

Desenzibilizacija na antibiotike, kemoterapeutike i biološke lijekove

Franjo Gruber¹, Jasna Lipozenčić²

¹Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC Rijeka

²Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

SAŽETAK Desenzibilizacija na lijek postupak je kojim se postiže specifično privremeno stanje tolerancije prema lijeku na koji je bolesnik preosjetljiv. Indicirana je samo u slučajevima kad je primjena toga lijeka apsolutno nužna, jer ne postoji odgovarajuća zamjena (npr. penicilin u bolesnika s bakterijskim i subakutnim endokarditisom, u osoba s neurosifilisom, u trudnica koje boluju od sifilisa, kod kemoterapije za određeni tumor ili inzulin u teškoga dijabetičara). S obzirom na učestalost i značaj njihove primjene, potrebno je upozoriti na postupke desenzibilizacije prema antibioticima, kemoterapeuticima i biološkim agensima. Prije provedbe postupka desenzibilizacije važno je utvrditi tip preosjetljivosti – posredovan IgE–protutijelima ili kad je riječ o kasnoj preosjetljivosti s pomoću anamneze, kliničke slike te primjenom testova *in vivo* i *in vitro*, a često i provokacijskim testom. Desenzibilizacijski protokoli mogu, na neki način, biti rizični za bolesnika pa ih treba primijeniti uz najveću pozornost u odgovarajućoj ustanovi.

KLJUČNE RIJEČI antineoplastička sredstva; beta laktami; biološki lijekovi; imunološka desenzitizacija

Strane tvari unesene u ljudski organizam (ksenobiotici) izazivaju raznolike učinke. Lijekovi kao strane tvari, osim poznatih farmakoloških učinaka, također mogu prouzročiti brojne neželjene reakcije (*adverse drug reactions*). Mehanizmi koji uzrokuju te reakcije su raznovrsni, a nisu potpuno razjašnjeni. Suvremena klasifikacija neželjene reakcije na lijekove dijeli se u dvije osnovne skupine – tipa A i tipa B. U većini slučajeva reakcije su tipa A (80%), tj. očekivane i predvidive i mogu se pojaviti u svake osobe. Nastaju zbog toksičnih ili drugih farmakološki očekivanih učinaka, kao predoziranje, nuspojave, sekundarni učinci, akumulacija i interakcije. U 20% slučajeva reakcije su nepredvidive, tj. tipa B, i nisu vezane za farmakološko djelovanje lijeka. Neželjene reakcije tipa B obuhvaćaju alergije (preosjetljivost) na lijek, kad u njihovu nastanku sudjeluju imunosni mehanizmi, te neimunlosna preosjetljivost u koju se ubrajaju pseudoalergijske reakcije (pri neposrednom oslobađanju medijatora, npr. u slučaju histaminoliberatora), idiosinkratične reakcije vezane uz promjene u metabolizmu ili nedostatku enzima te intolerancija na lijekove.^{1,2}

Prema Svjetskoj alergijskoj organizaciji (engl. *World Allergy Organization* – WAO), te Europskoj akademiji za alergiju i kliničku imunologiju (engl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* – EAACI) alergije na lijekove mogu se klasificirati prema vremenskom razmaku između uzetog lijeka i nastalih reakcija. Nastaju se ranim reakcijama, kad nastaju unutar jednoga sata i posredovane su IgE–protutijelima. Kasne reakcije

ili odgođene (*delayed*), pojavljuju se nakon više sati ili dana. Kasne reakcije čine heterogenu skupinu reakcija, često uz pojavu kožnih manifestacija, a posredovane su IgG–protutijelima, IgM–protutijelima, limfocitima Th1 i Th2, citotoksičnim limfocitima, kemokinima i drugim efektornim stanicama.³

Neželjene reakcije na lijekove mogu se svrstati prema patogenetskim mehanizmima prema Coombsu i Gellu u četiri skupine: tipa I–IV.⁴ Četvrti tip reakcija danas se dijeli u četiri podskupine (IV a–d).⁵ Ove reakcije nisu isključive, jer se mogu preklapati. Pri tomu valja znati da isti lijek (haptent, prohaptent ili potpuni antigen) može imati nekoliko antigenskih determinanta i uzrokovati različite alergijske i nealergijske reakcije. Posljednjih godina neželjene reakcije na lijek čine znatan javnozdravstveni problem, zato su u središtu pozornosti liječnika. Razlog tomu jesu njihova učestalost, mogući fatalni ishod, uvođenje brojnih novih lijekova, stalni rast i starenje populacije te polipragmazija.⁶ Zbog toga, neki autori neželjene reakcije na lijek smatraju bolestima „medicinskog napretka“.⁷

Čimbenicima rizika za pojavu alergije na lijek smatraju primjenu više lijekova (polipragmazija), genske čimbenike, virusne infekcije (HIV, Epstein-Barrov virus, citomegalovirus, herpesvirus⁶ te cističnu fibrozu).^{8,9}

Lijekovi koji češće izazivaju neželjene reakcije jesu β–laktamski antibiotici, antineoplastični lijekovi te biološki lijekovi. U ovom članku autor rabi nazive: alergija na lijekove i preosjetljivost na lijekove kao zamjenjive

(sinonimi), iako smo svjesni da je pojam alergije vezan isključivo uz imunosne mehanizme, dok preosjetljivost može nastati i neimunosnim mehanizmima.³

U radu su iznesene mogućnosti postupka induciranih privremene tolerancije u bolesnika alergičnih na lijek prijeko potreban za liječenje osnovne bolesti.

OPĆI PRINCIPI DESENZIBILIZACIJE

Za liječnike, preosjetljivost na lijek znači izazov, jer utvrđivanje dijagnoze alergije na lijek i njezin točan mehanizam ponekad su zahtjevan zadatak, napose u bolesnika koji uzima više lijekova. Nemogućnost primjene odgovarajućega zamjenskog lijeka može zakomplikirati i terapiju.

