijekove kada su kožni testovi negativni (6). Ovi testovi ne razlikuju alergijske od nealergijskih reakcija jer ne ovise o patogenezi (6). Kod provođenja i tumačenja rezultata ovih testova potrebno je u obzir uzeti individualne razlike u metaboliziranju lijeka te farmakogenetičke faktore (6). Prednost im je visoka osjetljivost i visoka negativna prediktivna vrijednost, no imaju svoja ograničenja – kontraindicirani su ukoliko je primarna reakcija bila teška kutana reakcija (SJS, vaskulitis, TEN), sistemna reakcija u kojoj je došlo do oštećenja

unutarnjih organa ili hematološka reakcija, a ukoliko se radi o anafilaktičkoj reakciji, potrebno je procijeniti odnos koristi i rizika primjene testa. Osim toga negativan rezultat ekspozicijskog testa ne smije se smatrati definitivnim dokazom tolerancije na određeni lijek za buduće primjene, već on samo dokazuje nepostojanje reakcije preosjetljivosti u trenutku testiranja i u dozama koje su tijekom istog primijenjene (6).

#### **1.4 Testiranje reakcija preosjetljivosti na opioidne lijekove**

Lažno pozitivni kožni prick testovi i intradermalni testovi kod testiranja reakcija preosjetljivosti na opioidne lijekove nastaju zbog toga što ti lijekovi induciraju nespecifično oslobađanje histamina. U svrhu smanjenja pogrešaka prilikom interpretiranja rezultata kožnih testova, predložena je primjena supstrata za testiranje s rastućim razrjeđenjima (9). Sintetski opioidi poput tramadola ne induciraju takav imunološki odgovor jer se ne vežu za MRGPRX2 receptore na mastocitima i bazofilima, pa su kožni prick testovi i intradermalni testovi na sintetske opioide specifičniji (10). Kod odgođenih reakcija preosjetljivosti na opioidne lijekove opisani su pozitivni patch testovi, a na razini ove skupine lijekova opisana je i križna reaktivnost. Križna reaktivnost primijećena je među opioidima poput morfina i kodein fosfata, ali ne i za tramadol (9).

## 2. CILJEVI RADA

Ciljevi ovoga rada su:

1. Analizirati postupke i ishode testiranja preosjetljivosti na tramadol u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju KBC Osijek.
2. Ispitati pouzdanost kožnog testa u odnosu na nalaz naknadnog testa oralnom ekspozicijom na lijek.
3. Ispitati povezanost rezultata testiranja s vrstom i težinom prethodne reakcije, komorbiditetima i demografskim podacima (dob, spol).

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1 Ustroj studije

Ustroj studije je presječna studija s povijesnim podacima (11).

#### 3.2 Ispitanici

U istraživanje su uključeni svi pacijenti koji su testirani na preosjetljivost na tramadol u Dnevnoj bolnici Dijagnostičko-terapijskog odjela za kliničku farmakologiju KBC-a Osijek u razdoblju od 1.1.2019. do 31.12.2023. godine.

#### 3.3 Metode

Istraživanje je provedeno na Dijagnostičko-terapijskom odjelu za kliničku farmakologiju KBC-a Osijek, gdje su prikupljeni podaci iz pohranjene medicinske dokumentacije. Za svakog pacijenta prikupljeni su demografski podaci (dob, spol), podaci o komorbiditetima, detaljni podaci o prethodnoj reakciji preosjetljivosti prilikom primjene tramadola (točan opis kliničkih manifestacija, opis eventualnih znakova teške reakcije, vrijeme koje je prošlo od primjene lijeka do prve kliničke manifestacije reakcije preosjetljivosti, npr. pada tlaka i brohospazma), postojanje alergije na druge lijekove iz iste ili druge skupine te postojanje preosjetljivosti na druge alergene. Na temelju podataka o komorbiditetima za svakog je pacijenta izračunat Charlesonov indeks komorbiditeta, koji je prognostički alat kojim se predviđa smrtnost pacijenata s komorbiditetima koji uključuju preboljeli infarkt miokarda, kronično srčano zatajenje, bolesti vezivnog tkiva, peptički ulkus, bolesti jetre, dijabetes, hemiplegiju, umjereno do teško kronično bubrežno zatajenje, solidni tumori (lokalizirani ili s metastazama), leukemije, limfomi i AIDS. Za izračun Charlsonovog indeksa komorbiditeta korišten je MedCalc kalkulator (<https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci#when-to-use>).

Iz pohranjene medicinske dokumentacije Dijagnostičko-terapijskog odjela za kliničku farmakologiju prikupljeni su podaci o ishodima kožnih testova te ishodima provokacijskog testa na tramadol u rastućim dozama lijeka.

### 3.4 Statističke metode

Kategorijski podatci bit će predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci bit će opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli bit će testirane hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli bit će testirana Shapiro – Wilkovim testom.

Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina bit će testirane Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Povezanost između varijabli ocijeniti će se Pearsonovim, u slučaju normalne razdiobe, koeficijentom korelacije (r), a u slučaju odstupanja od normalne razdiobe Spearmanovim koeficijentom korelacije (Rho). Sve P vrijednosti bit će dvostrane. Razina značajnosti bit će postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu koristiti će se statistički program MedCalc Statistical Software version 22.019 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2023).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na ukupno 27 ispitanika, pacijenata primljenih u Dnevnu bolnicu Dijagnostičko-terapijskog odjela za kliničku farmakologiju KBC Osijek radi ispitivanja preosjetljivosti na tramadol. Aritmetička sredina prosječne dobi iznosila je 55,5 godina uz standardnu devijaciju od 13,9 te ukupni raspon od 28 do 77 godina. Čak je 92,6 % ispitanika bilo ženskog spola.

Naknadni test peroralnom ekspozicijom na lijek je potvrdio negativni prick kožni test, te također i negativni intradermalni test za sve testirane slučajeve (potvrda u 100 % slučajeva). Međutim, za troje pacijenata nije rađen test peroralnom ekspozicijom, dok je kod jednog pacijenta rađen samo test peroralnom ekspozicijom (Tablica 1).

Tablica 1, Broj testiranih pacijenata pojedinim testom

Test	Broj (%) ispitanika		
	PT - prick kožni test	IDT - intradermalni test	PE - peroralna ekspozicija
Testirani	26 (96,3)	26 (96,3)	24 (88,9)
Nisu testirani*	1 (3,7)	1 (3,7)	3 (11,1)
<b>Ukupno</b>	<b>27 (100,0)</b>	<b>27 (100,0)</b>	<b>27 (100,0)</b>

\*Za PT i IDT testove je u pitanju isti ispitanik, za PE druga tri ispitanika

Ukupno neznatno više od polovice ispitanika (Hi-kvadrat test,  $P = 0,49$ ), njih 16 (59,3 %) je imalo reakciju na tramadol. Međutim, nisu nađene značajnije razlike u broju alergija na lijekove i druge alergene između pacijenata koji su pokazali, odnosno onih koji nisu pokazali preosjetljivost na tramadol (Tablica 2).



