

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Iwona Popiołek

Safety use of non-opioid analgesic medications

Bezpieczeństwo stosowania nieopiodowych leków przeciwbólowych

Praca doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Grzegorz Porębski

Promotor pomocniczy: dr n. med. Piotr Hydzik

Pracę wykonano w Katedrze Toksykologii i Chorób Środowiskowych

UJ CM

Kierownik jednostki: prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska

Kraków, 2023

Składam serdeczne podziękowania Dr. hab. Grzegorzowi Porębskiemu za podjęcie się roli Promotora oraz wszelką pomoc, wsparcie merytoryczne i ukierunkowanie w pracy naukowej.

Mojemu Promotorowi Pomocniczemu Dr. n. med. Piotrowi Hydzikowi za wszelką pomoc, wsparcie merytoryczne, naukowe, a także zawodowe oraz możliwość dalszego rozwoju w Klinice Toksykologii UJ CM.

Pani Profesor dr hab. n. med. Ewie Czarnobilskiej za możliwość realizacji pracy w Katedrze Toksykologii oraz Chorób Środowiskowych UJ CM.

Kolegom i Koleżankom z Zespołu Oddziału Klinicznego Toksykologii i Chorób Wewnętrznych NSSU w Krakowie za pomoc, życzliwość i wspaniałą współpracę.

Wszystkim Współautorom prac naukowych za owocną współpracę i wzajemną pomoc.

Mojej Mamie i Mojemu Mężowi dziękuję za wielką cierpliwość i wyrozumiałość.

Spis treści

Strona tytułowa	1
Podziękowania	3
Spis treści	4
Wykaz skrótów	6
Wprowadzenie	8
Nieopioიდowe leki przeciwbólowe	8
Paracetamol	8
Kwas acetylosalicylowy	9
Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne	9
Działania niepożądane leków na przykładzie nieopioიდowych leków przeciwbólowych ...	10
Typ A - efekt zależny od dawki	10
Typ B - reakcje nadwrażliwości na leki	11
Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii	13
Substancje pomocnicze jako przyczyna działania niepożądanego leku	14
Diagnostyka nadwrażliwości na leki	15
Cel pracy	16
Spis publikacji stanowiących rozprawę doktorską	17
Publikacja 1	17
Publikacja 2	17
Publikacja 3	17
Rozdział w monografii:	17
Cele publikacji	18
Publikacja 1	18
Publikacja 2	18
Publikacja 3	19
Materiały i metody	20
Publikacja 1	20
Badana populacja	20
Metodologia statystyczna	20
Publikacja 2	21
Badana populacja	21
Metodologia statystyczna	21
Publikacja 3	22
Badana populacja	22
Wykonane testy diagnostyczne	22
Analiza substancji pomocniczych w badanych produktach leczniczych	23
Metodologia statystyczna	24
Wyniki	25
Publikacja 1	25
Ogólna charakterystyka populacji	25
Obrzęk naczynioruchowy i inne reakcje skórne jako działania niepożądane paracetamolu	26
Następstwa poważnych działań niepożądanych	27
Publikacja 2	27
Ogólna charakterystyka populacji	27
Wyłonione czynniki ryzyka i modele regresji	29
Publikacja 3	29

Ogólna charakterystyka populacji	29
Pacjenci po reekspozycji na lek badany (grupa A)	30
Pacjenci, którzy unikali ponownej ekspozycji (grupa B).....	31
Substancje pomocnicze w produktach leczniczych i ich potencjał indukowania reakcji nadwrażliwości	32
Wnioski	34
Publikacja 1	34
Publikacja 2	34
Publikacja 3	34
Podsumowanie	35
Hepatotoksyczność i reakcje nadwrażliwości indukowane paracetamolem – rozdział w monografii	36
Podsumowanie głównych informacji dotyczących toksyczności i nadwrażliwości wywołanej paracetamolem	36
Streszczenie	38
Wprowadzenie.....	38
Materiał i metody	38
Podsumowanie wyników i wnioski.....	39
Słowa kluczowe.....	40
Abstract	41
Introduction	41
Materials and methods	41
Summary of results and conclusions.....	41
Keywords	43
Spis rysunków i tabel	44
Rysunki.....	44
Tabele	44
Piśmiennictwo	45
Teksty publikacji	52
Publikacja 1 - pełny tekst	52
Publikacja 1 - materiały dodatkowe	64
Publikacja 2 - pełny tekst	68
Publikacja 2 - materiały dodatkowe	78
Publikacja 3 - pełny tekst	80
Publikacja 3 - materiały dodatkowe	95
Rozdział w monografii - pełny tekst	102
Oświadczenia współautorów.....	114
Publikacja 1	115
Publikacja 2	118
Publikacja 3	124
Rozdział w monografii	130
.....	131

Wykaz skrótów

Tabela 1. Wykaz skrótów stosowanych w tekście.

Skrót	Pełna nazwa polska i/lub angielska
[PRC] _{4h}	Stężenie paracetamolu w surowicy w 4. godzinie po zatruciu
[PRC] _{pl}	Stężenie paracetamolu w surowicy przy przyjęciu do szpitala
AE	Adverse event, zdarzenie niepożądane
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ASA	Acetylosalicylic acid, kwas acetylosalicylowy
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
CI	Confidential interval, przedział ufności
COX-1, COX-2	Cyklooksygenaza 1, cyklooksygenaza 2
DHR	Drug hypersensitivity reactions, reakcje nadwrażliwości na leki
DIC	Diklofenak
DILI	Drug induced liver injury, polekowe uszkodzenie wątroby
DKET	Deksketoprofen
DNL	Działania niepożądane leku
DPP	Doustna próba prowokacyjna
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej
EMA	European Medicines Agency, Europejska Agencja Leków
ENDA	European Network on Drug Allergy, Europejska Sieć Robocza ds. Alergii na Leki
EV	EudraVigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance), Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 st second, natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
IBU	Ibuprofen
IgE	Immunoglobina E
KET	Ketoprofen
MEL	Meloksikam
MET	Metamizol
NAC	N-acetylcysteina
NAP	Naproksen
NAPQI	N-acetyl-p-benzoquinone imine, N-acetylo-p-benzochinonoimina
NECD	NSAIDs-exacerbated cutaneous disease, choroba skóry zaostrzana przez NLPZ
NERD	NSAIDs-exacerbated respiratory disease, choroba dróg oddechowych zaostrzana przez NLPZ
NIM	Nimesulid
NIUA	NSAIDs-induced urticaria/angioedema, pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy wyzwalane przez NLPZ
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NPV	Negative predictive value, ujemna wartość predykcyjna

NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, niesteroidowe leki przeciwzapalne
OR	Odds ratio, iloraz szans
OTC	Over the counter, bez recepty
PEF	Peak Expiratory Flow, szczytowy przepływ wydechowy
PPP	Propyfenazon
PRC	Paracetamol
SJS	Stevens-Johnson syndrome, zespół Stevensa-Johnsona
SNIDHR	Single NSAIDs-induced delayed hypersensitivity reactions, reakcje nadwrażliwości typu opóźnionego wywołane przez pojedynczy NLPZ
SNIUAA	Single NSAIDs-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis - pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy lub anafilaksja wywołane przez pojedynczy NLPZ
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
T _{1/2}	Okres półtrwania
TEN	Toxic epidermal necrolysis, toksyczna nekroliza naskórka
UE	Unia Europejska
V _d	Volume distribution, objętość dystrybucji

Wprowadzenie

Nieopiodowe leki przeciwbólowe

Nieopiodowe leki przeciwbólowe stanowią dużą i różnorodną chemicznie grupę substancji o podobnym działaniu. Oprócz efektu przeciwbólowego, mają działanie przeciwgorączkowe, a leki będące inhibitorami cyklooksygenazy, także przeciwzapalne. Jednak w przeciwieństwie do opioidów nie wykazują właściwości psychotropowych i sedatywnych[1].

Leki przeciwbólowe stanowią istotny segment rynku farmaceutycznego. Ich sprzedaż za pośrednictwem aptek znacząco wzrasta i trend ten się umacnia[2]. Ponadto obok sprzedaży aptecznej duże ilości środków przeciwbólowych trafiają do konsumentów za pośrednictwem ogólnodostępnych punktów sprzedaży. Badania rynkowe wskazują, że 17% respondentów stosuje leki przeciwbólowych 2-3 razy w miesiącu, natomiast 9% robi to kilka razy w tygodniu[3]. Tak szeroka dostępność oraz częstość przyjmowania leków z tej grupy skutkuje zwiększeniem ryzyka występowania działań niepożądanych oraz niekorzystnych interakcji lekowych[4].

Większość nieopiodowych leków przeciwbólowych oprócz działania przeciwbólowego oraz przeciwgorączkowego ma właściwości przeciwzapalne. Są to niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Natomiast nieopiodowym lekiem przeciwbólowym nie wykazującym działania przeciwzapalnego jest paracetamol[1, 5]. Większość dostępnych w Polsce substancji leczniczych z tej grupy jest dostępna w formie leku bez recepty[5].

Paracetamol

Paracetamol (acetaminofen) jest niewielką cząsteczką, która bardzo dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, metabolizowana jest w wątrobie, a następnie wydalana z moczem. Słabo łączy się z białkami osocza, $V_d = 1,0$ l/kg, a $T_{1/2}$ wynosi 3,6 godziny[2].

Wskazaniem do stosowania paracetamolu jest ból ostry i przewlekły o słabym lub umiarkowanym nasileniu oraz zwalczanie gorączki. Standardowe dawkowanie u dorosłych wynosi 0,5-1,0 g co 6 h, a maksymalna dawka dobową to 4 g. Najczęstsze działania niepożądane to: nudności i wymioty, następnie zwiększona aktywność aminotransferaz, bóle

brzucha, reakcje nadwrażliwości, krwawienia, niedokrwistość, osutka, świąd, duszność, obrzęki obwodowe, ból i zawroty głowy[2], [3].