Dijagnoza alergijske reakcije na lijek temelji se na iscrpnoj anamnezi, detaljnom kliničkom pregledu kože (kožne manifestacije su najčešće) i drugih organa, laboratorijskoj obradi (određivanje triptaze, CRP-a, eozinofila u krvi, KKS-a i drugog, ovisno o zahvaćenom organu), imunohistokemijskim pretragama. Nužni su alergijski testovi *in vivo* (ako su izvedivi) i *in vitro*. Međutim, danas neki autori smatraju da ni to nije dovoljno pa predlažu (zlatni standard) primjenu testa opterećenja (*gradual challenge*).¹⁰⁻¹³

U bolesnika u kojih je utvrđena preosjetljivost na lijek, ili postoji opravdana sumnja za to, treba prekinuti primjenu spornoga lijeka, uvesti odgovarajuću zamjenu, što, na žalost, nije uvijek moguće. U takvim je slučajevima danas važno preporučiti desenzibilizaciju (ili test opterećenja, ako postoji mala vjerojatnost da je riječ o alergiji). Desenzibilizacija na lijek je postupak kojim se postiže specifično privremeno stanje tolerancije prema lijeku na koji je bolesnik preosjetljiv.² Desenzibilizacija je indicirana samo u slučajevima kad je primjena toga lijeka apsolutno nužna, jer ne postoji odgovarajuća zamjena (npr. penicilin u bolesnika s endocarditis lenta, u osoba s neurosifilisom, u trudnica koje boluju od sifilisa, pri kemoterapiji za određeni tumor ili inzulin u teškog dijabetičara).

Desenzibilizacija je primarno indicirana za bolesnike u kojih je utvrđena rana preosjetljivost na lijek, tj. posredovana IgE-protutijelima.

Ovo utvrđujemo anamnezom, kliničkom slikom, kožnim testovima i nalazom specifičnih IgE-a. Ako ovi testovi nisu ostvarivi, npr. u slučajevima kad ne poznajemo antigenske determinante ili metabolite lijeka, možemo primijeniti desenzibilizaciju kad je velika vjerojatnost da je bolesnik alergičan na lijek. U novije vrijeme primjenom odgovarajućih protokola moguće je desenzibilizirati bolesnike u kojih reakcija na lijek nije posredovana IgE-protutijelima (kasna preosjetljivost), pa čak i kod neimunosnih reakcija na lijek. Zbog toga, neki autori u novije vrijeme preporučuju izraz „indukcija tolerancije na lijek“, što ima šire značenje od desenzibilizacije na lijek.¹²

Desenzibilizacija se može primijeniti u odraslih osoba, u djece i trudnica, ali uz pridržavanje odgovarajućih mjera opreza. Budući da se radi o rizičnom postupku,

treba ga provoditi isključivo u specijaliziranim ustanovama s osposobljenim osobljem i mogućnošću oživljavanja. Desenzibilizacija se može primijeniti peroralnim putem ili intravenski², a ponekad intraperitonealnim i inhalatornim putem. Postupak obuhvaća primjenu lijeka uz postupno povećanje doze svakih 15–30 minuta uz pažljivo praćenje stanja bolesnika. Privremena tolerancija može se postići ubrzanom desenzibilizacijom (*rapid desensitization*), ako se to postiže tijekom nekoliko sati, ili sporom desenzibilizacijom (*slow desensitization*), kad se tolerancija postiže za nekoliko dana.¹⁴

Stanje tolerancije lako se dokazuje negativizacijom kožnoga testa.

Unatoč brojnim istraživanjima na mastocitima i bazofilima, na životinjama ili na kulturama, precizan mehanizam desenzibilizacije, još uvijek je nerazjašnjen. Smatra se da, možda, dolazi do internalizacije antigen-IgE-FcεR1 kompleksa u mastocitima, ili smanjenja signala transdukcijske molekule Syk, promjene u razini Lyn-kinaze ili sniženja razine transdukcijskoga transkripcijskog aktivatora 6 (STAT6).¹⁵⁻¹⁶ Važna je inhibicija ulaska kalcija u mastocite i bazofilne leukocite.

Desenzibilizacija započinje s vrlo malim dozama lijeka (1000 puta manjim od doze za intradermalno testiranje ili 1/10.000 ili 1/100.000 od terapijske doze).^{2,12}

Na žalost, postupak desenzibilizacije može prouzročiti komplikacije (urtikarija, eritem, svrbež), koje se mogu riješiti prilagođivanjem doze ili simptomatskom terapijom. Rijetko može nastati i anafilaktična reakcija. Treba upozoriti da ponekad desenzibilizacija nije uspješna, a postignuta tolerancija je kratkotrajna, jer se brzo gubi. Zbog toga, pri primjeni novoga ciklusa kemoterapije, bolesnika treba ponovno desenzibilizirati. Na kraju, treba istaknuti da je desenzibilizacija kontraindicirana u bolesnika sa Stevens-Johnsonovim sindromom, kod toksične epidermalne nekrolize, alergijskoga vaskulitisa, hemolitičke anemije, intersticijskoga nefritisa, DRESS-a (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) te hepatitisa.^{12,17}

Bolesnike s astmom ili sa srčanim zatajivanjem, prije desenzibilizacije treba stabilizirati. U bolesnika s ranim reakcijama na lijek nepoželjna je primjena antihistaminika i kortikosteroida, zbog mogućnosti maskiranja početnih znakova alergijske reakcije.¹⁷ U slučajevima kasne reakcije i pri primjeni kemoterapije, ti su lijekovi dopušteni. Sličan postupak je postupno opterećenje (*gradual challenge*), koji primjenjujemo u slučajevima kad je alergija na lijek malo vjerojatna. Pri tomu je početna doza veća, ali je i svaka nova doza oko pet puta veća od prethodne.^{2,12} Kontraindikacije su iste kao kod desenzibilizacije.