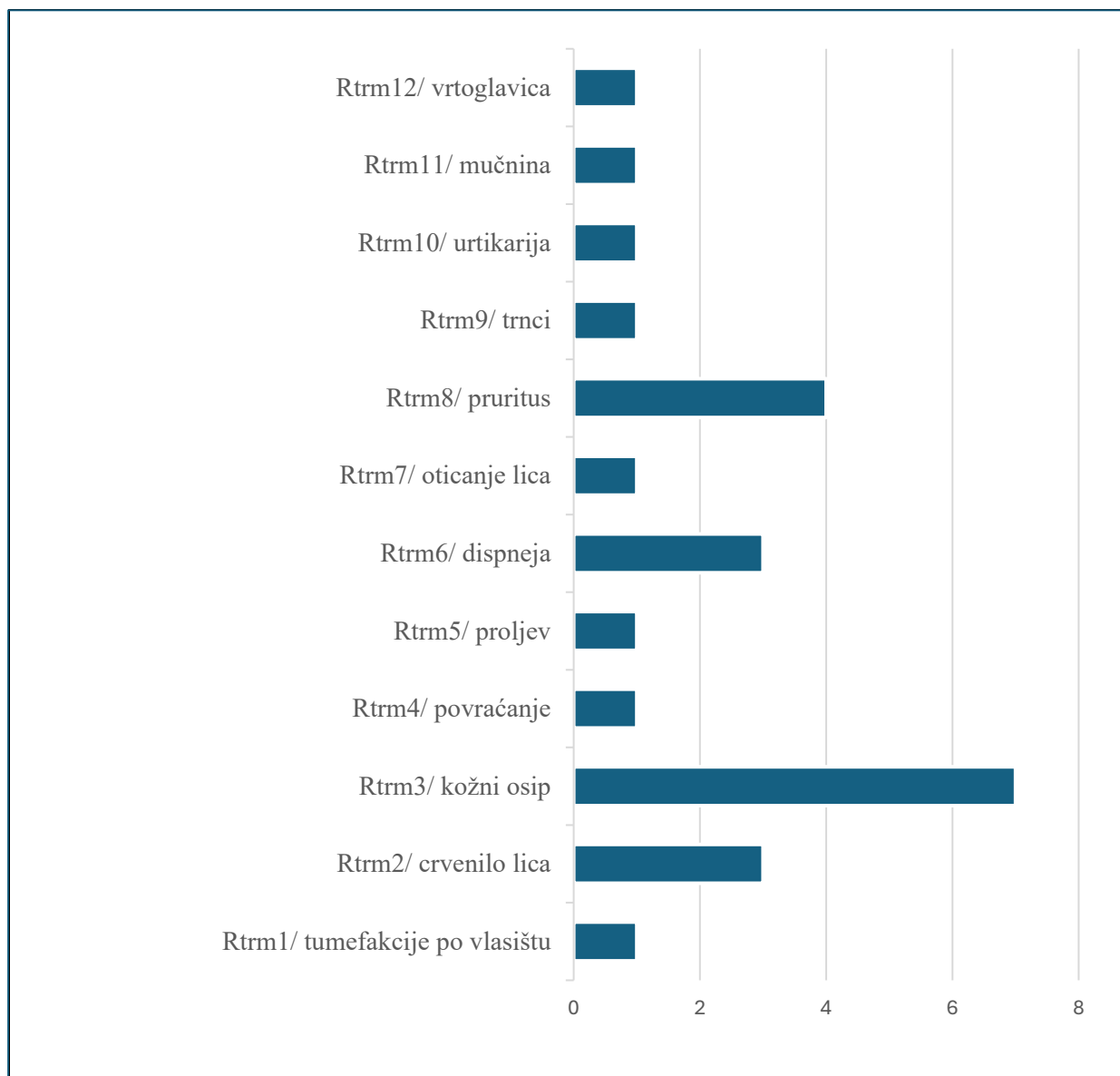
Tablica 2, Alergije na pojedini lijek ili druge alergene s obzirom na preosjetljivost na tramadol

Pojedini analgetici	Broj (%) ispitanika		P
	preosjetljivost na tramadol	bez preosjetljivosti na tramadol	
A1/ paracetamol	10 (62,5)	4 (36,4)	0,18*
A2/ deksketoprofen	3 (18,8)	1 (9,1)	0,62†
A3/ kodein	1 (6,3)	1 (9,1)	>0,99†
A4/ propifenazon	1 (6,3)	1 (9,1)	>0,99†
A5/ diklofenak	7 (43,8)	5 (45,5)	>0,99†
A6/ deksametazon	2 (12,5)	0	0,49†
A7/ metamizol	4 (25,0)	2 (18,2)	>0,99†
A8/ piroksikam	0	2 (18,2)	0,16†
A9/ ketoprofen	2 (12,5)	2 (18,2)	>0,99†
A10/ ibuprofen	4 (25,0)	2 (18,2)	>0,99†
A11/ ASK	3 (18,8)	3 (27,3)	0,66†
A12/ inhalacijski alergeni	3 (18,8)	3 (27,3)	0,66†
A13/ nutritivni alergeni	2 (12,5)	2 (18,2)	>0,99†
<b>Ukupno</b>	16 (100,0)	11 (100,0)	