Paracetamol jest dobrze znaną przyczyną uszkodzenia wątroby zależnej od dawki. W przypadku zatrucia paracetamolem, czyli przyjęcia dawki dziennej przekraczającej 150 mg/kg masy ciała lub 7,5 g, istotną klinicznie hepatotoksyczność tradycyjnie definiuje się jako zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) > 1000 IU/l[4], [5].

Kwas acetylosalicylowy

Kwas acetylosalicylowy (ASA) jest cząsteczką znaną od ponad 100 lat. W praktyce klinicznej wykorzystuje się jego działanie przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwpłytkowe. Zastosowanie ASA w prewencji chorób sercowo-naczyniowych było znacznym postępem w rozwoju medycyny klinicznej[6], [7]. ASA jest także składnikiem wielu popularnych leków złożonych stosowanych w pospolitych infekcyjnych nieżytach górnych dróg oddechowych. Dawkowanie ASA zależy od wskazania: w przypadku prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych zalecenia podają dawkę dzienną 75 mg. Natomiast standardowa dawka dobową, w zastosowaniu ASA jako leku przeciwbólowego i przeciwzapalnego wynosi 1,5-3 g. W chorobach reumatologicznych zalecane dawki sięgają 8 g na dobę [1], [8]. Lek jest szybko wchłaniany w żołądku, a maksymalne stężenie we krwi jest zwykle osiągnięte w ciągu godziny. Głównym metabolitem jest kwas salicylowy. 90% cząsteczek salicylanu wiąże się z białkami. Lek jest częściowo glicynowany w wątrobie do kwasu salicylurowego, który jest zarówno mniej toksyczny, jak i szybciej wydalany przez nerki niż salicylan. Okres półtrwania wynosi 2-3 h[9]. Działania niepożądane w głównej mierze dotyczą narażenia przewlekłego i związane są z objawami spowodowanymi uszkodzeniem błony śluzowej przewodu pokarmowego, upośledzeniem funkcji nerek oraz skłonnością do krwawień. Bardzo rzadkim, ale ciężkim powikłaniem u dzieci jest zespół Reya[8].

Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są grupą leków bardzo zróżnicowaną pod względem chemicznym. Dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego, w większości przyłączają się do białek surowicy. Większość NLPZ jest metabolizowana w wątrobie, a produkty są usuwane z moczem. Okres półtrwania w fazie eliminacji jest zwykle krótszy niż 8 godzin, ale waha się od 1 do 50 godzin w zależności od rodzaju leku i dawki. Głównymi działaniami niepożądanymi są ból głowy, zawroty głowy, ogólne osłabienie, a w stosowaniu

przewlekłym, podobnie, jak w przypadku ASA, istnieje ryzyko uszkodzenia nerek, krwawień oraz ubytków śluzówki przewodu pokarmowego[9], [10].

Działania niepożądane leków na przykładzie nieopiodowych leków przeciwbólowych

Według definicji z obowiązującej Dyrektywy 2001/83/WE, działanie niepożądane leku (DNL) to reakcja na produkt leczniczy, która jest szkodliwa i niezamierzona[11]. Działania niepożądane leków dotyczą 10–20% hospitalizowanych pacjentów i ponad 7% populacji ogólnej[12].

Można wyróżnić kilka typów DNL, w tym dwa podstawowe:

typ A (*augmented*) - reakcja jest zwykle przewidywalna, związana z dawką i stanowi konsekwencję mechanizmu działania leku;

typ B (*bizarre*) –reakcja trudna do przewidzenia, niezależna od dawki i występująca już po dawce dobrze tolerowanej przez większość chorych.

Oprócz wyżej wymienionych niektórzy autorzy wydzielają także dodatkowe typy DNL: typ C (*chemical*) związane z budową chemiczną substancji, typ D (*delayed*) – będący reakcją opóźnioną oraz typ E (*end of treatment*) – działania niepożądane obserwowane po zakończeniu leczenia[13].

Typ A - efekt zależny od dawki

Zależne od dawki DNL typu A są działaniami niepożądanymi często identyfikowanymi w badaniach przedklinicznych lub klinicznych i zwykle występują w przypadku przedawkowania lub u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby[14].

Obserwowana w tym typie reakcji hepatotoksyczność jest wprost zależna od dawki leku (Drug induced liver injury, DILI, typ bezpośredni)[5]. W większości przypadków obserwuje się podwyższoną aktywność aminotransferaz w surowicy u pacjenta bez objawów klinicznych. Najczęstszą postacią ujawnionej klinicznie bezpośredniej DILI jest ostra niewydolność wątroby[15]. Do uszkodzenia dochodzi nagle, wkrótce po rozpoczęciu leczenia lub po jednorazowej ekspozycji na dużą dawkę albo po zwiększeniu dawki leku. Aktywność aminotransferazy alaninowej w surowicy wzrasta do wysokich wartości, podczas gdy wartości aktywności fosfatazy alkalicznej i innych enzymów cholestatycznych są jedynie nieznacznie

podwyższone. Ostra niewydolność wątroby jest stanem zagrożenia życia, jednak, gdy pacjent przeżyje okres krytyczny, powrót do zdrowia jest szybki, a poziomy enzymów w surowicy szybko powracają do normy[15].

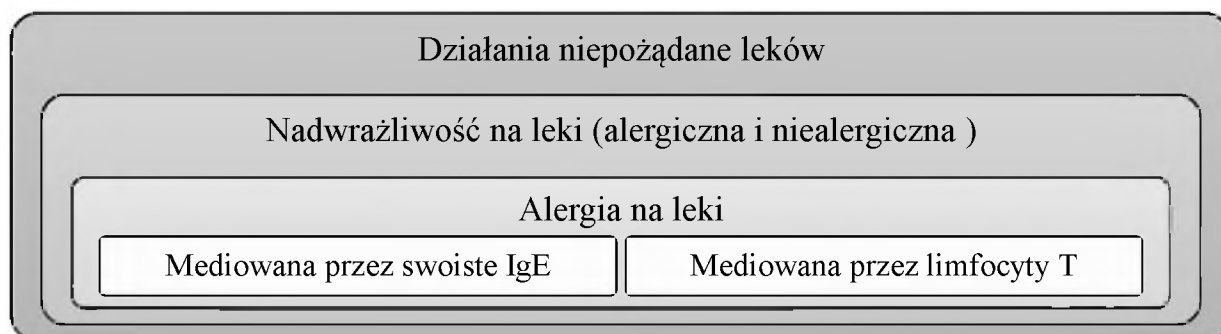
W przypadku paracetamolu najpoważniejszym działaniem niepożądanym zależnym od dawki jest miąższowe uszkodzenie wątroby spowodowane kumulacją toksycznego metabolitu w hepatocytach. Może ono wystąpić już w przypadku jednorazowego narażenia na dawkę 150 mg/kg lub 7,5 g, chociaż niektórzy autorzy postulują wyższą graniczną dawkę toksyczną[9]. Zatrucie paracetamolem jest przyczyną około 46% wszystkich przypadków ostrej niewydolności wątroby[16]. Leczenie tych pacjentów N-acetylocysteiną (NAC) w ośrodkach toksykologicznych ma zapobiegać uszkodzeniu wątroby. Decyzja o rozpoczęciu terapii może być podjęta z pomocą nomogramu Rumacka-Matthew [10,11], który przedstawia model zależności stężenia paracetamolu w surowicy w funkcji czasu od jednorazowego nadużycia leku. Rokowanie w przebiegu zatrucia jest niepewne. U części chorych, pomimo podania swoistej odtrutki dochodzi do rozwoju objawów uszkodzenia wątroby, u innych obserwowany jest brak objawów toksyczności pomimo bardzo wysokich dawek paracetamolu przyjętych przez pacjenta[9].

Uszkodzenie wątroby jako działanie niepożądane leku zdarza się również w przypadkach przedawkowania ASA, jednak bardziej swoiste są efekty metaboliczne związane z bezpośrednim działaniem wolnej cząsteczki salicylanu m.in. na ośrodek oddechowy w mózgu, rozprężenie fosforylacji oksydacyjnej, hamowanie cyklu Krebsa, ostatecznie rozwinięcie się kwasicy metabolicznej, obrzęku mózgu oraz niekardiogenego obrzęku płuc[17]. Dla dorosłego człowieka dawka śmiertelna ASA może wynosić już od 10 do 30 g, a w przypadku dzieci jedynie 3 g[18]. Również inne leki z grupy NLPZ po zażyciu wysokich dawek mogą wywołać objawy ostrego zatrucia, z towarzyszącą kwasicą metaboliczną i drgawkami, jednak w większości przypadków obserwuje się niespecyficzne, łagodne, przemijające objawy, takie jak zawroty głowy, nudności, ból brzucha. Poważniejszym problemem klinicznym jest przewlekłe narażenie na NLPZ, które może prowadzić do uszkodzenia błony śluzowej żołądka, nerek oraz szpiku kostnego[9], [10].

Typ B - reakcje nadwrażliwości na leki

Reakcje nadwrażliwości na leki (DHR, Drug Hypersensitivity Reactions) stanowią szacunkowo od 6 do 20% ogółu działań niepożądanych obserwowanych po podaniu leków[19]. DHR zalicza

się do typu B w klasyfikacji DNL. Definicja z 2014 podaje, że reakcje nadwrażliwości na leki to działanie niepożądane leków i substancji pomocniczych, które klinicznie mogą przypominać reakcje alergiczne. Z kolei sama alergia na leki to nadwrażliwość na leki o mechanizmie immunologicznym z udziałem swoistych przeciwciał lub limfocytów T[20].



Rysunek 1. Relacje poszczególnych działań niepożądanych leków.

Pod względem klinicznym DHR są dzielone na reakcje natychmiastowe i nienatychmiastowe. Typowe reakcje natychmiastowe pojawiają się do 6 h od przyjęcia leku i objawiają się wstrząsem anafilaktycznym, pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym, zapaleniem spojówek, nieżytem nosa, skurczem oskrzeli, czy bólem brzucha [20]. Z kolei reakcje nienatychmiastowe mogą pojawić się od 1 h do kilku-kilkunastu dni po przyjęciu leku, a ich symptomatologia obejmuje m.in. osutki plamisto-grudkowe, reakcje polekowe z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka (SJS/TEN), czy też objawy zapalenia narządów wewnętrznych np. wątroby, nerek[20].