DESENZIBILIZACIJA NA ANTIBIOTIKE

Antibiotici su lijekovi najvažniji u liječenju bakterijskih infekcija. Među najčešće primjenjivanim antibioticima su β-laktamski antibiotici, zbog njihove velike učinkovitosti, male toksičnosti te niskih cijena. U Europi i u Hrvatskoj β-laktamski se antibiotici primjenjuju veoma često.¹⁸

β -laktamski antibiotici prema kemijskoj se strukturi dijele ovisno o tome čini li ih jedan laktamski prsten, laktamski prsten uz peteročlani ili šesteročlani prsten te prema različitim bočnim lancima. To su penicilini, cefalosporini, karbopenemi, monobaktami te klavani.¹⁹ U praksi se mogu klasificirati i prema trajanju djelovanja, širini spektra i otpornosti ili neotpornosti prema β laktamazi.

Unatoč svojoj velikoj učinkovitosti prema nekim bakterijama, β -laktamski antibiotici imaju i određene nedostatke: pojava bakterijske rezistencije, prisutnost β -laktamaze u nekim bakterijama, mogućnost razvoja različitih oblika alergije (posredovana IgE-om, IgG-om, IgM-om, pojava stanične preosjetljivosti), te mogućnosti razvoja križnih reakcija između pojedinih β -laktamskih antibiotika.

Prema tomu, β -laktamski antibiotici mogu prouzročiti bilo koji oblik imunosne preosjetljivosti prema Coombsu i Gellu, ali najčešće pri njihovoj topičkoj i parenteralnoj primjeni, rjeđe pri oralnoj.

Epidemiološka su istraživanja utvrdila da 10% bolesnika navodi da je imalo/ima alergiju na penicilin. Testiranje *in vitro* i *in vivo* pokazalo je da čak u 90% slučajeva nema alergije na penicilin. Zato se u tih bolesnika penicilin može slobodno primijeniti u terapiji.^{20,21} Korisno je znati da bolesnici alergični na penicilin s vremenom (pet ili više godina) mogu postati tolerantni na njega.^{22,23}

U nekih se bolesnika može razvijati multipla preosjetljivost na lijekove, tj. alergija na strukturalno različite skupine lijekova, što može biti simultano ili nakon više godina.²⁰ Naravno, tu nije riječ o križnim reakcijama.

Desenzibilizacija na penicilin i druge β -laktamske antibiotike (BLA) opisana je u stručnoj literaturi, napose ako su imali rani oblik alergije, kao urtikariju, angioedem, anafilaksiju. β -laktami su male molekule (hapteni) s molekularnom masom manjom od tisuću kilodaltona (kD). Kako bi postali pravi antigeni vežu se kovalentno za neki peptid ili protein (*carrier*), obično preko lizina.

Po ulasku u dendritične stanice antigen predodčen TH2-limfocitima, stimulira limfocite B, koji prelazeći u plazma-stanice luče IgE-protutijela. Ta se protutijela vežu za receptore na efektorskim stanicama: mastocite u tkivima te bazofile u krvi. Novim ulaskom antigena u organizam (lijeka) dolazi do njegova vezanja za dvije molekule IgE-a (premošćivanje) na receptorima, što na kraju rezultira degranulacijom spomenutih stanica i oslobađanjem upalnih medijatora (histamin, proteaze, PAF, prostaglandini).

Smatra se, u novije vrijeme, da se lijek može ponekad i neposredno vezati za TCR limfocita, odnosno MHC dendritičnih stanica. To čini tzv. Pi-koncept (*pharmacologic interaction*), što dovodi do imunosne stimulacije.²⁴

Dijagnoza preosjetljivosti posredovane IgE-protutijelima na penicilin, temelji se na postupnoj proceduri: detaljnoj anamnezi dobivenoj od bolesnika, odnosno roditelja u slučaju djece, te pregledom liječničke dokumentacije. Međutim, podaci nisu uvijek potpuni ili

dovoljno pouzdani. Zato je važno, kad je god moguće, primijeniti kožne testove i testove *in vitro*, a prema nekim autorima i provokacijski test.^{23,25,26}

Anamneza i kožni testovi temelj su za utvrđivanje tipa preosjetljivosti te identifikaciju antigena, a pouzdaniji su od testova *in vitro*.¹² Obično se izvode između 3. tjedna i 3. mjeseca nakon neželjene reakcije. Primjena i jednih i drugih testova može zamijeniti provokacijski test i učiniti ga nepotrebnim.²³

Pažljivo izvedeni kožni testovi bitan su nalaz za identifikaciju antigena i bolji su pokazatelji ranoga tipa preosjetljivosti posredovane IgE-protutijelima od testova *in vitro*, a pri tomu su i jeftiniji.¹² Kod reakcija preosjetljivosti tipa I primjenjuje se ubodni test (*prick-test*), a ako je negativan, i intradermalni test. Testovi se izvode na volarnoj strani podlaktice, po mogućnosti s degradiranim produktom penicilina: glavna determinanta peniciloil-polilizin (PPL) i minorna determinantna mješavina: penicilinati, peniloat, penicilin G, ali testiranje treba izvoditi i s amoksicilinom ili drugim β -laktamskim antibioticima.

Da bi se izbjegle pogreške u tumačenju testa, treba utvrditi da bolesnik nije uzimao antihistaminike, kortikosteroide, tricikličke antidepresive, jer oni mogu utjecati na ishod testa. Istodobno treba primijeniti pozitivnu (histamin) i negativnu (fiziološka otopina) kontrolu. Test se odčitava nakon 15–20 minuta. Test je pozitivan, ako je promjer urtike 3 mm veći od negativne kontrole. Negativni kožni test ima visoko prediktivno značenje (99%) da bolesnik nije alergičan na penicilin.¹² U slučaju kad ne raspolažemo standardiziranim determinantama možemo testirati s pomoću samoga lijeka, pazeći pri tomu da ne primijenimo toksičnu koncentraciju.