\*Hi-kvadrat test

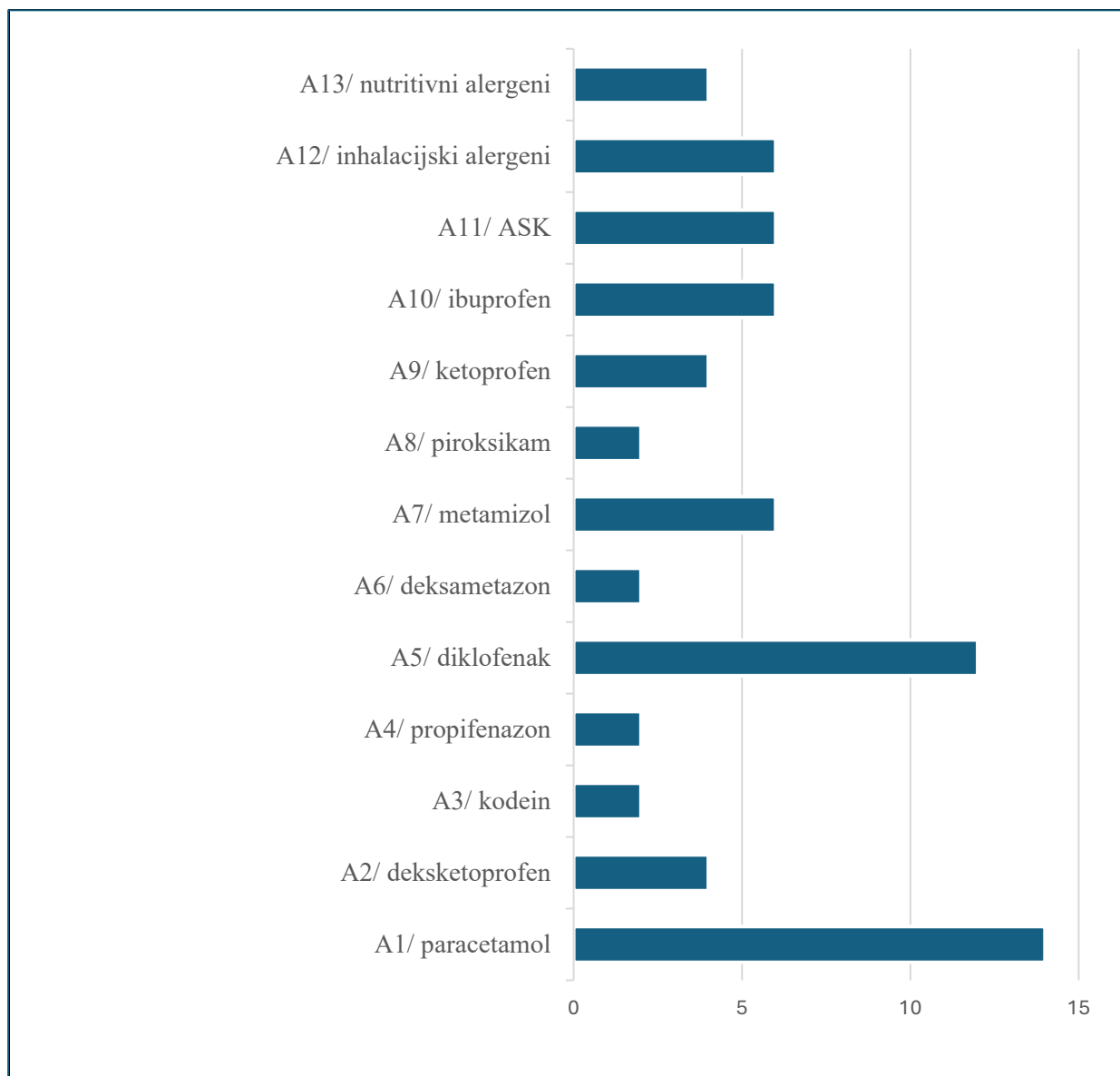
†Fisherov egzaktni test

Distribucija vrsta reakcija na tramadol pokazuje kako je najčešća reakcija kožni osip prisutan kod njih 7 od 16 (43,7 %), zatim slijedi pruritus kod njih četvero, odnosno kod svakog četvrtog, dok su ostale reakcije rjeđe prijavljivane (Slika 1).



Slika 1, Distribucija vrsta reakcija prijavljenih od strane ispitanika osjetljivih na tramadol

Iz distribucije alergijskih reakcija na promatrane analgetike i druge alergene vidljivo je da je najveći postotak svih promatranih pacijenata imao reakciju na paracetamol, njih 14 (51,9 %), te nešto manji postotak, njih 12 (44,4 %) na diklofenak (Slika 2).



Slika 2, Distribucija alergije na pojedine analgetike i druge alergene među svim ispitanicima

Medijan Charlsonovog indeksa komorbiditeta iznosi jedan, uz interkvartilni raspon od nula do tri, a ukupni raspon od nula do osam. Tablica frekventnosti pojedinog promatranog komorbiditeta među pacijentima pokazuje kako arterijsku hipertenziju ima više od polovice ispitanika (55,6 %), a relativno česta je bolest vezivnog tkiva (22,2 %) te slijedi hiperkolesterolemija (18,5 %) dok su ostali komorbiditeti rijede zastupljeni (Tablica 3).

Tablica 3, Komorbiditeti pacijenata

<b>Vrsta komorbiditeta</b>	<b>Broj (%) ispitanika</b>
K1/astma	4 (14,8)
K2/alergijski rinitis	1 (3,7)
K3/ kronični kožni osip	1 (3,7)
K4/KOPB	2 (7,4)
K5/ arterijska hipertenzija	15 (55,6)
K6/ diabetes mellitus tip 2	3 (11,1)
K7/ hiperkolesterolemija	5 (18,5)
K8/ status post CVI	4 (14,8)
K9/kronično srčano zatajenje	1 (3,7)
K10/bolesti vezivnog tkiva	6 (22,2)
<b>Ukupno</b>	<b>27 (100,0)</b>

Rezultati povezanosti najčešćih komorbiditeta, te najčešće prijavljenih alergijskih reakcija sa spolom nisu pokazali nikakve značajne razlike između muških i ženskih ispitanika (Tablica 4 i Tablica 5). Međutim, iako je bilo svega dva muška ispitanika nešto je veća razlika u omjeru alergijske reakcije na paracetamol gdje je nešto više od polovice žena prijavilo alergijsku reakciju, a niti jedan od dvojice muških ispitanika (Tablica 6).

Tablica 4, Najčešći komorbiditeti s obzirom na spol

Vrsta komorbiditeta		Broj (%) ispitanika		P*
		Muškarci	Žene	
K1/astma	Ima	0	4 (16,0)	>0,99
	nema	2 (100,0)	21 (84,0)	
K5/ arterijska hipertenzija	Ima	1 (50,0)	14 (56,0)	>0,99
	nema	1 (50,0)	11 (44,0)	
K7/ hiperkolesterolemija	Ima	0	5 (20,0)	>0,99
	nema	2 (100,0)	20 (80,0)	
K8/ status post CVI	Ima	0	4 (16,0)	>0,99
	nema	2 (100,0)	21 (84,0)	
K10/bolesti vezivnog tkiva	Ima	1 (50,0)	5 (20,0)	0,40
	nema	1 (50,0)	20 (80,0)	
<b>Ukupno</b>		2 (100,0)	25 (100,0)	

\*Fisherov egzakti test

Tablica 5, Najčešće alergije na pojedine analgetike i druge alergene s obzirom na spol

Vrsta analgetika/alergena		Broj (%) ispitanika		P*
		Muškarci	Žene	
Paracetamol	Ima	0	14 (56,0)	0,22
	nema	2 (100,0)	11 (44,0)	
Diklofenak	Ima	0	12 (48,0)	0,48
	nema	2 (100,0)	13 (52,0)	
Metamizol	Ima	0	6 (24,0)	>0,99
	nema	2 (100,0)	19 (76,0)	
Ibuprofen	Ima	1 (50,0)	5 (20,0)	0,40
	nema	1 (50,0)	20 (80,0)	
ASK	Ima	1 (50,0)	5 (20,0)	0,40
	nema	1 (50,0)	20 (80,0)	
Inhalacijski alergeni	Ima	1 (50,0)	5 (20,0)	0,40
	nema	1 (50,0)	20 (80,0)	
<b>Ukupno</b>		2 (100,0)	25 (100,0)	

\*Fisherov egzaktni test

Po pitanju najčešćih komorbiditeta među ispitanicima, stariji ispitanici imaju značajno češće (Mann-Whitney test,  $P < 0,001$ ) arterijsku hipertenziju te također značajno češće (Mann-Whitney test,  $P = 0,009$ ) imaju preboljeni CVI (Tablica 6).

Tablica 6, Najčešći komorbiditeti s obzirom na dob

<b>Vrsta komorbiditeta</b>		<b>Medijan (25%-75%)</b>	<b>P*</b>
K1/astma	Ima	58,5 (51,0 do 65,0)	0,76
	nema	58,0 (42,5 do 66,3)	
K5/arterijska hipertenzija	Ima	64,0 (60,3 do 72,3)	<0,001
	nema	43,0 (37,0 do 55,0)	
K7/hiperkolesterolemija	Ima	62,0 (57,3 do 70,8)	0,16
	nema	56,0 (42,0 do 64,0)	
K8/ status post CVI	Ima	73,0 (67,5 do 74,5)	0,009
	nema	56,0 (42,5 do 61,0)	
K10/bolesti vezivnog tkiva	Ima	61,5 (60,0 do 67,0)	0,43
	nema	56,0 (43,5 do 65,3)	

\*Mann-Whitney test

Iako postoje manje razlike u prosječnoj starosnoj dobi za najčešće prijavljene alergije na analgetike i druge alergene među ispitanicima, one nisu statistički značajne (Tablica 7).