Powszechnie stosowane nieopiodowe leki przeciwbólne są obok antybiotyków wiodącą grupą leków odpowiedzialnych za polekowe reakcje nadwrażliwości[21]–[25]. Z uwagi na mechanizm działania, większość NLPZ zaburza metabolizm kwasu arachidonowego poprzez hamowanie cyklooksygenazy-1 (COX-1) prowadząc do zablokowania syntezy prostaglandyn oraz nadprodukcji leukotrienów, a w konsekwencji do rozwoju objawów nadwrażliwości [26], [27].

W zależności od wiodących objawów, towarzyszącego schorzenia podstawowego oraz patomechanizmów fenotypy nadwrażliwości na NLPZ podzielono na [28]:

Reakcje nadwrażliwości krzyżowej wyzwalane przez różne NLPZ:

- Choroba dróg oddechowych zaostrzona przez NLPZ (NERD, NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease) – astma oskrzelowa i przewlekły nieżyt nosa zaostrzane przez NLPZ;
- Choroba skóry zaostrzona przez NLPZ (NECD, NSAIDs-Exacerbated Cutaneous Disease) – przewlekła pokrzywka zaostrzana przez NLPZ;
- Pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy wywołane przez NLPZ (NIUA, NSAIDs-Induced Urticaria/Angioedema) – objawy tylko po ekspozycji na NLPZ.

Reakcje wywołane przez pojedynczy NLPZ:

- Pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy, lub anafilaksja wywołane przez pojedynczy NLPZ (SNIUAA, Single NSAIDs-Induced Urticaria/Angioedema or Anaphylaxis);
- reakcje opóźnione wywołane przez pojedynczy NLPZ (SNIDR, Single NSAIDs-Induced Delayed Hypersensitivity Reactions).

Uważa się, że w patogenezie tych reakcji mogą pośredniczyć swoiste limfocyty T oraz lekowo-swoiste IgE [29], [30].

Z uwagi na powszechność dolegliwości bólowych w przebiegu wielu schorzeń, w przypadku pacjentów z podejrzeniem nadwrażliwości na NLPZ pojawia się potrzeba wytypowania leku bezpiecznego [28]. W większości przypadków dobrze tolerowane są słabe inhibitory COX-1, preferencyjne lub selektywne inhibitory COX-2, jednak wymaga to weryfikacji diagnostycznej [31], [32]. Ze względu na ograniczenia metod *in vitro* oraz testów skórnych, doustne próby prowokacyjne (DPP) są w większości przypadków metodą z wyboru w celu potwierdzenia nadwrażliwości na dany lek lub weryfikacji tolerancji na zamienniki [21].

Reakcje nadwrażliwości na paracetamol są często rozważane w kontekście nadwrażliwości na NLPZ, ponieważ z jednej strony jest on zwykle brany pod uwagę jako możliwy alternatywny lek przeciwbólowy u pacjentów z nadwrażliwością na NLPZ [33], z drugiej strony jednak całkowity odsetek reakcji krzyżowych pomiędzy NLPZ a paracetamolem u tych pacjentów sięga w niektórych opracowaniach 24,8% [31].

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii (pharmacovigilance) to ogół działań związanych z wykrywaniem, oceną, zrozumieniem i zapobieganiem skutkom niepożądanym lub jakimkolwiek innym problemom związanym z użyciem leków. Podmiotem, który koordynuje system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej (UE)

oraz obsługuje usługi i procesy wspierające nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest *Europejska Agencja Leków (EMA)*[34]. Jednym z narzędzi wykorzystywanych przez EMA jest *EudraVigilance (EV)*, czyli europejska baza danych zawierająca zgłoszenia o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych (AE, adverse event) wywołanych działaniem leków. Baza została utworzona w grudniu 2001 roku, ma charakter ogólnodostępny i gromadzi raporty o działaniach niepożądanych wszystkich leków dopuszczonych do obrotu na rynku UE[43]. Autorami zgłoszeń mogą być zarówno pracownicy ochrony zdrowia, jak i pacjenci obserwujący u siebie objawy niepożądane, które potencjalnie mógł spowodować lek. Do roku 2021 w bazie EV zgromadzono ponad 22,3 mln zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii, które raportowały 12,9 mln przypadków. Jest to jedna z największych tego typu baz na świecie[45].

W Dyrektywie Komisji Europejskiej (WE) 2001/83/WE w jej oryginalnym brzmieniu z 2001 działanie niepożądane zdefiniowano jako reakcję na produkt leczniczy, szkodliwą i niezamierzoną, występującą po podaniu dawek zazwyczaj stosowanych dla pacjentów w celach profilaktycznych, diagnostycznych, terapeutycznych lub dla przywrócenia, poprawy, bądź modyfikacji funkcji fizjologicznych[35]. W 2012 roku definicję działania niepożądanego uogólniono do wszystkich objawów, które mogą być związane z działaniem leku – w tym efektów przedawkowania. Ciężkie działanie niepożądane zgodnie z obowiązującą Dyrektywą 2001/83/WE zdefiniowano jako działanie niepożądane, powodujące zgon, zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji, której wynikiem jest trwałe bądź znaczne inwalidztwo lub niesprawność, lub wada wrodzona/wada okołoporodowa[11].

Substancje pomocnicze jako przyczyna działania niepożądanego leku

Według Dyrektywy 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. substancją pomocniczą określamy każdy element składowy produktu leczniczego, który nie jest substancją czynną[11] i jest dodawany do niej w określonym celu[36]. Zasadniczo przyjmuje się, że większość substancji pomocniczych nie jest aktywna, zdarza się jednak, że w określonych okolicznościach niektóre wykazują znane działanie, a nawet efekt kliniczny, np. reakcje nadwrażliwości[47,48]. W związku z tym EMA reguluje oznaczanie obecności wybranych substancji pomocniczych o znanym działaniu. Są to między innymi benzoesan sodu, olej sezamowy, sorbitol, laktoza, czy glikol propylenowy[37]. Formułacje farmaceutyczne wielu leków zawierających takie same substancje czynne różnią się od siebie użytymi substancjami pomocniczymi. Stwarza to

możliwość zaistnienia sytuacji, kiedy tylko niektóre leki zawierające daną substancję aktywną powodują reakcje nadwrażliwości.

Diagnostyka nadwrażliwości na leki

Celem diagnostyki nadwrażliwości na lek jest umożliwienie pacjentowi wdrożenia odpowiedniego postępowania klinicznego poprzez zidentyfikowanie leku przyczynowego i ustalenie bezpiecznej alternatywy do farmakoterapii albo usunięcie nieprawdziwej etykiety nadwrażliwości na lek utrudniającej dostęp do leków pierwszego wyboru. Diagnostyka taka jest podejmowana, gdy wywiad wskazuje na zależność czasową pomiędzy przyjęciem leku a objawami nadwrażliwości, a dany lek lub grupa terapeutyczna ma istotne znaczenie kliniczne, co najczęściej dotyczy NLPZ, antybiotyków beta-laktamowych i leków miejscowo znieczulających[35]. Diagnostyka nie jest wskazana jeśli obserwowane objawy nie były charakterystyczne dla reakcji nadwrażliwości, kolejna ekspozycja na podejrzany lek była dobrze tolerowana albo pojawiły się objawy bez uprzedniej ekspozycji na lek[24, 25].

W przypadku NLPZ, ze względu na wspomniane wyżej ograniczenia testów skórnych i metod laboratoryjnych, doustne próby prowokacyjne są rekomendowane jako złoty standard w diagnostyce nadwrażliwości na tę grupę[20], [33], [38], [39]. Rzadziej stosowane są dooskrzelowe lub donosowe próby prowokacyjne. DPP polega na kontrolowanym podaniu we frakcjonowanych dawkach leku podejrzanego o wywołanie reakcji nadwrażliwości lub leku o analogicznych właściwościach, który może stanowić alternatywę do leczenia. Ponieważ nasilone objawy nadwrażliwości, obserwowane w przeszłości, mogą się powtórzyć podczas prowokacji, DPP należy wykonywać w warunkach szpitalnych[25]. Ujemny wynik DPP pozwala wykluczyć nadwrażliwość na lek lub wskazać bezpieczny lek alternatywny. Ta informacja jest kluczowa dla dalszego postępowania z pacjentem, ponieważ pozwala wybrać bezpieczny lek do dalszego stosowania. Może się jednak zdarzyć, że reekspozycja wywoła ponownie objawy nadwrażliwości[40]. Ponadto niektórzy pacjenci mogą obawiać się stosowania leku pomimo ujemnego wyniku DPP[41]. Jednak dane dotyczące obserwacji pacjentów po ujemnym wyniku DPP są nadal bardzo skąpe[42], a ocena wartości predykcyjnych testów prowokacyjnych w nadwrażliwości na NLPZ nadal uznawana jest za aktualny cel badawczy[33].

Cel pracy

Bezpieczeństwo stosowania paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych można rozpatrywać w różnorodnych aspektach ich wpływu na organizm. Celem przeprowadzonych badań, które zaowocowały cyklem publikacji, była kliniczna analiza bezpieczeństwa stosowania nieopiodowych leków przeciwbólowych zarówno w aspekcie efektu toksycznego, jak i indukowanych przez te leki reakcji nadwrażliwości. Badania dotyczyły epidemiologii i wybranych procedur diagnostycznych i leczniczych. Takie ujęcie badanej tematyki pozwoliło na wieloaspektową analizę bezpieczeństwa stosowania nieopiodowych leków przeciwbólowych.