U bolesnika s manifestacijama kasne preosjetljivosti, kao što je kontaktni alergijski dermatitis na lijek, fiksni eritem, makulopapulozni egzantemi, akutni generalizirani pustulozni egzantem (AGEP), te kod fotoalergije *in vivo*, primjenjuje se test krpicom (*patch-test*), foto-*patch-test* i intradermalni test koji se odčitava kao kasna reakcija. Od testova *in vitro*, u većim se centrima primjenjuje test blastične transformacije limfocita (LTT).¹² On je manje osjetljiv, napose kod slučajeva Stevens-Johnsonova sindroma i kod toksične epidermalne nekrolize (TEN).

Kod rane preosjetljivosti na β -laktame metode *in vitro* značajnije su u slučajevima kad je koža difuzno promijenjena ili su bolesnici bili liječeni antihistaminicima. Metode *in vitro* su bezopasne, a dokazuju da je reakcija vezana uz prisutnost specifičnih protutijela IgE-razreda. Na žalost, one su manje osjetljive od kožnih testova, mogu se izvoditi samo za manji broj lijekova, skupe su i dulje treba čekati na rezultat.²³ Među prvim, uvedeni su radioalergosorbentni test (RAST), enzimoimunosorbentni test (ELISA), te fluoroenzimatski test (FEIA). U novije je vrijeme uveden test aktivacije bazofila (BAT), baziran na protočnoj citometriji kojom se utvrđuje ekspresija CD63 i CD203c na površini bazofila nakon degranulacije. Moguća je i primjena CAST-testa (*Cellular antigen stimulation test*), koji se temelji na oslobađanju

sulfidnih leukotriena, nakon kontakta lijeka s IgE-protutijelima na staničnoj membrani, no pouzdanost testa nije dovoljno istražena.²³

Različiti BLA mogu prouzročiti križne reakcije, zbog sličnosti u kemijskoj strukturi. Te se reakcije ne mogu testirati *in vitro*, pa je nužno ispitivanje *in vivo*.

Kad je potvrđena ili je vrlo vjerojatna alergija na određeni lijek, nakon dobivenog pisanoga pristanka bolesnika, odnosno roditelja (u slučaju djece), primjenjuje se ubrzana desenzibilizacija na penicilin ili drugi BLA, oralnim ili intravenskim putem, postupno udvostručujući dozu u pravilnim razmacima. Desenzibilizacija na lijekove – uglavnom penicilin, počela se primjenjivati još 1946. godine.²⁸ Tijekom vremena opisani su u stručnoj literaturi brojni pojedinačni slučajevi, ali i nekoliko serija bolesnika podvrgnutih desenzibilizaciji penicilinom uz različite protokole. Posebnu pozornost zaslužuje metoda koju su uveli Sullivan i sur. 80-ih godina prošloga stoljeća. Na skupini od 15 trudnica liječenih zbog sifilisa ili endokarditisa, uspješno su proveli desenzibilizaciju.²⁹⁻³¹ Također, na istoj su skupini prvi put anamnezom i kožnim testovima dokazali povezanost alergije povezane s protutijelima IgE-razreda. Primijenili su metodu oralne desenzibilizacije, lakše primjenjivu, s manje teških nuspojava i jeftiniju od intravenske. Početne doze bile su oko 1/10.000 od terapijske doze, a sljedeće su doze udvostručivane svakih 15 minuta, ako bolesnik nije pokazivao znakove alergijske reakcije.³⁰

Procedura se sastojala od 14 koraka (etapa) i trajala 4–6 sati (tablica 1). Nakon desenzibilizacije bolesnik može odmah odgovarajućim postupkom primiti terapijsku dozu penicilina. Procedura je ponekad bila praćena određenim nuspojavama, kao što su svrbež, eritemi, urtikarija (u 1/3 bolesnika), ali vrlo rijetko anafilaksijom. Određene probleme mogu imati bolesnici s bolestima probavnoga trakta ili kad lijek ne mogu uzeti na usta. Moguće rješenje je gastrična sonda.³²

Neki su autori primijenili desenzibilizaciju intravenskim putem, dajući bolus svakih 15 minuta ili s pomoću infuzije u 17 koraka. (tablica 2). Nakon desenzibilizacije odmah započinje terapija, pazeći pri tomu da bolesnik ostane pod stalnom dozom do kraja liječenja. Naime, preduga stanka (48 sati) može dovesti do gubitka tolerancije. Pri terapiji penicilinom bolesnik treba 2–3 puta na dan dobiti odgovarajuću dozu (pri primjeni benzatin-penicilina to nije potrebno). Pri desenzibilizaciji s BLA-om neki daju prednost oralnoj primjeni, zbog manje opasnosti od teških reakcija. U bolesnika s cističnom fibrozom, lijek ipak treba primijeniti intravenskim putem, zbog loše apsorpcije iz probavnoga trakta.³²

Nakon uvođenja cefalosporina u liječenje infekcija, često su bile opažene križne reakcije (5–15% slučajeva). Naime, cefalosporini i penicilin sadržavaju isti BL-prsten, a ti su pripravci prije 1980. godine sadržavali i tragove penicilina.¹⁴ Novije generacije cefalosporina (III–IV) rjeđe daju križne reakcije (1–3%) i češće su vezane uz bočne lance.¹⁴ Bolesnici alergični na cefalosporine, ako imaju negativan kožni test na penicilin, mogu se liječiti njime. Azitreonam (monobaktam) ne daje križne

TABLICA 1. Oralna desenzibilizacija penicilinom

Doza	Penicilin (mg/mL)	Količina (mL)	Dana doza (mg)	Kumulativna doza (mg)
1	0,5	0,1	0,05	0,5
2	0,5	0,2	0,1	0,15
3	0,5	0,4	0,2	0,35
4	0,5	0,8	0,4	0,75
5	0,5	1,6	0,8	1,55
6	0,5	3,2	1,6	3,15
7	0,5	6,4	3,2	6,35
8	5	1,2	6	12,35
9	5	2,4	12	24,35
10	5	5	25	49,35
11	50	1	50	100
12	50	2	100	200
13	50	4	200	400
14	50	8	400	800