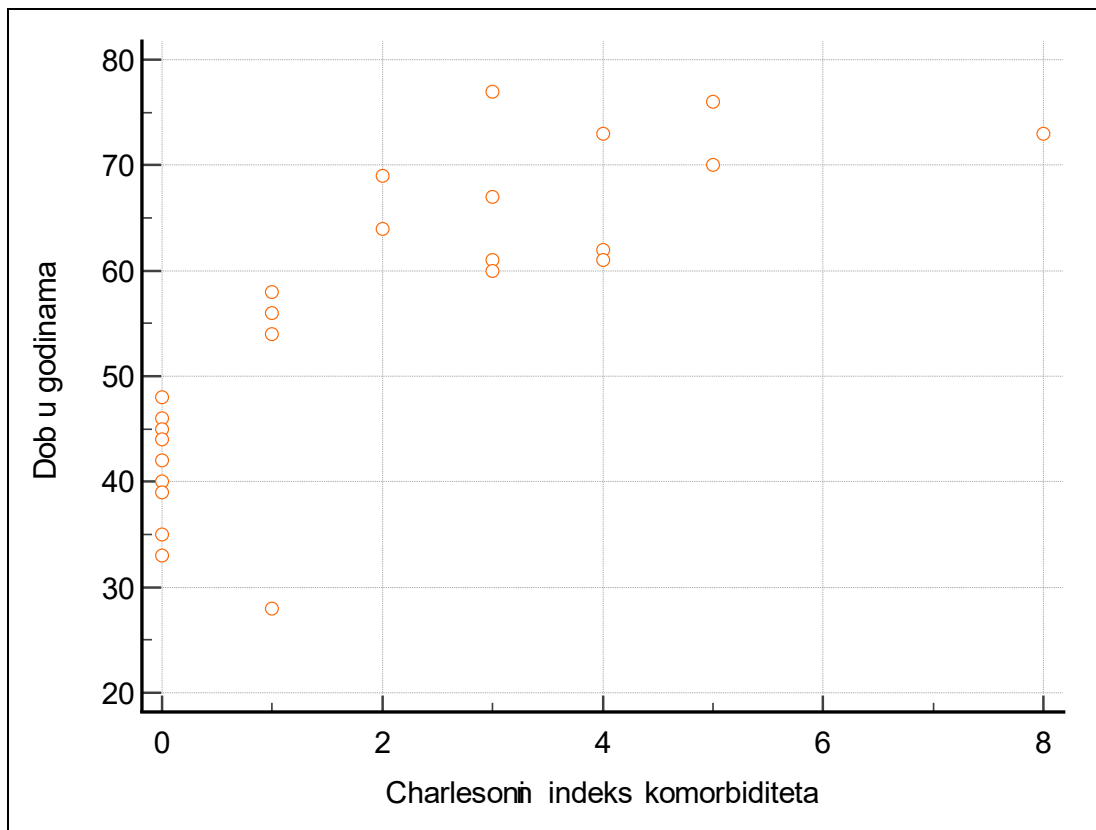
Tablica 7, Najčešće alergije na pojedine analgetike s obzirom na dob

<b>Vrsta analgetika/alergena</b>		<b>Medijan (25%-75%)</b>	<b>P*</b>
Paracetamol	Ima	58,0 (44,0 do 70,0)	0,64
	nema	58,0 (43,8 do 61,8)	
Diklofenak	Ima	61,0 (48,0 do 73,0)	0,22
	nema	54,0 (44,3 do 61,0)	
Metamizol	Ima	55,0 (44,0 do 60,0)	0,47
	nema	61,0 (44,3 do 67,8)	
Ibuprofen	Ima	55,0 (40,0 do 60,0)	0,41
	nema	61,0 (44,8 do 67,5)	
ASK	Ima	44,5 (39,0 do 69,0)	0,29
	nema	60,0 (47,5 do 64,8)	
Inhalacijski alergeni	Ima	50,5 (44,0 do 61,0)	0,39
	nema	60,0 (45,0 do 69,3)	

\*Mann-Whitney test

Očekivano je dobivena značajna, vrlo jaka pozitivna povezanost (Spearmanov test korelacije;  $\rho = 0,870$ ; 95%CI od 0,731 do 0,939;  $P < 0,001$ ) između Charlsonovog indeksa komorbiditeta i starosne dobi ispitanika (Slika 3).





Slika 4, Povezanost Charlsonovog indeksa komorbiditeta i starosne dobi ispitanika

## 5. RASPRAVA

U praksi se nuspojave opioidnih analgetika često pogrešno dijagnosticiraju kao alergije. Prema objavljenim studijama, u čak 9 od 10 pacijenata s alergijom na neki od opioidnih analgetika u kartonu ne radi se o pravoj preosjetljivosti na lijek. Mnoga bolna stanja ne mogu se kupirati isključivo analgeticima iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova, već zahtijevaju kombinaciju s opioidnim analgeticima, pa pripisivanje nuspojava opioidnih analgetika alergijama na te lijekove predstavlja problem u terapijskom procesu (12). Iako su reakcije preosjetljivosti na opioidne analgetike, pa tako i na tramadol, vrlo rijetke, mogu se manifestirati anafilaktičkim ili anafilaktoidnim reakcijama, pa čak i šokom (2). Detaljna obrada s kožnim i ekspozicijskim testovima je ključna u prevenciji takvih događaja. U razdoblju od početka 2019. do kraja 2023. godine u Dnevnoj bolnici Dijagnostičko-terapijskog odjela za kliničku farmakologiju KBC Osijek testiranje preosjetljivosti na tramadol provedeno je na 27 pacijenata. Nešto više od polovine pacijenata podvrgnuto je testiranju zbog prethodne neželjene reakcije nakon primjene tramadola ili njegove kombinacije s paracetamolom (*Zaldiar*®) ili deksketoprofenom (*Skudexa*®), a ostali su na testiranje upućeni zbog anamneze opterećene prethodnim neželjenim reakcijama na druge analgetike, alergijama na lijekove drugi skupina ili određenom atopijskom sklonosti na veći broj lijekova ili drugih tvari.

Tri vrste testova korištene su u obradi ovih pacijenata: kožni prick test, intradermalni test i test oralne ekspozicije. Kod većine pacijenata najprije su provedeni kožni prick test i intradermalni test, a nakon toga test oralne ekspozicije kao zlatni standard za isključivanje reakcije preosjetljivosti nakon negativnih kožnih testova. Trima pacijentima nije učinjen test oralnom ekspozicijom, jednome zbog toga što se nije javio na Odjel kada mu je naknadno dogovoreno vrijeme testa, a kod druga dva pacijenta je na temelju kožnih testova bilo moguće isključiti preosjetljivost na tramadol. Kod ta dva pacijenta primarna sumnja bila je na preosjetljivosti na drugi lijek i nisu prijavili neželjene reakcije na tramadol nakon njegove primjene, tako da je kožno testiranje na tramadol u obradi bilo komplementarno i test oralne ekspozicije nije bilo nužno provesti za isključivanje preosjetljivosti. U jednom slučaju proveden je test oralne ekspozicije bez kožnih testova, što se može napraviti ako inicijalna reakcija na lijek nije bila teška (anafilaktoidna reakcija ili šok) (13) ili ukoliko se iz anamnestičkih podataka

zaključiti da je malo vjerojatno da se radi o preosjetljivosti na lijek, ali se testiranje ipak provede radi umanjivanja straha od primjene tog lijeka kod pacijenta u budućnosti.