Spis publikacji stanowiących rozprawę doktorską

Powyższe informacje zebrane we Wprowadzeniu stanowiły inspirację do przygotowania badań zakończonych cyklem publikacji oraz rozdziałem w monografii przedstawionymi poniżej:

Publikacja 1

Popiołek, I.; Piotrowicz-Wójcik, K.; Porebski, G. Hypersensitivity Reactions in Serious Adverse Events Reported for Paracetamol in the EudraVigilance Database, 2007–2018. *Pharmacy (Basel)* **2019**, 7 (1). <https://doi.org/10.3390/pharmacy7010012>.
Punktacja MeiN: 20.000; liczba cytowań: 6

Publikacja 2

Popiołek, I.; Hydzik, P.; Jagielski, P.; Zrodłowska, M.; Mystek, K.; Porebski, G. Risk Factors for Hepatotoxicity Due to Paracetamol Overdose in Adults. *Medicina* **2021**, 57 (8), 752. <https://doi.org/10.3390/medicina57080752>.
Impact Factor: 2.948; Punktacja MeiN: 40.000; liczba cytowań: 5

Publikacja 3

Popiołek, I.; Blasiak, M.; Kozak, A.; Pietak, E.; Bulanda, M.; Porebski, G. Diagnostic value of oral provocation tests in drug hypersensitivity reactions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol, *Diagnostics* **2022**, 12 (12), 3074. doi: 10.3390/diagnostics12123074
Impact Factor: 3.992; Punktacja MeiN: 70.000

Rozdział w monografii:

Popiołek, I.; Porebski, G. Adverse Events Associated with Analgesics: A Focus on Paracetamol Use. In *Treatments, Mechanisms, and Adverse Reactions of Anesthetics and Analgesics*; Cambridge: Academic Press, **2022**; pp. 309–317. ISBN 978-0-12-820237-1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820237-1.00028-4>
Punktacja MeiN: 50.000

łącna wartość współczynnika Impact Factor: 6.940*

łącna wartość punktacji MEiN: 180*

łącna ilość cytowań: 11**

*wg *Bibliografii UJ CM* opracowywanej przez Bibliotekę Medyczną UJ CM

**wg *Web of Science Clarivate*, stan na dzień 6 marca 2023

Cele publikacji wchodzących w skład dysertacji

Celem projektu była analiza działań niepożądanych analgetyków nieopiodowych ze szczególnym uwzględnieniem paracetamolu.

W opublikowanych pracach badano 1) częstość i rodzaj reakcji nadwrażliwości raportowanych w corocznych zestawieniach Europejskiej Agencji Leków; 2) najważniejsze czynniki ryzyka hepatotoksyczności paracetamolu u pacjentów hospitalizowanych, istotne z punktu widzenia praktyki klinicznej; oraz 3) ujemną wartość predykcyjną doustnych prób prowokacyjnych z użyciem analgetyków nieopiodowych.

Publikacja 1

W tym badaniu celem było przeanalizowanie spontanicznych zgłoszeń reakcji nadwrażliwości na paracetamol w bazie danych EV pod kątem:

- (1) trendów, które można było zaobserwować w okresie od stycznia 2008 r. do października 2018,
- (2) różnic między raportami pacjentów oraz pracowników medycznych,
- (3) charakterystyki zgłaszanych objawów i osób nimi dotkniętych,
- (4) najpoważniejszych i zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości.

Publikacja 2

Ze względu na powszechną dostępność paracetamolu, lek ten jest często nadużywany i wykorzystywany podczas prób samobójczych. Zatrucie paracetamolem jest najczęstszą przyczyną ostrej niewydolności wątroby w krajach rozwiniętych [4], [43].

W tej pracy celem było zbadanie, które parametry kliniczne i laboratoryjne dostępne w warunkach izb przyjęć i oddziałów ratunkowych są czynnikami ryzyka hepatotoksyczności o największym znaczeniu praktycznym w codziennej pracy z chorymi.

W tym celu przeprowadzono retrospektywne badanie kohortowe na reprezentatywnej grupie pacjentów hospitalizowanych z powodu przedawkowania paracetamolu. Oprócz parametrów laboratoryjnych, które są standardowo oznaczane w tym stanie klinicznym, do zbudowania wielowymiarowego modelu statystycznego użyto danych klinicznych pochodzących z historii choroby, aby zidentyfikować parametry mogące stanowić wskazówki dla lekarzy praktyków w zapobieganiu najważniejszej przyczynie niewydolności wątroby w krajach rozwiniętych.

Publikacja 3

W badaniu przeanalizowano kohortę pacjentów z podejrzeniem nadwrażliwości na NLPZ lub paracetamol, u których wykonano doustne próby prowokacyjne z podejrzanym lub alternatywnym lekiem.

Głównymi celami tego badania były:

- (1) określenie częstości fałszywie ujemnych wyników DPP, by wyznaczyć ujemną wartość predykcyjną (NPV, negative predictive value) testu;
- (2) analiza stosunku pacjentów do ponownego przyjmowania leków przeciwbólowych po przeprowadzonej próbie prowokacji.

Dodatkowo, przeanalizowano również występowanie

- (1) różnic w lekach wywołujących reakcje nadwrażliwości i w obrazach klinicznych między pierwotnymi reakcjami nadwrażliwości a reakcjami po ponownej ekspozycji;
- (2) różnic w charakterystyce klinicznej i cechach demograficznych między pacjentami z prawdziwie ujemnym i fałszywie ujemnym DPP;
- (3) dodatków do leków występujących w produktach generycznych dostępnych w Polsce, które mogą być odpowiedzialne za reakcje nadwrażliwości i w ten sposób wyjaśniać niektóre fałszywie ujemne DPP.

Materiały i metody

Przed rozpoczęciem badań będących przedmiotem niniejszej rozprawy, uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej CMUJ (nr 1072.6120.77.2019).

Publikacja 1

Badana populacja

W tej części projektu, materiał badawczy stanowiły raporty dotyczące podejrzenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu paracetamolu, pochodzące z bazy EV dostępnej pod adresem www.adrreports.eu i obejmujące okres 10 lat. Analizowane raporty odnoszą się wyłącznie do zdarzeń określonych jako zdarzenia „ciężkie”, czyli definiowanych w bazie EV następująco: „zdarzenia niepożądane skutkujące śmiercią”, „zagrożające życiu”, „wymagające hospitalizacji stacjonarnej lub przedłużenia dotychczasowej hospitalizacji”, „skutkujące trwałym lub znacznym kalectwem lub niezdolnością do pracy” lub które są przyczyną „wady lub choroby wrodzonej” oraz jednocześnie odpowiadających reakcjom typu B zidentyfikowanym na podstawie słów kluczowych odpowiadających objawom nadwrażliwości.

Metodologia statystyczna

Dane zostały wyodrębnione z bazy danych EV, przeniesione do plików Microsoft Excel i przetransformowane do dalszej analizy. Baza EV zawiera zmienne nominalne: „Pierwotna kwalifikacja źródła”, „Grupa wiekowa pacjenta” (podzielona na pięć kategorii: 0–11 lat, 12–17 lat, 18–65 lat, powyżej 65 lat i nieokreślony), „Płeć pacjenta”, „Lista działań niepożądanych” (w tym kryteria oceny i ciężkości przebiegu), „Lista podejrzanych leków”, „Lista leków towarzyszących”. Dane przedstawiono w formie statystyki opisowej. Dalszą analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Statistica 13 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Różnice w proporcjach między grupami porównano testem *Chi*-kwadrat. Wartość *p* mniejszą niż 0,05 uznano za istotną statystycznie.

Publikacja 2

Badana populacja

Metodyka badania polegała na retrospektywnej analizie dokumentacji 185 pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Klinicznym Toksykologii Szpitala Uniwersyteckiego w okresie 7 lat z powodu zatrucia paracetamolem (Kod ICD-10 T39.1). Analizowane dane objęły szeroki zakres wskaźników klinicznych i laboratoryjnych (dane demograficzne i antropometryczne, wyniki badania fizykalnego, czas od nadużycia leku do przyjęcia do szpitala, dawka przyjętego paracetamolu, informacja o innych substancjach lub lekach zażytych równocześnie, status nadużywania alkoholu, panel badań laboratoryjnych uwzględniający stężenie paracetamolu i aktywności aminotransferaz w osoczu w określonych punktach czasowych (przy przyjęciu oraz po 24 i 48 godzinach).

Metodologia statystyczna

Pacjentów podzielono na podstawie najwyższych zarejestrowanych poziomów aminotransferaz na trzy grupy:

- (A) brak hepatotoksyczności (AST i ALT w normie),
- (B) uszkodzenie wątroby łagodne do umiarkowanego (AST lub ALT 41–1000 IU/l),
- (C) hepatotoksyczność (AST lub ALT > 1000 IU/l).

Przeanalizowano również ekstrapolowane stężenie paracetamolu w czwartej godzinie po zatruciu ($[PRC]_{4h}$), ponieważ w tym punkcie czasowym wchłanianie przyjętego paracetamolu uważa się za zakończone i odpowiada ono maksymalnemu stężeniu leku we krwi. Wartości obliczono według wzoru $[PRC]_{4h} = [PRC]_{pl}/2e^{-(0.693/4)t}$ podanego przez Waring i wsp.[44].

Przynależność do poszczególnych grup (A, B i C) uznano za zmienną porządkową. Zmienne ilościowe porównano analizą wariancji Kruskala-Wallisa, a następnie przeprowadzono testy *post hoc* pod kątem istotnych różnic. Powiązania zmiennych kategoriycznych testowano za pomocą testu *Chi*-kwadrat i jednowymiarowej regresji logistycznej. Analizę statystyczną ryzyka hepatotoksyczności uwzględniająca model jedno- i wieloczynnikowy przeprowadzono z użyciem oprogramowania Statistica 13 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA).

Publikacja 3

Badana populacja

Do badania włączono dorosłych pacjentów skierowanych do Centrum Alergologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w okresie 5 lat z powodu objawów sugerujących reakcję nadwrażliwości odpowiadającą fenotypom NERD, NIUA lub SNIUAA wywołaną przez NLPZ lub paracetamol, u których w wykonanej DPP stwierdzono wynik ujemny. Dodatkowe informacje obejmowały dane z wywiadu oraz wyniki testów skórnych u wybranych pacjentów. Ocenę przeprowadzono co najmniej 6 tygodni po wystąpieniu objawów klinicznych nadwrażliwości.