Interval između pojedinih doza – 15 minuta

Prema: Sullivan TJ. Drug Allergy. In : Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, eds. Allergy : Principles and Practice. 4th ed. St. Louis, Mosby 1993:1740.

reakcije s β -laktamima (osim rijetko cefalosporinima), a karbopenemi kao imipenem rijetko daju križnu reakciju s penicilinom. Bolesnici s kasnom preosjetljivošću na BLA nemaju često križnu reakciju.³³

Principi opisani za desenzibilizaciju BLA-om mogu se primijeniti i pri alergiji na druge antibiotike, ali se preporučuje primijeniti protokole iz novije literature.³³⁻³⁶ Vankomicin je antibiotik važan u liječenju infekcije MRSA-om i bolesnika s kolitisom izazvanim bakterijom *Clostridium difficile*. Njegovom primjenom može se razviti, tzv. „red man syndrome“. Budući da triptaza nije povišena u krvi bolesnika, vjerojatno se radi o neposrednom djelovanju lijeka na mastocyte. U tim slučajevima korisno je usporiti tijek infuzije.

Pri primjeni drugih antibiotika, poput makrolida, tetraciklina te aminoglikozida (streptomycin, neomicin, tobramicin) u slučaju rane preosjetljivosti (posredovane IgE-protutijelima), također se preporučuje desenzibilizacija ako su kožni testovi pozitivni. Na žalost, budući da nam nisu poznate antigenske determinante, treba primijeniti sam lijek u odgovarajućoj razrijeđenoj koncentraciji. Za dijagnozu preosjetljivosti na te antibiotike, kožni su testovi manje osjetljivi i specifični od testiranja s BLA-om.

Bolesnici liječeni fluorokinolonima (ciprofloksacin, levofloksacin, moksifloksacin), isto tako, često mogu razviti različite alergijske reakcije. Za kožni test problem je iritacija, a možda i senzibilizacija. To vrijedi i za bolesnike liječene trimetoprimom u kombinaciji sa sulfometoksazolom, napose ako boluju od AIDS-a. I u ovih bolesnika moguća je brza ili spora desenzibilizacija.

TABLICA 2. Intravenska desenzibilizacija infuzijom penicilina

Doza	Penicilin (mg/mL)	Količina (mL)	Dana doza (mg)	Kumulativna doza (mg)
1	0,1	0,1	0,01	0,01
2	0,1	0,2	0,02	0,03
3	0,1	0,4	0,04	0,07
4	0,1	0,8	0,08	0,15
5	0,1	1,6	0,16	0,31
6	1	0,32	0,32	0,63
7	1	0,64	0,64	1,27
8	1	1,2	1,2	2,47
9	10	0,24	2,4	4,87
10	10	0,48	4,8	10
11	10	1	10	20
12	10	2	20	40
13	100	0,4	40	80
14	100	0,8	80	160
15	100	1,6	160	320
16	1000	0,32	320	640
17	1000	0,64	640	1280

Interval između pojedinih doza – 15 minuta

Prema: Sullivan TJ. Drug Allergy. In : Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, eds. Allergy: Principles and Practice. 4th ed. St. Louis, Mosby 1993: 1741.

Sulfonamidi, u određenim etničkim skupinama, mogu često izazvati Stevens-Johnsonov sindrom i TEN. U takvim slučajevima desenzibilizacija je kontraindicirana.

Kod alergije na sulfonamide često postoji bojazan za križne reakcije s nekim diureticima i pripravcima sulfonilureje, zbog sličnih kemijskih struktura. No, ti spojevi imaju aromatski amin na N4 i prsten na N1 poziciji koji to inhibiraju.

Posebnu pozornost treba posvetiti pojavi alergije prema tuberkulostaticima prve linije, jer je u posljednje vrijeme učestalost tuberkuloze u porastu u nekim zemljama. Poznato je da se standardna terapija tuberkuloze sastoji u primjeni 3–4 antituberkulotika prve linije (izoniazid, rifampicin, etambutol, streptomycin i pirazinamid).

U slučaju alergije na ovu terapiju teško je utvrditi koji je od tih lijekova izazvao preosjetljivost. U takvim slučajevima, u obzir dolazi desenzibilizacija ili primjena antituberkulotika druge linije.³⁷

Osim alergije na antibiotike treba misliti i na mogućnost preosjetljivosti na neke od aditiva (npr. boja tartrazin za kapsule) ili na adulteraciju samog lijeka.

Sve spomenuto, načelno vrijedi za odrasle i za dječju preosjetljivost na antibiotike.

DESENZIBILIZACIJA NA KEMOTERAPEUTIKE I BIOLOŠKE AGENSE

Kemoterapeutici (antineoplastični agensi) primjenjuju se u liječenju brojnih zloćudnih tumora, ali ponekad se primjenjuju i kod različitih upalnih bolesti, kao što su psorijaza i reumatoidni artritis. Kemoterapeutici imaju uski terapijski indeks pa u bolesnika često mogu nastati neželjene reakcije tipa A, a nisu rijetke ni reakcije tipa B, posredovane imunosnim ili neimunosnim mehanizmima. Lau i sur., utvrdili su najčešće neželjene reakcije prilikom primjene kemoterapijskih lijekova: mučnina, povraćanje, kožni osipi, alopecije, proljevi i oštećenja koštane srži³⁸, a važno je da su u 88% slučajeva bile predvidive i mogle su se izbjeći. Da bi kemoterapija bila uspješnija i spriječila pojavu rezistencije, ti se lijekovi obično primjenjuju u kombinaciji (polikemoterapija), često uz adjuvante, antiemetike, analgetike i dr. Zbog toga je u slučaju neželjene reakcije teško utvrditi koji je lijek uzrok. Drugi problem jest primjena kožnih testova u dijagnostici preosjetljivosti, jer su kemoterapeutici često iritansi (npr. bleomicin, fluorouracil, dekarbazin, taksani) ili čak vezikanti kao doksorubicin, daunorubicin, mitomicin, vinblastin, vinkristin, aktinomicin C.³⁹ Kao i kod drugih lijekova, u slučaju preosjetljivosti treba najprije utvrditi uzročni lijek i tip neželjene reakcije, s pomoću anamneze, kliničkog pregleda i primjenom alergijskih testova.