Niti jedan kožni test, kao ni test oralne ekspozicije nije pokazao pozitivan rezultat niti u jednog od 27 ispitanika. To nije iznenađujuće, s obzirom na već spomenutu rijetkost pravih reakcija preosjetljivosti na opioidne analgetike. Rezultati ovoga istraživanja sugeriraju da su oba kožna testa potpuno pouzdana, ako se promatra podudarnost njihovih ishoda s ishodima testiranja oralnom ekspozicijom. U literaturi se spominje osjetljivost kožnih prick testova od 50% naviše, no ona je ovisna o testiranoj populaciji, vrsti lijekova i tipu reakcije na lijek (10). Testiranje kožnim testovima, pa tako i prick testovima, preporučeno je provesti 4 – 6 tjedana nakon anafilaktičke reakcije ili suspektne alergijske reakcije na lijek jer uslijed iscrpljenja histamina iz bazofila i mastocita testovi mogu biti lažno negativni, što smanjuje osjetljivost testa (14). Obzirom da sintetski opioidi poput tramadola i fentanila ne uzrokuju direktno otpuštanje histamina iz mastocita i bazofila poput prirodnih opioida, lažno pozitivni rezultati kožnih prick testova su rjeđi te je specifičnost testa u tom slučaju veća (10). Australaska studija uspoređivala je rezultate testiranja kožnim prick testom i intradermalnim testom na intravenske anestetike i opioide te je pokazala nema superiornosti jednog testa nad drugim i da su se ishodi dvaju testova međusobno podudarali 98% (15). U literaturi nema preciznih podataka o osjetljivosti i specifičnosti ovih testova, pa se pravi pozitivni i negativni rezultati ovih testova otkrivaju pomoću testa oralne ekspozicije (9). Razlike u rezultatima o pouzdanosti kožnog testa u odnosu na test oralnom ekspozicijom u ovom istraživanju u odnosu na podatke iz literature mogu biti posljedica malog uzorka ispitanika pa bi istraživanje trebalo ponoviti na većem uzorku, ali svakako govore u prilog tomu da im je pouzdanost prilikom testiranja na tramadol visoka zbog specifičnosti mehanizma djelovanja ovog lijeka u odnosu na prirodne opioidne lijekove. Također, podudarnost ishoda testiranja kožnim testovima s testovima oralne ekspozicije je veća kada se provode u preporučenom vremenskom odmaku od inicijalne reakcije na lijek što je u ovom uzorku ispitanika zadovoljeno.

Teške anafilaktičke reakcije nakon primjene tramadola su rijetkost i u literaturi je zabilježeno samo nekoliko takvih slučajeva (2,16,17), te nisu zabilježene niti u jednog ispitanika u istraživanju. Kožni osip i pruritus kao neželjenu reakciju nakon primjene tramadola prijavio je najveći broj ispitanika, dok je urtikarija prijavljena samo u jednom slučaju. Rumunjska studija u kojoj je provedena analiza podataka iz SmPC-a o učestalosti prijavljenih kožnih reakcija (vrlo česta, česta, neuobičajna, rijetka, vrlo rijetka) na različite lijekove pokazuje da su kožni osipi česta nuspojava kod opioidnih analgetika poput morfina, oksikodona

i tapentadola. Tramadol je pak svrstan u skupinu lijekova kod kojih je kožni osip neuobičajena nuspojava (18). U prikazu slučaja pacijenta koji je razvio četverodnevni makulopapulozni osip nakon primjene tramadola pretpostavljeno je da je kožna reakcija posljedica senzitivizacije križnom reaktivnošću na drugu komponentu lijeka (19). Pruritus je često prijavljivana nuspojava opioidnih analgetika, ali većinom se javlja kod parenteralne primjene ili kod neuraksijalne blokade. Uz već spomenuti mehanizam koji uključuje direktnu degranulaciju mastocita (a koji nije karakterističan za tramadol), mogući uzrok nastanka pruritusa je i senzitivizacija sklopa koji je odgovoran za nastanak svrbeža u SŽS-u, osobito kod neuraksijalne blokade (20). Od ostalih reakcija koje bi potencijalno upućivale na postojanje preosjetljivosti prijavljeno je crvenilo (češće) i oticanje lica, koje se pripisuju vazodilataciji perifernih krvnih žila zbog depresije centra za stabilizaciju vazomotorike (3). Kako su kožni testovi bili negativni te je i testom oralne ekspozicije isključena preosjetljivost na tramadol kod ispitanika koji su prijavili ove manifestacije, one vjerojatno nisu nastale posredovanjem imunskog sustava. Vrtoglavica, mučnina i povraćanje također su poznate i česte nuspojave tramadola i dobro je poznat mehanizam kojim su uzrokovane (21), štoviše, starije istraživanje provedeno na Sveučilištu u Hong Kongu pokazalo je da se značajno češće pojavljuju kod primjene tramadola (68,4%) nego kod primjene morfina (31,6%) u postoperativnoj analgeziji nakon intraoperativne primjene morfina (22). Iz tog razloga one se ne smatraju suspektnim alergijama i nisu značajno zastupljene u ovom uzorku pacijenata. Dispneja, koja je bila nešto češće prijavljena, u literaturi je opisana kod predoziranja tramadolom u kombinaciji s drugim lijekovima poput benzodiazepina i kod pojedinaca s oslabljenom bubrežnom funkcijom (23), ali kod monoterapije i u terapijskim dozama ona nije opisana kao nuspojava tramadola (3). Ovo se događa jer pacijenti obično ne razlikuju nuspojave lijeka od moguće reakcije preosjetljivosti te se često točno ne sjećaju vrste reakcije i vremenskog okvira unutar kojeg se reakcija dogodila od primjene lijeka jer nerijetko prođu i godine od inicijalne reakcije na lijek do alergološke obrade (24).

Većina ispitanika je prilikom uzimanja anamneze prijavila prethodne alergijske reakcije na druge lijekove, koje u većini slučajeva nisu bile potvrđene alergološkom obradom te se kod nekih pacijenata radilo o istovremenoj primjeni više lijekova u postoperativnoj analgeziji, pa nije poznato na koji od primjenjenih lijekova se razvila reakcija. Iz tog razloga, te se reakcije kod uzimanja podataka nisu smatrale alergijama, već neželjenim reakcijama na pojedine lijekove. Ovo istraživanje fokusirano je na neželjene reakcije na druge opioidne analgetike, analgetike drugih skupina i alergije na inhalacijske i nutritivne alergene. Dio ispitanika naveo