Wyłączono pacjentów:

- 1) z potwierdzoną podczas DPP nadwrażliwością na NLPZ lub paracetamol,
- 2) którzy nie poddali się DPP z powodu przeciwwskazań,
- 3) z diagnozą przewlekłej pokrzywki (odpowiadającej fenotypowi NECD),
- 4) z fenotypem opóźnionej reakcji na pojedynczy lek,
- 5) z wywiadem klinicznym niezgodnym z objawami reakcji nadwrażliwości na lek (np. przypadek, gdy objawy utrzymują się pomimo zaprzestania stosowania leku).

Wykonane testy diagnostyczne

Testy skórne punktowe i testy śródskórne z danymi lekami przeprowadzono zgodnie z zaleceniami[45], [46] u pacjentów wykazujących fenotyp SNIUAA ze względu na możliwy mechanizm reakcji zależny od IgE[33]. Testy skórne punktowe z alergenami wziewnymi wykonano z użyciem panelu alergenów sezonowych i całorocznych korespondujących z ekspozycją lokalną (*Allergopharma*, Niemcy). Testy przeprowadzono i zinterpretowano zgodnie z opublikowanymi standardami[47]. Leki, które mogą zakłócać wyniki testów, zostały odstawię przed badaniami na wymagany czas[45]–[47].

Doustne próby prowokacyjne przeprowadzono zgodnie z protokołami zalecanymi przez Europejską Akademię Alergii i Immunologii Klinicznej (EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology) oraz Europejską Sieć Roboczą ds. Alergii na Leki (ENDA European Network on Drug Allergy)[39], [48], [49]. Pierwszego dnia podano jedną dawkę placebo, a w kolejnym dniu pacjent otrzymywał doustnie podejrzany lek lub jego potencjalnie bezpieczną alternatywę. W przypadku kwasu acetylosalicylowego (ASA, acetylosalicylic acid)

podawano wzrastające dawki (71, 117, 312 i opcjonalnie 500 mg aspiryny co 60 do 90 minut)[48]. Inne leki podawano w trzech lub czterech dawkach co 1,5-2 godziny, rozpoczynając od 1/10 pojedynczej dawki, aż do terapeutycznej dziennej dawki[33]. DPP przeprowadzono w trybie jednostronnego zaślepienia, w ramach ścisłego nadzoru szpitalnego przez personel w zabezpieczeniu resuscytacyjnym. Pacjenci byli ściśle monitorowani podczas testu i do 6 godzin po ostatniej dawce. Testy uznano za negatywne, jeśli nie stwierdzano objawów nadwrażliwości. Przy monitorowaniu wskaźników spirometrycznych, za istotną redukcję FEV1 lub PEF uznano zmianę $\geq 20\%$ względem wartości wyjściowej[48]. Wszelkie leki mogące wpływać na wynik DPP zostały odstawione zgodnie z zaleceniami[39], [48], [49].

Co najmniej 9 miesięcy po wykonaniu DPP skontaktowano się z pacjentami telefonicznie lub przy okazji planowej wizyty kontrolnej w ambulatorium. Przy pomocy ustrukturyzowanego formularza pozyskano od pacjentów informacje dotyczące przyjmowania środków przeciwbólowych po ujemnej DPP, ewentualnych reakcji na te leki lub przyczynę unikania ekspozycji. Pytano (i) Czy po ujemnym wyniku DPP pacjent zażył testowany; (ii) Jeśli tak, czy wystąpiły jakiegokolwiek reakcje nadwrażliwości?; (iii) Jeśli nie, jaki był powód unikania leku?; (iv) Jeśli nastąpiła reakcja, to jakie były jej objawy? Na podstawie uzyskanych danych pacjenci zostali podzieleni na grupę A (osoby, które zażywały lek po ujemnej DPP) i grupę B (osoby, które nie zażywały tej kategorii leków). W grupie A wyłoniono dwie podgrupy: A1 (zażywane leki były dobrze tolerowane) i A2 (przyjęte leki indukowały reakcję nadwrażliwości).

Analiza substancji pomocniczych w badanych produktach leczniczych

Dane na temat zawartości substancji pomocniczych pozyskano z punktu 6.1. *Charakterystyk Produktów Leczniczych* dostępnych na stronie internetowej Rejestru Produktów Leczniczych, która zawiera bazę leków zarejestrowanych w Polsce[50]. Analiza dotyczyła leków, które wywołały reakcję pomimo ujemnej DPP.

W następnym etapie przeprowadzono przeszukanie elektronicznej bazy danych PubMed w celu odnalezienia publikacji opisujących nadwrażliwość lub reakcje alergiczne indukowane przez wcześniej zidentyfikowane substancje pomocnicze. Zastosowano następującą strategią wyszukiwania: 'substance' AND ('hypersensitivity' OR 'allergy') AND 'case reports' bez ograniczeń odnośnie czasu publikacji.

Metodologia statystyczna

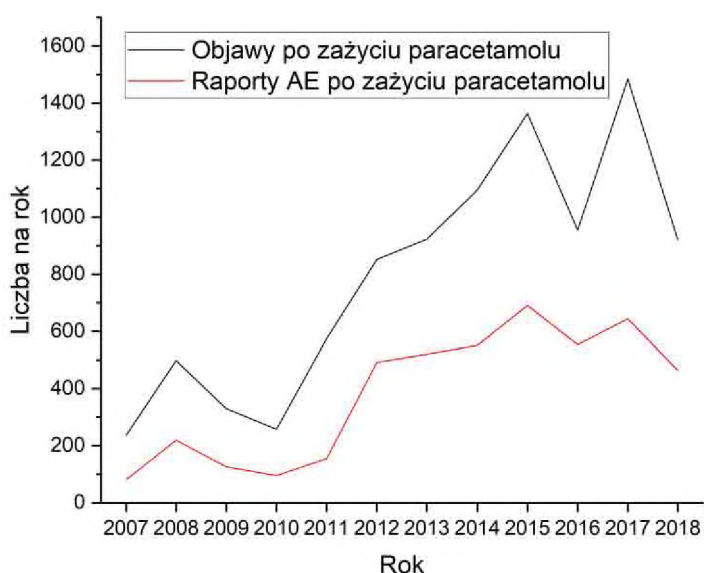
Do badania włączono informacje na temat charakterystyki demograficznej, cech klinicznych (w tym fenotypu reakcji: NERD, NIUA lub SNIUA), stosowanych leków przeciwbólowych i wyników testów diagnostycznych. Dane nominalne zostały opracowane z podaniem częstości bezwzględnych lub względnych. Ciągłe zmienne przedstawiono jako średnie z odchyleniem standardowym. Ujemną wartość predykcyjną DPP obliczono jako stosunek liczby pacjentów, którzy tolerują ponowne narażenie (prawdziwie ujemne wyniki) do liczby wszystkich pacjentów, u których stwierdzono ujemne wyniki testu. Do porównania grup, w zależności od rodzaju danych zastosowano test U Manna Whitney'a, test *Chi*-kwadrat lub test Fishera. Za statystycznie istotną uznano wartość *p* mniejszą niż 0,05. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu Statistica 13 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA).

Wyniki

Publikacja 1

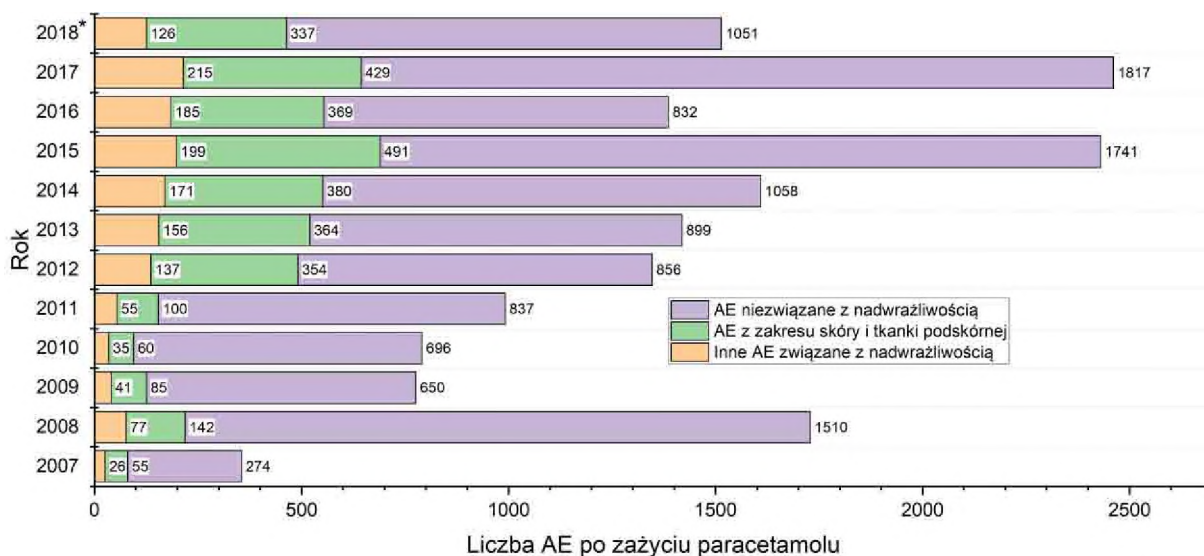
Ogólna charakterystyka populacji

W badanym okresie 2007-2018 łączna liczba raportów ciężkich zdarzeń niepożądanych dla paracetamolu wyniosła 16 810. Wśród nich znalazło się 4589 raportów ciężkich AE związanych z objawami nadwrażliwości, w których zidentyfikowano 9489 pojedynczych zdarzeń niepożądanych. Średnia liczba zdarzeń niepożądanych przypadających na jeden raport wynosiła 2,1. Trendy roczne liczby zgłaszanych w ramach zdarzeń niepożądanych objawów oraz korespondujących z nimi raportów przedstawia Rysunek 2.



Rysunek 2. Liczba zgłaszanych w ramach zdarzeń niepożądanych objawów oraz korespondujących z nimi raportów w latach 1.1.2007-1.10.2018r.