U slučaju reakcije posredovane IgE-protutijelima brza desenzibilizacija je bitna, jer odgovarajućeg alternativnog lijeka nema. Preosjetljivost se često zapaža pri primjeni platinskih spojeva, taksana, asparaginaze, podofilotoksina, prokarbazina, a u novije vrijeme i bioloških lijekova. Rjeđe to opažamo pri primjeni metotreksata, vinka-alkaloida te bleomicina.^{17,40}

Sedamdesetih godina prošloga stoljeća, među alkilirajuće agense uvedeni su u liječenje tumora testisa, jajnika, jednjaka i kolona različiti platinski spojevi. Oni uzrokuju pogrešno sparivanje lanaca DNA. Ubrzo je zapaženo da spojevi platine uzrokuju reakcije preosjetljivosti u onkoloških bolesnika. Prvi uvedeni spoj, cisplatin, bio je uspješan u liječenju raznih solidnih tumora, ali je bio izrazito neurotoksičan, nefrotoksičan i ototoksičan pa je ubrzo zamijenjen karboplatinom i oksaliplatinom.⁴¹ Platinski spojevi mogu inducirati preosjetljivost u oko 20% bolesnika. U većini slučajeva, riječ je o reakcijama tipa I, a pojavljuju se nakon 5–10 ciklusa kemoterapije. Karboplatin često uzrokuje promjene na koži, kao što su palmarni eritem, „flushing“, svrbež, urtikarija, angioedemi. U 50% slučajeva pojavljuju se i teže nuspojave, kao dispneja, kardiovaskularni problemi (hipotenzija, hipertenzija, bol u prsima i srčani zastoj), manifestacije od strane probavnog trakta (abdominalna bol, proljevi) i anafilaksija.⁴² Desenzibilizacija je u tim slučajevima pretežito uspješna, ali može biti praćena neželjenim reakcijama.

M. Castells i sur. iz Bostona, predložili su protokol koji čine tri otopine različitih koncentracija karboplatine. Svaka od tih otopina primjenjuje se u četiri etape.

TABLICA 3. Desenzibilizacija karboplatinom (350 mg)

		Puna doza 350 mg		Totalna doza u svakoj bočici	
Otopina A		250 mL s 0,014 mg/mL		3500	
Otopina B		250 mL s 0,140 mg/mL		35.000	
Otopina C		250 mL s 1389 mg/mL		347.246	
Doza	Otopina	Brzina/mL/h	Vrijeme/min	Primijenjeno/mg	Kumulativna doza/mg
1	A	2	15	0,0070	0,0070
2	A	5	15	0,0175	0,0245
3	A	10	15	0,0350	0,0595
4	A	20	15	0,0700	0,1295
5	B	5	15	0,1750	0,3045
6	B	10	15	0,3500	0,6545
7	B	20	15	0,7000	1,3545
8	B	40	15	1,4000	2,7545
9	C	10	15	3,4725	6,2270
10	C	20	15	6,9449	13,1719
11	C	40	15	13,8898	27,0617
12	C	75	186	322,9383	350,0000
Totalno vrijeme			351		

Modificirano prema: Castells M. Drug desensitization in oncology: chemotherapy agents and monoclonal antibodies. In Pichler WJ ed. Drug hypersensitivity. Basel, Karger 2007:416.

Stanke između pojedinih etapa su po 15 minuta (tablica 3), a primjenjuju se intravenski ili intraperitonealno.⁴² Nuspojave kod tog protokola su obično rjeđe i blaže.

Kožni se testovi primjenjuju prije svakoga novog ciklusa terapije da bi se pravodobno otkrila senzibilizacija i eventualne križne reakcije. Važno je naglasiti da sve neželjene reakcije na platinu nisu uvijek posredovane IgE-protutijelima. Trombocitopenija i hemoliza mogu biti tipa II ili III prema Coombsu i Gellu, a neke su reakcije vezane uz limfocite T (tipa IV). U novije su vrijeme uvedeni u terapiju platinski spojevi, kao satraplatin i picoplatin. Njihova učinkovitost i sigurnost nisu još dovoljno proučeni.

Taksani, kao paklitaksel i docetaksel, dobivaju se sa stabala porodice *Taxus* (*Taxus brevifolia* i *Taxus baccata*) i primjenjuju se u liječenju zloćudnih tumora jajnika, dojke, ali i drugih tumora. Također, često uzrokuju neželjene reakcije. Obično se reakcije pojavljuju nakon nekoliko sekunda ili kratko nakon početka prvog ili drugog ciklusa. Izgleda da je riječ o anafilaktoidnim reakcijama, čiji mehanizam još nije razjašnjen, ali vjerojatno se radi o izravnom oslobađanju medijatora iz mastocita i bazofila.⁴¹ U novije vrijeme njihovom primjenom u sporijim infuzijama, uz premedikaciju antihistaminicima (H_1 -antagonisti i H_2 -antagonisti), primijenjenim intravenski 30 minuta prije infuzije te kortikosteroidima, učestalost nuspojava smanjila se na 5–10 %.⁴¹ Kožni su testovi od

male koristi u dijagnozi neželjenih reakcija. Izgleda da su neželjene reakcije vezane uz lipidno otapalo kremoform (taksani nisu topljivi u vodi) dobiveno iz ricinusova ulja ili konzervans polisorbata 80, koji aktiviraju komplement ili neposredno djeluju na stanice.⁴³ U slučaju da je premedikacija nedovoljna za inhibiciju reakcije preosjetljivosti, može se primijeniti desenzibilizacija ili preporučiti drugi taksan.