je pojavu neželjene reakcije kod korištenja kombinacije tramadola s paracetamolom ili deksketoprofenom, pa se ne može sa sigurnošću utvrditi koja je komponenta lijeka izazvala neželjenu reakciju. Kod tih ispitanika se postojanje neželjene reakcije zabilježilo i kod jedne i kod druge komponente kombinirane formulacije. Zbog toga je u rezultatima istraživanja kao najučestalija neželjena reakcija zabilježena ona na paracetamol, i to češće uz neželjenu reakciju na tramadol nego samostalno. Ti pacijenti su, osim testiranju preosjetljivosti na tramadol, podvrgnuti i testiranju preosjetljivosti na paracetamol, no rezultati tih testova su također bili negativni. Neželjene reakcije na deksketoprofen bile su rjeđe, također češće kod istovremene primjene s tramadolom, a to je posljedica toga što je manje pacijenata koristilo formulaciju tramadola s deksketoprofenom nego s paracetamolom. Neželjene reakcije na diklofenak, metamizol i ibuprofen su također bile nešto češće zabilježene kod onih ispitanika koji su imali neželjenu reakciju na tramadol nego samostalno. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) drugi su najčešći uzrok reakcija preosjetljivosti na lijekove poslije antibiotika (25) i često se koriste u kombinaciji s opioidnim anagleticima kod sindroma kronične boli (26) pa je potreban oprez i temeljita obrada kod pacijenata koji razviju neželjene reakcije pri takvoj terapiji. Prilikom prikupljanja podataka iz BIS-a u svrhu ovog istraživanja, nije pronađena informacija o istovremenoj primjeni ibuprofena ili diklofenaka s tramadolom, ali deksketoprofen, s kojim se tramadol nalazi u kombiniranom pripravku, može uzrokovati nespecifične reakcije poput osipa, kožnih ekcema, vrtoglavice te mučnine i povraćanja (27), a koje su pacijenti prijavili nakon primjene fiksne kombinacije s tramadolom. U pohranjenoj medicinskoj dokumentaciji ispitanika ovoga istraživanja također nema informacija o istovremenoj primjeni tramadola s metamizolom. U literaturi se ne opisuju interakcije između tramadola i NSAID-a koje bi mogle imati potencirajući ili inhibirajući učinak na bilo koji od lijekova te ne postoje niti opisani slučajevi križne reaktivnosti među istima, što je razumljivo jer imaju različitu kemijsku strukturu i mehanizam djelovanja. U svakom slučaju, prilikom primjene NSAID-a zajedno s tramadolom u liječenju sindroma kronične boli, treba na umu imati njihove nuspojave i češću pojavu reakcija preosjetljivosti na ove lijekove kako bi se izbjeglo učestalo proglašavanje njihovih nuspojava alergijama na tramadol i stvaranje otpora pacijenata prema primjeni tramadola u budućnosti. Jedan ispitanik s neželjenom reakcijom na tramadol prijavio je neželjenu reakciju u obliku svrbeža i periorbitalnog crvenila na kodein, i to ne kod monoterapije, već nakon primjene bezreceptnog pripravka za liječenje simptoma prehlade i gripe u kojem se kodein nalazi u fiksnoj kombinaciji s paracetamolom, kofeinom i propifenazonom. Tako je i u ovome slučaju prava uloga opioidnog lijeka u razvoju neželjene reakcije upitna. U pojedinaca s preosjetljivošću na bilo koji opioidni analgetik tramadol je

kontraindiciran (1), ali ne postoje dokazi o križnoj reaktivnosti tramadola s ostalim opioidnim analgeticima (28).

Za razliku od alergija na lijekove, alergije na inhalacijske i nutritivne alergene potvrđene su alergološkim testiranjima kod ispitanika koji su ih prijavili. Neke medikamentozne formulacije mogu sadržavati aditive poput zaslađivača, laktoze i parabena koji mogu izazvati alergijsku reakciju u preosjetljivih pojedinaca (29). Neki oblici tramadola za oralnu primjenu sadržavaju želatinu kao pomoćnu tvar (30) te ona može kod preosjetljivih pojedinaca izazvati alergijsku reakciju. U medicinskoj dokumentaciji ispitanika nije zabilježena preosjetljivost na želatinu te rezultati nisu pokazali povezanost između preosjetljivosti na inhalacijske i nutritivne alergene i neželjenih reakcija na tramadol.

Veći dio ispitivanog uzorka činile su žene, dok su samo dva ispitanika bila muškog spola i nisu prijavili prethodne neželjene reakcije na tramadol. Može se pretpostaviti da je takva velika razlika u podjeli ispitanika prema dobi posljedica malog uzorka. Ipak, u retrospektivnoj kohortnoj studiji iz 2021. provedenoj u Sjedinjenim Američkim Državama na velikom broju ispitanika pronađeno je da su neželjene reakcije na opioidne analgetike, osobito na tramadol i oksikodon, puno češće prijavljivane od strane žena, nego od strane muškaraca. U toj studiji su, zbog vrlo niske incidencije pravih alergija na opioide i česte pogrešne klasifikacije nuspojave lijekova kao alergija, nuspojave opioidnih lijekova i alergijske reakcije na njih zajedno uvrštene u kategoriju neželjenih reakcija na opioidne lijekove (31). Druga studija provedena u Italiji pokazuje da se neželjene reakcije, među njima i reakcije preosjetljivosti, na opioidne analgetike doista češće javljaju u žena nego u muškaraca, iako su im za postizanje kontrole boli potrebne manje doze lijeka (32). Jedan od razloga tomu je i činjenica da se opioidni analgetici češće prepisuju ženama jer su one sklonije bolestima muskuloskeletnog sustava koje dovode do pojave sindroma kronične boli. Žene također češće imaju komorbiditete, poput depresije, koji pojačavaju percepciju i utječu na modulaciju boli pa su podložnije razvoju sindroma kronične boli (33). Američka studija (24) pokazala je manje razlike obzirom na dob kod pacijenata koji su imali prethodne reakcije preosjetljivosti ili netolerancije na opioidne analgetike, koje su u ispitanika starije životne dobi bile nešto češće. Međutim i ta studija pokazala je da je stvarna stopa alergijskih reakcija na opioidne analgetike precijenjena. Općenito, reakcije preosjetljivosti na lijekove mogu se javiti u bilo kojoj životnoj dobi, a najčešće su u odrasloj dobi između 18. i 65. godine (34). Rezultati portugalske studije (35) ukazuju na postojanje poveznice između smrti od anafilaksije uzrokovane lijekovima i starije odrasle dobi (medijan je između 58. i 60. godine), a što je posljedica većeg broja komorbiditeta i drugih lijekova poput

$\beta$ -blokatora u kroničnoj terapiji. No literatura ne pruža konkretne podatke o povezanosti dobi i prave preosjetljivosti na tramadol, što je posljedica izrazito rijetkih slučajeva u praksi. Obzirom da u ovome uzorku nema niti jednog ispitanika s pozitivnim bilo kojim od provedenih testova, ovdje se ne može govoriti o postojanju poveznice između rezultata testiranja preosjetljivosti na tramadol i demografskih podataka o dobi i spolu.

Na temelju podataka iz medicinske dokumentacije za svakog je ispitanika izračunat je Charlsonov indeks komorbiditeta (CCI). To je važan prognostički alat koji na temelju dobi te broja i težine komorbiditeta određuje rizik smrtnosti (36). Očekivano, rezultati su pokazali snažnu povezanost CCI s dobi ispitanika. Komorbiditeti, koji su uključeni u postupku određivanja Charlsonovog indeksa komorbiditeta, promatrani su i pojedinačno, no rezultati ovoga istraživanja nisu pokazali njihovu povezanost s ishodima testiranja preosjetljivosti na tramadol. Niti ispitanici koji imaju astmu ili alergijski rinitis, koji imaju atopijsku podlogu, nisu imali pozitivan niti kožni test, niti test oralnom ekspozicijom. Obzirom da su rezultati pokazali poveznicu određenih komorbiditeta, poput hipertenzije i preboljenog CVI, sa starijom životnom dobi, moguće je pretpostaviti da su neke od neželjenih reakcija na tramadol bile posljedica interakcije tramadola s nekim od lijekova koje su ispitanici imali u kroničnoj terapiji. Primjerice, poznat je indirektni utjecaj opioidnih analgetika na smanjenje učinka diuretika putem povećanog lučenja ADH (1). Indijska studija provedena na miševima (37) pokazala je da amlodipin pojačava antinociceptivni učinak tramadola, pa je pacijentima koji su na terapiji amlodipinom potrebna niža doza tramadola za postizanje kontrole boli te se pretpostavlja da uobičajene doze tramadola kod istih mogu izazvati izraženije nuspojave. Istovremena primjena tramadola i varfarina može produljiti protrombinsko vrijeme i povisiti INR, jer se R-enantiomer varfarina, poput tramadola, metabolizira putem CYP3A4. Tome doprinosi i inhibitorni učinak tramadola na ponovni unos serotonina u trombocite što povećava rizik od krvarenja (38).