Najczęstszymi zgłaszanymi objawami były „obrzęk naczynioruchowy”, „osutka skórna” i „pokrzywka”. Występowały one z częstością powyżej 10%. 57,8% raportów dotyczyło kobiet, 39,5% mężczyzn, a w dalszych 2,7% nie określono płci.



Rysunek 3. Trendy czasowe całkowitej liczby zgłoszeń zdarzeń niepożądanych (AE) z uwzględnieniem zgłoszeń z zakresu skóry i tkanki podskórnej. (*) Dane za 2018 r. zbierano od 1 stycznia do 1 października

1042 zgłoszenia AE dotyczyły dzieci, w tym 648 przypadków dzieci poniżej 12. roku życia i 394 przypadków nastolatków w wieku od 12 do 17 lat. Stanowi to 24,2% wszystkich raportów AE, w których podano dane dotyczące wieku. Zdecydowaną większość przypadków ciężkich AE (82,5%) zgłosili pracownicy ochrony zdrowia. Porównanie zdarzeń niepożądanych raportowanych przez pracowników ochrony zdrowia i osób niebędących pracownikami ochrony zdrowia ujawniło statystycznie istotne różnice w przypadku niektórych objawów, a mianowicie: „nadwrażliwość”, „wstrząs” i „obrzęk” były zgłaszane częściej przez osoby niebędące pracownikami służby zdrowia, podczas gdy pracownicy służby zdrowia zgłaszali częściej takie objawy jak „pokrzywka” i „toksyczna nekroliza naskórka”.

Obrzęk naczynioruchowy i inne reakcje skórne jako działania niepożądane paracetamolu

Kategoria „zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” okazała się najczęściej występującą w raportach (3166). Proporcje liczby zgłoszeń objawów niepożądanych w kolejnych latach przedstawia Rysunek 3. Obrzęk naczynioruchowy znalazł się w 24.1% raportów zawierających ciężkie AE. Kolejną częstą grupą zdarzeń niepożądanych stanowiły obrzęki powiek i okolic oczodołu (390 przypadków, 8,5%), obrzęki innych rejonów głowy i szyi, a także obrzęki dróg oddechowych (319 przypadków, 7,0%). Rzadziej zgłaszano występowanie obrzęków innych lokalizacjach lub o nieokreślonej lokalizacji. Reakcje skórne takie jak osutka i pokrzywka występowały w odpowiednio w 18,5% oraz 10,5% zgłoszeń. Odsetek kobiet był nieznacznie, ale istotnie wyższy w grupie z obrzękiem naczynioruchowym (60% vs 57%, $p < 0,05$)

oraz z osutką (59% vs 57%, $p < 0,05$), a w przypadku pokrzywki nie odnotowano różnicy w częstości w zależności od płci.

Następstwa ciężkich zdarzeń niepożądanych

W bazie EV odnotowano 58 zgłoszeń AE zakończonych zgonem (29 kobiet, 26 mężczyzn, 3 zgłoszenia bez określonej płci), kolejnych 111 pacjentów odniosło trwałe uszczerbek na zdrowiu, 36 osób odnotowano niepełne wyzdrowienie, a 1597 całkowite wyzdrowienie. Dalszy przebieg AE z pozostałych raportów nie był znany. Najczęstszymi przyczynami zgonu były: SJS/TEN (9 osób), anafilaksja (10 osób), przedawkowanie z towarzyszącą reakcją nadwrażliwości (4 osoby), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (3 osoby). 380 raportów AE wskazywało na rozpoznanie anafilaksji. Objawy zwiastunowe potencjalnie zagrażających życiu przypadków zespołu Stevensa-Johnsona/ toksycznej nekrolizy naskórka. Ostra uogólniona osutka kropkowa została zgłoszona 42 razy. Odnotowano również 25 przypadków reakcji polekowych z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi. Zdecydowaną większość objawów z tej grupy zgłosili profesjonalni pracownicy medyczni.

Publikacja 2

Ogólna charakterystyka populacji

Do badania włączono grupę 185 pacjentów o medianie wieku 24 lat (rozstęp międzykwartylowy, 19–36), w tym 116 kobiet (63%). Najczęstszymi objawami przy przyjęciu były nudności i/lub wymioty ($n = 123$; 66%) oraz bóle brzucha ($n = 112$; 60%). Myśli samobójcze zgłosiło 70 pacjentów (41%). Nadużywanie alkoholu stwierdzono u 40 pacjentów (21,6%). Stężenie alkoholu we krwi oznaczono u 102 pacjentów, a dwudziestu jeden z nich miało wykrywalne stężenie etanolu (zakres: 0,03–2,98‰, średnia 1,39‰). 25 pacjentów kwalifikowało się do grupy C (hepatotoksyczność), a u 31 pacjentów stwierdzono lekkie do umiarkowanego uszkodzenie wątroby (grupa B). Ilościowe zmienne kliniczne i laboratoryjne charakteryzujące grupy A, B i C przedstawia Tabela 2.

Leczenie odtrutką zastosowano u 181 osób. W pozostałych czterech przypadkach nie podano N-acetylocysteiny z powodu bardzo niskiego poziomu acetaminofenu w osoczu. W badanej

populacji nie odnotowano zgonów w trakcie hospitalizacji, nie obserwowano także ciężkich objawów encefalopatii, odpowiadających III lub IV stopniowi według kryteriów West-Haven[51]. Zmieniony stan psychiczny stwierdzono przy przyjęciu u 26 pacjentów. We wszystkich przypadkach był on związany z etanolem lub spożyciem dodatkowo innych leków (np. nasennych, przeciwhistaminowych i opioidów) i ulegał poprawie po czasie niezbędnym na wyeliminowanie psychoaktywnej substancji z organizmu. Biorąc pod uwagę kryteria obejmujące zaburzenia krzepnięcia i żółtaczkę[51], u dwóch pacjentów rozpoznano ostrą niewydolność wątroby. Oba przypadki nie spełniały kryteriów Kings College dotyczących przeszczepu wątroby[52] i miały dobre rokowanie. Jeden pacjent z grupy B miał przewlekłe zapalenie wątroby typu B, a jeden z grupy C miał przewlekłe zapalenie wątroby typu C. W badanej grupie nie odnotowano innych objawów odpowiadających przewlekłej niewydolności wątroby. Łącznie 43% pacjentów przyjmowało razem z paracetamolem również inne leki (48% w grupie, w której rozwinęła się hepatotoksyczność i 42% u pozostałych pacjentów, różnica nie była istotna statystycznie). Większość leków przyjmowanych dodatkowo była preparatami dostępnymi bez recepty. Najczęściej były to leki przeciwbólowe (brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami ze stwierdzoną hepatotoksycznością i bez niej).

Tabela 2. Charakterystyka grup A, B, C. Wartości p uzyskano z testu ANOVA Kruskala-Wallis. Dane przedstawiono jako średnie (odchylenie standardowe).

	Grupa A 91/34 K/M	Grupa B 15/36 K/M	Grupa C 9/16 K/M	p
Wskaźniki laboratoryjne				
ALT, IU/L	19 (10)	137 (231)	2464 (2657) *	<0,001
AST, IU/L	20 (8)	83 (99)	3669 (5675) *	<0,001
[PRC] _{pl} , mg/L	101,1 (105,2)	76,3 (78,5)	102 (104,3)	0,57
[PRC] _{4h} , mg/L	169 (153)	239 (322)	373 (249) *	0,11
Bilirubina, $\mu\text{mol/L}$	13 (10)	16 (10)	67 (117) *	<0,001
INR	1,15 (0,15)	1,14 (0,14)	1,79 (0,77)	<0,001
Liczba płytek, $10^3/\text{mL}$	240 (60)	250 (62)	181 (67) *	<0,001
Hemoglobina, g/dL	13,1 (1,7)	13,3 (1,9)	13,2 (2,2)	0,70
Liczba leukocytów, $10^3/\mu\text{L}$	8 (3,2)	9,1 (3,5)	8 (3,2)	0,39
Kreatynina, $\mu\text{mol/L}$	64 (19)	67 (16)	117 (168)	0,16
Wskaźniki kliniczne				
Dawka paracetamolu, gramy	17,00 (15,58)	23,12 (15,44) *	31,50 (31,45)*	<0,001
Czas od zażycia paracetamolu do przyjęcia do szpitala, h	8 (7)	20 (19)*	30 (22) *	<0,001
Wiek, lata	28 (15)	30 (14)	32 (15)	0,40
BMI, kg/m^2	23,4 (4,5)	25,6 (5,8)	25 (5)	0,15

* wartości $p < 0,05$ w testach post hoc dla ANOVA dla porównania między grupą A i grupą B lub C.

Wyłonione czynniki ryzyka i modele regresji

Kluczowe wyniki pierwszej części badania przedstawia Tabela 3. Pozwalają one na stwierdzenie, że w wieloczynnikowym modelu regresji logistycznej zmienna „czas od zażycia paracetamolu do przyjęcia do szpitala”, związana z opóźnionym podaniem leczenia przyczynowego (N-acetylocysteina), przeważa nad innymi znanymi czynnikami ryzyka hepatotoksyczności związanej z paracetamolem wyłonionymi na podstawie analizy z użyciem testu ANOVA Kruskala-Wallisa (tab. 2).

Tabela 3. Jedno- i wielozmienna analiza czynników ryzyka hepatotoksyczności podczas hospitalizacji po przedawkowaniu paracetamolu.