L-asparaginaza je enzim koji se dobiva iz bakterije *Escherichia coli* ili drugih mikroorganizama, a primjenjuje se u liječenju limfatične leukemije u djece i odraslih. Lijek se primjenjuje iv. ili im., jer se kao protein razgrađuje u želucu. Ponekad može prouzročiti rane alergijske neželjene reakcije, posredovane IgE-protutijelima pa i anafilaksiju. U tim se slučajevima preporučuje ili pripravak dobiven od drugog mikroorganizma ili desenzibilizacija.⁴⁴ Opažene su i reakcije preosjetljivosti u bolesnika liječenih citostatičkim antibioticima, kao što je doksorubicin (prije adriamicin).

U tim je slučajevima indicirana desenzibilizacija. Prokarbazin koji se primjenjuje u djece i odraslih za liječenje Hodgkinova limfoma, može prouzročiti neželjene reakcije posredovane IgE-protutijelima, a i kasnu preosjetljivost (fiksni eritem, makulopapulozni osipi).⁴⁵ Metotreksat, dobro poznati antagonist folne kiseline, rjeđe izaziva rane neželjene reakcije, ali može prouzročiti vaskulitise i promjene na plućima s povi-

šenom tjelesnom temperaturom, kašljem i otežanim disanjem. Pneumonitis utvrđen radiografski zahtijeva prekid terapije kako bi se spriječilo da bolest prijeđe u fibrozu. Rijetko je opisan pneumonitis kod terapije bleomicinom i prokarbazinom.⁴⁶

U novije vrijeme opisane su dosad nezapažene neželjene reakcije na lijek pri primjeni bioloških lijekova: citokini, fuzijski proteini (topljivi receptori za citokine ili ligande) te monoklonska protutijela, koji mogu biti kimerski (obilježeni sufixom ksimab), humanizirani (sufiks zimab) ili humani (mumab). Protutijela su usmjerena na specifične molekule na površini stanica, kao na čimbenike rasta, receptore, TNF- α . Ti su lijekovi bitni ne samo u kroničnim upalnim bolestima, nego i u liječenju zloćudnih novotvorina. Izgleda da se ti lijekovi bolje podnose od klasičnih kemoterapeutika^{47,48}, ali ponekad induciraju i ozbiljne neželjene reakcije, kao što su autoimunske bolesti, imunosupresiju, aktiviranje tuberkuloze ili kauzalni virus ili leukoencefalopatiju.⁴⁹ Najčešće primijećene reakcije preosjetljivosti su pri primjeni rituksimaba (anti CD20) i trastuzumaba. Slično taksanima, reakcije se pojavljuju kod prve infuzije, te nije vjerojatno da su vezane za IgE-protutijela. Po svoj prilici nastaju zbog naglog oslobađanja citokina kao TNF- α , IL6, IL8, tj. riječ je o citokinskoj oluji (*cytokine storm*), odnosno reakciji sličnoj Jarisch-Herxheimerovoj, obilježenoj povišenom temperaturom, hipotenzijom,

mialgijom i dispnejom. Da bi se spriječila neželjena reakcija preporučuje se premedikacija antihistaminicima i kortikosteroidima. U slučaju da je reakcija ozbiljna, ili se pojavi kasnije u tijeku terapije sa znakovima rane preosjetljivosti, može se preporučiti desenzibilizaciju metodom prikazanom u tablici 3.⁴¹ Pichler i Campi preporučili su klasifikaciju neželjenih reakcija na biološke agense u pet skupina od α do ϵ .⁴⁷

ZAKLJUČAK

Brojni lijekovi imaju potencijal uzrokovati alergijsku i nealergijsku reakciju. Desenzibilizacija se može primijeniti peroralnim putem ili intravenski, a ponekad intraperitonealnim i inhalatornim putem. Postupak obuhvaća primjenu lijeka uz postupno povećanje doze svakih 15–30 minuta, uz pažljivo praćenje stanja bolesnika. Privremena tolerancija može se postići ubrzanom desenzibilizacijom, ako se tolerancija postiže tijekom nekoliko sati, ili sporom desenzibilizacijom, kad se tolerancija postiže za nekoliko dana.

Desenzibilizacija se preporučuje u slučajevima kad nema alternativnog lijeka, a nužno je liječenje istim lijekom. Radi utvrđivanja alergije važni su testovi *in vitro* i *in vivo*. Desenzibilizacija može biti određeni rizik za bolesnika, zato ju treba obavljati specijalno educirano osoblje u ustanovama za pružanje hitne pomoći.

Desensitisation to antibiotics, chemotherapeutics and biological agents

SUMMARY Drug desensitisation is a procedure designed to achieve a specific, temporary drug tolerance in a patient hypersensitive to the drug. It is indicated only in cases where the administration of a particular drug is absolutely necessary, because there is no alternative (e.g. penicillin in patients with bacterial or subacute endocarditis or neurosyphilis and pregnant women with syphilis; chemotherapy in patients with a particular type of cancer; and insulin in patients with severe diabetes mellitus). Attention is given to antibiotics, chemotherapeutics, and biological agents. First, evidence is needed that the patient is really allergic to the drug, e.g. positive medical history, clinical examination, skin testing, *in vitro* tests and, eventually, a provocation test. It is important to determine whether the reaction is immediate or delayed. In case that an alternative drug is not available, a recommended desensitization protocol may be used. The procedure can represent a risk for the patient, so it must be performed with the greatest caution in an appropriate setting. There is a brief review of the possibilities and procedures used to induce tolerance in a patient allergic to beta-lactams, chemotherapeutics and biological agents.