Postoje ograničenja ovoga istraživanja. Jedno od njih je mali uzorak ispitanika s uskog geografskog područja što utječe na mogućnost generalizacije rezultata. Također informacije o prethodnim neželjenim reakcijama na tramadol i druge lijekove prikupljene su isključivo na temelju anamnestičkih podataka dobivenih od pacijenata, što utječe na njihovu pouzdanost. Osim toga, pacijenti se uglavnom nisu sjećali vremena koje je proteklo od primjene tramadola do pojave neželjene reakcije, pa nije bilo moguće odrediti je li se radilo o ranoj reakciji preosjetljivosti tipa I.

## 6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

- Kožni prick test, intradermalni test i test oralnom ekspozicijom bili su negativni u svih testiranih ispitanika.
- Ishodi kožnih testova podudaraju se u potpunosti s ishodima testova oralne ekspozicije.
- Nije uočena povezanost vrste i težine prethodne reakcije s rezultatima testiranja.
- Nije uočena povezanost komorbiditeta s rezultatima testiranja.
- Nije uočena povezanost rezultata testiranja s demografskim podacima dobi i spola.
- Nije uočena povezanost neželjenih reakcija i alergija na druge opioidne analgetike, analegetike drugih skupina i preosjetljivosti na inhalacijske i nutritivne alergene s rezultatima testiranja.



## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je analizirati postupke i ishode testiranja preosjetljivosti na tramadol u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju KBC Osijek, ispitati pouzdanost kožnog testa u odnosu na nalaz naknadnog testa oralnom ekspozicijom na lijek te ispitati povezanost rezultata testiranja s vrstom i težinom prethodne reakcije, komorbiditetima, dobi i spolom.

**Nacrt studije:** Presječna studija s povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je uključilo pacijente testirane na preosjetljivost na tramadol u Dnevnoj bolnici Dijagnostičko-terapijskog odjela za kliničku farmakologiju KBC-a Osijek u razdoblju od 1.1.2019. do 31.12.2023. godine. Na temelju medicinske dokumentacije ispitanika prikupljeni su demografski podatci i podatci o prethodnim neželjenim reakcijama na tramadol i druge lijekove, komorbiditetima i preosjetljivostima na druge alergene te su analizirani u odnosu na rezultate kožnih testova i provokacijskog testa na tramadol.

**Rezultati:** Istraživanje je uključilo 27 ispitanika od kojih je bilo 25 žena (92,6%) i 2 muškarca (7,4%). Aritmetička sredina prosječne dobi ispitanika iznosila je 55,5 godina. Svi provedeni testovi dali su negativne rezultate u svih ispitanika. Rezultati kožnih testova u potpunosti su se podudarali s rezultatima provokacijskog testa na tramadol. Nije pronađena povezanost rezultata testiranja s ispitivanim varijablama.

**Zaključak:** U ovoj presječnoj studiji preosjetljivost na tramadol nije dokazana u niti jednog ispitanika niti jednim od kožnih testova. Kod svih pacijenata postojala je potpuna podudarnost kožnih testova s provokacijskim testovima na tramadol, što je dokaz pouzdanosti testa u ovom uzorku ispitanika.

**Ključne riječi:** tramadol; opiodi; preosjetljivost; kožni testovi; provokacijskih testovi

## 8. SUMMARY

Outcomes of testing of hypersensitivity to tramadol

**Objectives:** The aim of this study was to analyze the processes and outcomes of tramadol hypersensitivity testing at the Outpatient Clinic for Clinical Pharmacology of the Clinical hospital Center KBC Osijek, to evaluate the reliability of the skin test in relation to the findings of a subsequent test with oral drug exposure and to examine the connection between the test results and the type and severity of the previous reaction, comorbidities, age and gender.

**Study design:** Cross-sectional study with historical data.

**Subjects and methods:** The research included patients tested for hypersensitivity to tramadol in the Outpatient Clinic of the Diagnostic and Therapeutic Department of Clinical Pharmacology of the Clinical hospital Center KBC Osijek, in the period from January 1<sup>st</sup> 2019, until December 31<sup>st</sup> 2023. On the base of the subjects' medical records, demographic data and data on previous adverse reactions to tramadol and other drugs, comorbidities and hypersensitivity to other allergens were collected and they were analyzed in relation to the results of skin tests and tramadol provocation test.

**Results:** The research included 27 subjects, 25 of whom were women (92.6%) and 2 were men (7.4%). The arithmetic mean of the average age of the subjects was 55.5 years. All the tests performed gave negative results in all subjects. The results of the skin tests completely coincided with the results of the tramadol provocation test. No correlation was found between the test results and the investigated variables.

**Conclusion:** In this cross-sectional study, hypersensitivity to tramadol was not demonstrated in any subject by any of the skin tests. The complete concordance of skin tests with tramadol challenge tests was demonstrante in all patients, which is the proof of reliability of those tests in this sample of research subjects.

**Keywords:** tramadol; opioids; hypersensitivity; skin tests; provocation tests

## 9. LITERATURA

1. Dhesi M, Maldonado KA, Patel P, Maani CV. Tramadol [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2024. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537060>. Datum pristupa: 8.10.2024.
2. Mori F, Barni S, Manfredi M, Sarti L, Pecorari L, Pucci N, i sur. Anaphylaxis to Intravenous Tramadol in a Child. *Pharmacology*. 2015 Jan 1;96(5-6):256–8.
3. Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija*. 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
4. Mihić D, Mirat J, Včev A. *Interna medicina udžbenik za studente medicine*. 1. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021.
5. Zhang B, Li Q, Shi C, Zhang X. Drug Induced Pseudoallergy: A Review of the Causes and Mechanisms. *Pharmacology*. 2018;110(1 - 2):104–10.
6. Demoly P, Adkinson N, Brockow K, Castells M, Chiriac A, Greenberger P, i sur. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69:420–37.
7. Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, Cardinale F, Crisafulli G, Liotti L, i sur. Mechanisms of hypersensitivity reactions induced by drugs. *Acta Biomed*. 2019;90(3-S):44–51.
8. Brockow K, Wurpts G, Trautmann A, Pfützner W, Treudler R, Bircher AJ, Brehler R, Buhl T, Dickel H, Fuchs T, Jakob T, Kurz J, Kreft B, Lange L, Merk HF, Mockenhaupt M, Mülleneisen N, Ott H, Ring J, Ruëff F, Sachs B, Sitter H, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Zuberbier T. Guideline for allergological diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in cooperation with the German Dermatological Society (DDG), the Association of German Allergologists (ÄDA), the German Society for Pediatric Allergology (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the German Society for Pneumology (DGP), the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, the Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI), the Austrian Society of Dermatology and Venereology (ÖGDV), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), and the German Documentation Center for Severe Skin Reactions (dZh). *Allergol Select*. 2023 Aug 9;7:122-139.

9. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, i sur. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013 Apr 25;68(6):702–12.
10. Stingentini L, Bianchi L, Tramontana M, Pigatto P, Patruno C, Corazza M, et al. Skin tests in the diagnosis of adverse drug reactions. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020;155(5):602–21.
11. Marušić M, i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
12. Saljoughian M. Opioids: Allergy vs. Pseudoallergy. *US Pharm*. 2006;7:HS-5 - HS-9.
13. Barbaud A, Garvey L, Torres M, Laguna J, Arcolaci A, Bonadonna P, i sur. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy*. 2023 Dec 28;79(3):565–79.
14. You AH, Kim JE, Kwon T, Hwang TJ, Choi JH. Early Skin Test after Anaphylaxis during Induction of Anesthesia: A Case Report. *Medicina*. 2020 Aug 7;56(8):394.
15. Fisher MM, Bowey CJ. Intradermal compared with prick testing in the diagnosis of anaesthetic allergy. *British Journal of Anaesthesia*. 1997 Jul 1;79(1):59–63.
16. Arslan K. Tramadol-Induced Anaphylaxis: A Rare Case. *Turkiye Klinikleri Journal of Case Reports*. 2022;30(4):238–41.
17. Grassmann C. An unusual adverse reaction to tramadol. *Anaesthesia*. 2008 Apr;63(4):442–2.
18. Ancuceanu R, Dinu M, Furtunescu F, Boda D. An inventory of medicinal products causing skin rash: Clinical and regulatory lessons. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019 Jul 31;18(6):5061–71.
19. Ghislain PD, Wiart T, Bouhassoun N, Legout L, Alcaraz I, Caron J, i sur. Toxic dermatitis caused by tramadol. *Annales De Dermatologie Et De Venereologie*. 1999 Jan 1;126(1):38–40.
20. Nguyen E, Lim G, Ross SE. Evaluation of Therapies for Peripheral and Neuraxial Opioid-induced Pruritus based on Molecular and Cellular Discoveries. *Anesthesiology*. 2021 Jun 14;135(2):350–65.
21. Manouchehri A, Nekoukar Z, Malakian A, Zakariaei Z. Tramadol poisoning and its management and complications: a scoping review. *Annals of Medicine and Surgery*. 2023 Jul 7;85(8):3982–9.

22. Ng J, Tsui S, Yang J, Ho F. Increased nausea and dizziness when using tramadol for post-operative patient-controlled analgesia (PCA) compared with morphine after intraoperative loading with morphine. *European Journal of Anaesthesiology*. 1998 Sep 1;15(5):565–70.
23. Hassanian-Moghaddam H, Farajidana H, Sarjami S, Owliaey H. Tramadol-induced apnea. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(1):26–31.
24. Powell M, Mueller S, Reynolds P. Assessment of Opioid Cross-reactivity and Provider Precipitations in Hospitalized Patients with Reported Opioid Allergies. *Annals of Pharmacotherapy*. 2019;53(11):1117–23.
25. Mota I, Gaspar A, Morais-Ameida M. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: From pathogenesis to clinical practice. *Rev Port Imunoalergologia*. 2018; 26(3): 207-220
26. Slater D, Kunnathil S, McBride J, Koppala R. Pharmacology of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Opioids. *Seminars in Interventional Radiology*. 2010 Dec 1;27(4):400–11.
27. Guler S, Ertok I, Sarin NY, Ramadan H, Katirci Y. Anaphylaxis after intravenous infusion of dexketoprofen trometamol. *Turk J Emerg Med*. 2016 Sep 29; 16 (3): 132-133
28. Saudi Medication Safety Center. OPIOID INTOLERANCE DECISION ALGORITHM [Internet]. 2014 May. Dostupno na adresi: [https://www.intmedsafe.net/wp-content/uploads/2014/11/Opioid\\_Intolerance\\_Decision\\_Algorithm.pdf](https://www.intmedsafe.net/wp-content/uploads/2014/11/Opioid_Intolerance_Decision_Algorithm.pdf). Datum pristupa: 21.08.2024.
29. Andreozzi L, Giannetti A, Cipriani F, Caffarelli C, Mastrorilli C, Ricci G. Hypersensitivity reactions to food and drug additives: problem or myth? *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*. 2021;90(3-S):80–90.
30. Kadry G. Comparison between gelatin/carboxymethyl cellulose and gelatin/carboxymethyl nanocellulose in tramadol drug loaded capsule. *Heliyon*. 2019 Sep;5(9):e02404.
31. Lopes GS, Bielinski S, Moyer AM, Jacobson DJ, Wang L, Jiang R, i sur. Sex differences in type and occurrence of adverse reactions to opioid analgesics: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2021 Jun;11(6):e044157
32. Crescioli G, Boscia E, Bettiol A, Pagani S, Spada G, Vighi G, i sur. Risk of Hospitalization for Adverse Drug Events in Women and Men: A Post Hoc Analysis of an Active Pharmacovigilance Study in Italian Emergency Departments. *Pharmaceuticals*. 2021 Jul 15;14(7):678–8.

33. Templeton KJ. Sex and Gender Issues in Pain Management. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2020 Apr 3;102(Suppl 1):32–5.
34. Pagani S, Lombardi N, Crescioli G, Vighi VG, Spada G, Andretta P, i sur. Drug-Related Hypersensitivity Reactions Leading to Emergency Department: Original Data and Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 May 16;11(10):2811.
35. Regateiro FS, Marques ML, Gomes ER. Drug-Induced anaphylaxis: An update on epidemiology and risk factors. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2020;181(7):481–7.
36. Glasheen WP, Cordier T, Gumpina R, Haugh G, Davis J, Renda A. Charlson Comorbidity Index: ICD-9 Update and ICD-10 Translation. *Am Health Drug Benefits*. 2019 Jun-Jul;12(4):188-197.
37. Modi H, Mazumdar B, Bhatt J. Study of interaction of tramadol with amlodipine in mice. *Indian Journal of Pharmacology*. 2013;45(1):76
38. Veltri KT, Olsufka WA. Bleeding and elevated INR Secondary to Concomitant Tramadol and Warfarin Administration. *P T*. 2019 Sep; 44(9):546-548

## 10. ŽIVOTOPIS

### OPĆI PODACI

Nika Šimić

Medicinski fakultet Osijek

J. Huttlera 4, 31000 Osijek

Datum i mjesto rođenja: 19. veljače 1999., Osijek

Adresa: Trg Ante Starčevića 8, 31551 Belišće

Telefon: +385989007171

E-mail: nsimic@mefos.hr

### OBRAZOVANJE

2017. – 2024. : Medicinski fakultet Osijek, Integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine, Osijek

2013. – 2017. : II. gimnazija Osijek, Osijek

2005. – 2013. : Osnovna škola Ivana Kukuljevića Belišće, Belišće

### OSTALE AKTIVNOSTI

4. – 6. travnja 2024. – aktivno sudjelovanje na kongresu studenata medicine i mladih liječnika OSCON, Osijek, Hrvatska

19. – 21. travnja 2024. – aktivno sudjelovanje na kongresu studenata medicinskih znanosti: İTF ÖBAK / SSRC 28th IMSSC, Istanbul, Turska

25. – 28. travnja 2024. – aktivno sudjelovanje na međunarodnom kongresu medicinskih znanosti – ICMS, Sofia, Bugarska