Zmienna	Analiza jednozmienna		Analiza wielozmienna	
	OR	95% CI	Skorygowany OR	95% CI
Płeć męska	2,94	1,24–6,99	1,85	0,35–9,88
Nadużywanie alkoholu	3,55	1,46–8,61	3,59	0,69–18,66
Wiek w latach	1,01	0,99–1,04	0,99	0,94–1,05
BMI, kg/m ²	1,05	0,96–1,15	1,04	0,88–1,23
Dawka paracetamolu, gramy	1,03	1,01–1,05	1,02	0,98–1,07
Czas od zażycia paracetamolu do przyjęcia do szpitala, h	1,06	1,03–1,09	1,08	1,03–1,12

Przeanalizowano także przydatność oceny ryzyka hepatotoksyczności z użyciem nomogramu Rumacka-Matthew[53]. Nie stwierdzono tego powikłania u żadnego z 19 przyjętych i leczonych pacjentów, którzy według nomogramu nie byli zagrożeni rozwojem hepatotoksyczności. W przypadku pacjentów sklasyfikowanych na podstawie nomogramu jako zagrożonych hepatotoksycznością, powikłanie to pomimo specyficznego leczenia wystąpiło u 10 spośród 116 klasyfikowanych pacjentów (8,6%). Jednakże, najbardziej zagrożonymi uszkodzeniem wątroby, byli ci chorzy, u których nie było możliwe ustalenie ryzyka rozwoju hepatotoksyczności za pomocą nomogramu. W tej grupie u 30% pacjentów (15 osób) rozwinęła się hepatotoksyczność.

Publikacja 3

Ogólna charakterystyka populacji

Grupę badaną stanowiło 164 osób, 133 kobiet (81%) i 31 mężczyzn (19%). Średni wiek w populacji wynosił 52,9 lata (odchylenie standardowe 16,1 lat). U 89 pacjentów rozpoznano fenotyp NIUA, u 69 osób fenotyp SNIUUA, a u 6 fenotyp NERD. Średni czas między DPP

a wywiadem w kierunku ponownej ekspozycji wynosił $32,9 \pm 18,0$ miesięcy. Testy skórne punktowe z alergenami wziewnymi sezonowymi i całorocznymi były dodatnie odpowiednio u 23% i 27,8% badanych osób. We wszystkich testach skórnych z lekami stwierdzono wyniki ujemne. Do leków podejrzanych o powodowanie reakcji nadwrażliwości należały: NLPZ (bez określania konkretnego leku lub więcej niż jeden lek z tej grupy indukujący reakcje w przeszłości, $n = 89$); kwas acetylosalicylowy, ASA ($n = 25$); ibuprofen, IBU ($n = 9$); diklofenak DIC ($n = 9$); ketoprofen, KET ($n = 8$); metamizol, MET ($n = 6$); paracetamol, PRC ($n = 6$); naproksen, NAP ($n = 5$); nimesulid, NIM ($n = 5$); deksketoprofen, DKET ($n = 1$); propyfenazon, PPP ($n = 1$).

Na podstawie danych uzyskanych z wywiadu dotyczącego reekspozycji pacjenci zostali podzieleni na grupę A (osoby, które zażywały lek po ujemnej DPP) i grupę B (osoby, które nie zażywały w/w leków). W grupie A wyłoniono dwie podgrupy: podgrupa A1 (zażywane leki były dobrze tolerowane) i podgrupa A2 (przyjęte leki indukowały reakcję nadwrażliwości). W analizie porównaliśmy grupy A i B oraz podgrupy A1 i A2 w odniesieniu do cech klinicznych i zastosowanych leków. Liczebność poszczególnych grup i dotyczące ponownej ekspozycji na leki dane przedstawia Tabela 4.

Tabela 4. Dane o reekspozycji na badane leki w poszczególnych grupach.

Pacjenci z ujemną DPP $n=164$		
Pacjenci, którzy mieli reekspozycję na lek (grupa A) $n=131$		Pacjenci, którzy nie zażywali badanego leku (grupa B) $n=33$
Lek dobrze tolerowany (grupa A1) $n=119$	Wystąpiła reakcja nadwrażliwości (grupa A2) $n=12$	

Pacjenci po reekspozycji na lek badany (grupa A)

Spośród 164 obserwowanych pacjentów 131 przyjęło badany lek przeciwbólowy (NLPZ lub paracetamol), a 12 spośród tych pacjentów zgłosiło następczą reakcję nadwrażliwości, co odpowiada ujemnej wartości predykcyjnej DPP na poziomie 90,8%. Wśród tych 12 pacjentów najwięcej reakcji nadwrażliwości zaobserwowano po ponownej ekspozycji na ASA ($n=9$), a także po PRC, MEL i DIC (po jednym przypadku). Najczęściej zgłaszanymi w wywiadzie fenotypami pierwotnych reakcji nadwrażliwości były SNIUAA ($n=7$), a następnie NIUA ($n=3$) i NERD ($n=2$) (Tabela 5).

Grupa pacjentów, u których nie obserwowano reakcji po ujemnej DPP (Grupa A1) nie różniła się od grupy A2 pod względem wieku, wyników testów skórnych, czasu który upłynął pomiędzy DPP a reekspozycją, a także objawów nadwrażliwości. Jediną istotną statystycznie różnicą obserwowaną pomiędzy grupami był większy odsetek kobiet w grupie A2. Ponadto analiza porównawcza zarówno leków podejrzanych o wywołanie reakcji nadwrażliwości, jak i leków testowanych podczas DPP nie wykazała żadnych istotnych różnic między grupą A1 a grupą A2.

Tabela 5. Charakterystyka objawów polekowych reakcji nadwrażliwości w grupie A2.

Nr Pacjenta	Podjrzany lek lub grupa leków	Fenotyp reakcji przed DPP	Badany lek	Reakcja po reekspozycji
18	NSAID	NIUA		Obrzęk naczynioruchowy (twarz, krtań)
124	NSAID	NIUA		Pokrzywka
96	ASA	SNIUAA		Pokrzywka
106	ASA	SNIUAA	ASA	Pokrzywka i rumień
78	IBU	SNIUAA		Obrzęk naczynioruchowy (wargi i powieki)
9	PRC	SNIUAA		Pokrzywka
47	NAP	SNIUAA		Pokrzywka
68	KET	SNIUAA		Pokrzywka
104	KET	NERD		Duszność
128	PRC	NERD	PRC	Rumień
22	NSAID	NIUA	MEL	Osutka skórna
70	DIC	SNIUAA	DIC	Osutka skórna

Pacjenci, którzy unikali ponownej ekspozycji (grupa B)

Trzydziestu trzech spośród 164 pacjentów (20%) w badanym okresie nie zażyło żadnego NLPZ ani paracetamolu pomimo ujemnego wyniku DPP. W momencie zbierania wywiadu o reekspozycji okres powstrzymywania się od użycia w/w leków trwał od 10,5 do 58,5 miesięcy (średnia 30,9 miesięcy). W większości przypadków deklarowaną przyczyną unikania reekspozycji był brak potrzeby takiego leczenia (n = 17). W kolejnych piętnastu przypadkach jako powód unikania, pacjenci zgłosili obawę przed kolejną reakcją nadwrażliwości. Jeden pacjent zamienił nieopiodowe leki przeciwbólowe na opioidy. Porównanie grup A i B, które przedstawia Tabela 6 nie ujawniło żadnych istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do cech demograficznych i klinicznych, a także fenotypu reakcji nadwrażliwości.

Tabela 6. Porównanie cech demograficznych i klinicznych w grupach A i B.

	Grupa A (n=131)	Grupa B (n=33)	p
Wiek (lata) (średnia±SD)	52,5 ± 16,2	54,2 ± 15,8	ns
Czas od DPP do zebrania wywiadu (miesiące) (średnia±SD)	33,1 ± 18,1	30,9 ± 17,9	ns
Płeć K/M (liczba pacjentów)	103/28	27/6	ns
NIUA (%)	54%	52%	ns
SNIUAA (%)	42%	45%	ns
NERD (%)	4%	3%	ns
Jakikolwiek dodatni wynik testów skórnych punktowych z wziewnymi alergenami sezonowymi (%)	24%	9%	ns
Jakikolwiek dodatni wynik testów skórnych punktowych z wziewnymi alergenami całorocznymi (%)	29%	25%	ns

Substancje pomocnicze w produktach leczniczych i ich potencjał indukowania reakcji nadwrażliwości

Do analizy włączono leki, które zgłosili pacjenci z grupy A2 jako przyczynę objawów nadwrażliwości, czyli kwas acetylosalicylowy, paracetamol, meloksykam i diklofenak. Dla tych leków przygotowano zestawienie wszystkich generycznych produktów leczniczych w formie tabletek, tabletek powlekanych i powlekanych dojelitowych, tabletek musujących, tabletek o przedłużonym uwalnianiu i tabletek rozpadających się w jamie ustnej. Przeanalizowano Charakterystyki Produktów Leczniczych pozyskane z Rejestru Produktów Leczniczych[50] 36 generyków zawierających ASA, 25 zawierających PRC, 18 zawierających MEL oraz 14 zawierających DIC. Z wykazów substancji pomocniczych zawartych w Charakterystykach Produktów Leczniczych wyodrębniono nazwy wszystkich substancji dodatkowych, a następnie w bazie PubMed wyszukano publikacje oryginalne, w których zostały opisane reakcje nadwrażliwości na poszczególne dodatki, zgodnie ze strategią przedstawioną w Materiałach i metodach. W ten sposób zidentyfikowano 33 substancje pomocnicze, dla których zostały w literaturze opisane objawy działań niepożądanych odpowiadające reakcjom nadwrażliwości (Tabela 7). Wszystkie spośród zidentyfikowanych produktów generycznych kwasu acetylosalicylowego, paracetamolu, meloksikamu i diklofenaku zawierały co najmniej jedną z 33 wymienionych poniżej substancji dodatkowych związanych z takimi reakcjami.

Tabela 7. Substancje pomocnicze, dla których wyszukiwanie ujawniło publikacje raportujące objawy reakcji nadwrażliwości.