KEY WORDS antineoplastic agents; beta-lactams; biological agents; desensitization, immunologic

LITERATURA

1. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. Textbook of Adverse Drug Reactions. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 1991:18–45.
2. Solensky R. Drug hypersensitivity. Med Clin North Am. 2006;90(1):233–60.
3. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use. Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(5):832–6.
4. Coombs RR, Gell PG. Classification of allergic reaction responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell P, Coombs R, Lachman PJ, eds. Clinical Aspects of Immunology. Oxford: Blackwell, 1975: 761–81.
5. Pichler WJ. Drug hypersensitivity classification and relationship to T cell activation. In: Pichler WJ, ed. Drug Hypersensitivity. Basel: Karger, 2007:168–89.
6. Gruber F, Kaštelan M. Medikamentozni egzantemi – klinička slika, etiopatogeneza i liječenje. Medix. 2003;9(48):86–90.
7. Moser RH. Diseases of medical progress. N Engl J Med. 1956;255(13):606–14.
8. Haverkos HW, Amsel Z, Drotman DP. Adverse virus–drug interactions. Rev Infect Dis. 1991;13(4):697–704.
9. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. N Engl J Med. 1993;328(23):1670–4.
10. Lipozenčić J, Ljubojević S. Allergic drug reactions – diagnosis, treatment and tests. Medicus. 2007; 16(1):33–6.
11. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clin Exp Allergy. 2009;39(1):43–61.
12. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S126–37.
13. Warrington R, Silviu-Dan F. Drug allergy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2011;7(Suppl 1):S10.
14. Thong BY. Update on the management on antibiotic allergy. Allergy Asthma Immunol Res. 2010; 2(2):77–86.
15. Kepley CL. Antigen-induced reduction in mast cell and basophil functional responses due to reduced Syk protein levels. Int Arch Allergy Immunol. 2005; 138(1):29–39.
16. Morales AR, Shah N, Castells M. Antigen-IgE desensitization in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mast cells by suboptimal doses of antigen. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005; 94(5):575–80.
17. Bircher AJ. Arzneimittelallergie und Haut. Stuttgart, New York: Thieme; 1996:44–173.
18. Cars O, Mölstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. Lancet. 2001;357 (9271):1851–3.
19. Pascuzzo C. Farmacologia basica. Lima. 2008: 280–301.
20. Gex-Collet C, Helbling A, Pichler WJ. Multiple drug hypersensitivity—proof of multiple drug hypersensitivity by patch and lymphocyte transformation tests. J Invest Allergol Clin Immunol. 2005;

15(4):293–6.

21. Seitz BS, Trautman A. Penicillin allergy and the discrepancy between history and fact. *G Ital Dermatol Venereol*. 2007;142(3):259–67.

22. Blanca M, Torres MJ, García JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt 1):918–24.

23. Mayorga C, Sanz ML, Gamboa PM, et al. In vitro diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(2):103–9.

24. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(4):301–5.

25. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of β -lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(1):185–90.

26. Holm A, Mosbech H. Challenge test results in patients with suspected penicillin allergy, but no specific IgE. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):118–22.

27. Silva R, Cruz L, Botelho S, et al. Work up of patients with history of beta-lactam hypersensitivity. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(4):193–7.

28. O'Donovan WJ, Klorfajn I. Sensitivity to penicillin: anaphylaxis and desensitisation. *Lancet*. 1946;2(6422):444–6.

29. Sullivan TJ, Wedner HJ, Schatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68(3):171–80.

30. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Eng J Med*. 1985;312(19):1229–32.

31. Sullivan TJ. Drug allergy. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginer JW, eds. *Allergy: Principles and Practice*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1993:1726–46.

32. Solensky R. Desensitization with antibiotics. In: Pichler WJ, ed. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007:404–12.

33. Campi P, Manfredi M, Severino M. IgE mediated allergy to pyrazolones, quinolones, and other non-lactam antibiotics. In: Pichler WJ, ed. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007:216–32.

34. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):585–606.

35. Grammer LC, Greenberger PA. *Drug Allergy and Protocols for Management of Drug Allergies*. 3rd ed. Providence: Oceanside pub; 2003:1–42.

36. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al.; European Network of Drug Allergy and the EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy*. 2010;65(11):1357–66.

37. Kobashi Y, Abe T, Shigeto E, Yano S, Kuraoka T, Oka M. Desensitization therapy for allergic reactions to antituberculous drugs. *Intern Med*. 2010;49(21):2297–301.

38. Lau PM, Stewart K, Dooley M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? *Support Care Cancer*. 2004;12(9):626–33.

39. Voigtländer V, Massen D. *Dermatologie und Innere Medizin*. Stuttgart: Hippocrates; 1995:211–214.

40. Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2 Suppl):S548–59.

41. Castells M. Drug desensitization in oncology: chemotherapy agents and monoclonal antibodies. In: Pichler WJ, ed. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007:413–25.

42. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):574–80.

43. Gottlieb GR, Bordon RE, Lawhead A, Feinberg BA. Successful outpatient desensitization of cancer patients with hypersensitivity reactions to chemotherapy. *Commun Oncol*. 2010;7(10):452–7.

44. Liu A, Fanning L, Chong H, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(12):1679–89.

45. Ince D, Olmez D, Koroglu TF, et al. Hypersensitivity to procarbazine and severe RSV pneumonia in a child with Hodgkin's lymphoma. *Inter J Hematol Oncol*. 2011;21(3):183–7.

46. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24(3):253–62.

47. Pichler WJ, Campi P. Adverse effects to biological agents. In: Pichler WJ, ed. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007:151–65.

48. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist*. 2008;13(6):725–32.

49. Gadzia J, Turner J. Progressive multifocal leukoencephalopathy in two psoriasis patients treated with efalizumab. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(8):1005–9.

50. Puig Sanz L, Sáez E, Lozano MJ, et al. Reactions to infliximab infusions in dermatologic patients: consensus statement and treatment protocol. *Actas Dermosifilogr*. 2009;100(2):103–12.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Franjo Gruber, dr. med.
Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC Rijeka
Buzetska 2, 51000 Rijeka,
E mail: franjo.gruber1@ri.t-com.hr
Telefon: +385 51 637 685