Substancje pomocnicze	Liczba publikacji	Objawy opisanej reakcji	Przykładowe źródła
Acesulfam potasowy	2	pokrzywka i uczucie dyskomfortu w gardle, obrzęk warg i twarzy, przekrwienie zatok i trudności w oddychaniu	[54]
Alfa-tokoferol	5	kontaktowe zapalenie skóry	[55]
Aspartam	5	pokrzywka	[56]
Karmin	30	anafilaksja, reakcja natychmiastowa wywołana barwnikiem	[57], [58]
Fosforan wapnia	4	dodatni test płatkowy, kontaktowe zapalenie skóry	[59]
Alkohol cetylowy	5	kontaktowe zapalenie skóry	[60]
Kwas cytrynowy	7	anafilaksja	[61]
Czerwień koszenilowa	2	anafilaksja	[62]
Koloidalna krzemionka	1	nadwrażliwość skóry	[63]
Skrobia kukurydziana	1	nadwrażliwość typ komórkowy	[64]
Kroskarmeloza sodowa	1	osutka rumieniowa ze świądem	[65]
Dimetikon	1	kontaktowe zapalenie skóry	[66]
Glicyna	18	anafilaksja	[67]
Żelatyna	6	anafilaksja	[68]
Uwodorniony olej rycynowy	1	kontaktowe zapalenie skóry	[69]
Hydroksypropyloceluloza	1	reakcja krzyżowa z glikolem propylenowym, kontaktowe zapalenie skóry	[70]
Hypromeloza	3	kontaktowe zapalenie skóry, wstrząs anafilaktyczny	[71], [72]
Makrogol	14	anafilaksja	[73]
Maltodekstryna	1	jałowe zapalenie otrzewnej, reakcja opóźniona	[74]
Mannitol	19	anafilaksja	[75]–[78]
Polisorbat 80	19	anafilaksja, pokrzywka	[79], [80]
Poliwinylopirolidon	6	anafilaksja	[81], [82]
Powidon	41	anafilaksja	[83]–[85]
Skrobia ziemniaczana	1	anafilaksja	[86]
Glikol propylenowy	20	natychmiastowe reakcje nadwrażliwości	[87]
Żółcień chinolinowa	3	osutka skórna	[88]
Benzoesan sodu	2	świąd, rumień trwały	[89], [90]
Kwas sorbinowy	2	uogólniona pokrzywka kontaktowa	[91]
Sorbitol	7	alergiczne kontaktowe zapalenie skóry	[92]
Skrobia	28	anafilaksja	[93]
Kwas stearynowy	5	nadwrażliwość na kwas stearynowy i stearynian glicerolu	[94]
Barwnik <i>Sunset yellow</i>	3	ziarniniakowatość twarzy i jamy ustnej, egzema	[95], [96]
Dwutlenek tytanu	7	alergiczne kontaktowe zapalenie skóry	[97]

Wnioski

Publikacja 1

W przedstawionej analizie ponad jedna czwarta (27,3%) wszystkich zgłoszeń ciężkich zdarzeń niepożądanych indukowanych przez paracetamol była związana z reakcjami nadwrażliwości, dlatego sytuacje te stanowią istotny problem kliniczny. Ze względu na fakt, że dane o zdarzeniach niepożądanych wywoływanych przez leki dostępne bez recepty są trudne do uzyskania, epidemiologia nadwrażliwości na paracetamol jest słabo poznana. Zebrane w tej pracy raporty świadczą o tym, że pomimo dobrego profilu bezpieczeństwa, stosowanie paracetamolu może wiązać się z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości, w tym skutkującymi zgonem - jak SJS/TEN i anafilaksja. Świadomość występowania takich reakcji ułatwia wychwycenie objawów prodromalnych będących sygnałami ostrzegawczymi o rozwijającej się ciężkiej reakcji nadwrażliwości, a przez to pozwalającymi na wcześniejsze wdrożenie odpowiedniego postępowania i zwiększenie bezpieczeństwa stosowania tego leku.

Publikacja 2

W badaniu przeprowadzonym na reprezentatywnej grupie pacjentów hospitalizowanych z powodu przedawkowania paracetamolu wyłoniono najważniejszy z praktycznego punktu widzenia czynnik ryzyka rozwoju hepatotoksyczności. Był nim okres czasu pomiędzy przyjęciem leku a hospitalizacją. U chorych, którzy otrzymali NAC, nawet krytyczny czynnik ryzyka jakim jest dawka paracetamolu nie był tak istotnie związany z wystąpieniem hepatotoksyczności. Ten wynik naszego badania ma bezpośredni wpływ na codzienną praktykę kliniczną, ponieważ wskazuje na fakt, że przyjęcie do szpitala i rozpoczęcie odpowiedniej terapii powinno być traktowane priorytetowo w stosunku do innych procedur. Uwzględnienie powyższych wniosków w strategii postępowania z chorymi po przedawkowaniu paracetamolu może poprawić skuteczność leczenia i zapobiegania tej istotnej przyczynie ostrej niewydolności wątroby.

Publikacja 3

Nasze wyniki wykazały, że doustne próby prowokacyjne z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi mają wysoką wartość diagnostyczną. Jedynie u niewielkiej części pacjentów po ujemnych DPP ponownie wystąpiły objawy nadwrażliwości po reekspozycji na dany lek, ale nigdy nie były one ciężkie. Wśród wielu potencjalnie słabo poznanych przyczyn tego

zjawiska, niedoceniane może być znaczenie substancji pomocniczych występujących w lekach generycznych zawierających tę samą substancję czynną. Dlatego uzasadnione jest zalecenie, aby pacjenci stosowali w życiu codziennym dokładnie ten sam lek, który był zastosowany w ich ujemnym DPP. Wielu pacjentów unika ponownej ekspozycji na dany lek, pomimo ujemnego wyniku badań, w związku z tym kolejny bardzo ważny wniosek dotyczy właściwej edukacji pacjentów. Należy dokładnie wyjaśnić pacjentom cel i korzyści proponowanej i przeprowadzanej diagnostyki, aby mogli w pełni skorzystać z jej wyników.

Podsumowanie

Działanie nieopiodowych leków przeciwbólowych można rozpatrywać w różnorodnych aspektach ich wpływu na organizm. W prezentowanym cyklu publikacji zaproponowano kompleksowe ujęcie tematyki bezpieczeństwa stosowania tej grupy leków. Oprócz prac badawczych opracowano rozdział dotyczący diagnostyki i postępowania w zdarzeniach niepożądanych o podłożu toksycznym i nadwrażliwości indukowanych paracetamolem.

Hepatotoksyczność i reakcje nadwrażliwości indukowane paracetamolem – rozdział w monografii

Adverse Events Associated with Analgesics: A Focus on Paracetamol Use. Rozdział w: Treatments, Mechanisms, and Adverse Reactions of Anesthetics and Analgesics; Elsevier, 2022; pp. 309–317 ISBN 978-0-12-820237-1.

Podsumowanie głównych informacji dotyczących toksyczności i nadwrażliwości wywołanej paracetamolem

- Zatrucie paracetamolem jest powszechne spotykane na całym świecie, a w niektórych regionach stanowi poważny problem zdrowia publicznego[98].
- Po zażyciu większość paracetamolu jest sprzęgana z kwasem siarkowym glukuronowym, ale 5% wchłoniętej dawki jest utleniana głównie przez CYP2E1, tworząc toksyczny metabolit N-acetylo-p-benzochinonoimina (NAPQI)[9]. Upośledza on metabolizm mitochondriów, prowadząc do martwicy hepatocytów [99].
- Wczesnymi objawami przedawkowania paracetamolu są nudności i wymioty, po których następuje zwiększenie aktywności ALT i AST. Ostre zatrucie ma cztery stadia kliniczne: I - objawy żołądkowo-jelitowe; II - rozwój uszkodzenia wątroby z ustąpieniem objawów żołądkowo-jelitowych; III - klinicznie jawna niewydolność wątroby; IV - zgon, przeszczep wątroby lub całkowite wyleczenie[100].
- Przewlekłe zatrucie może wystąpić nawet przy dawkach supratherapeutycznych, przyjmowanych przez dłuższy czas w określonych, wrażliwych populacjach[9].
- Ocenę ryzyka hepatotoksyczności i wskazań do leczenia antidotum po jednorazowym przedawkowaniu można przeprowadzić przy użyciu nomogramu Rumacka-Matthew [53].
- Podanie N-acetylocysteiny, jako antidotum, jest najważniejszą interwencją po przedawkowaniu paracetamolu. NAC zapewnia grupy –SH do regeneracji glutationu, który reaguje z NAPQI tworząc nietoksyczne koniugaty. Ponadto postępowanie w ostrych zatruciach polega na podaniu węgla aktywowanego, a w razie potrzeby pozaustrojowym usunięciu paracetamolu i przeszczepie wątroby[9].
- Rokowanie w zatruciu paracetamolem jest bardzo różne - od całkowitego wyzdrowienia do śmierci[100].

- Nadwrażliwość na paracetamol obejmuje reakcje natychmiastowe, takie jak pokrzywka, skurcz oskrzeli, anafilaksja oraz reakcje opóźnione, w tym najcięższą – SJS/TEN, ale zwykle o łagodnym przebiegu [20], [28], [101]–[103].
- Większość pacjentów z nadwrażliwością na NLPZ toleruje paracetamol w dawce do 500 mg [28].
- Ponieważ testy skórne i testy *in vitro* charakteryzują się w tym wskazaniu ograniczoną wartością diagnostyczną, do rozpoznania reakcji nadwrażliwości na paracetamol zwykle potrzebna jest kontrolowana doustna próba prowokacyjna, traktowana jako złoty standard diagnostyczny [20], [101], [103].
- Leczenie nadwrażliwości na paracetamol opiera się na długotrwałym unikaniu leku i wytypowaniu bezpiecznych alternatywnych leków przeciwgorączkowych i przeciwbólowych [20], [28], [102].

Streszczenie

Wprowadzenie

Nieopiodowe leki przeciwbólne stanowią dużą i różnorodną grupę substancji, które łączą działanie analgetyczne bez działania psychotropowego. Jest to kategoria leków, które należą do najczęściej stosowanych i kupowanych w Polsce. Są one jednocześnie poważną przyczyną działań niepożądanych, zarówno typu A, jaki i typu B. Najbardziej charakterystyczne dla tej grupy leków są hepatotoksyczność związana z przedawkowaniem paracetamolu oraz reakcje nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Materiał i metody

W badaniach działań niepożądanych wybranych nieopiodowych leków przeciwbólowych wykorzystano ogólnoeuropejską bazę raportów o polekowych zdarzeniach niepożądanych oraz dane kliniczne pacjentów Kliniki Toksykologii i Zakładu Alergologii wchodzących w skład Katedry Toksykologii i Chorób Środowiskowych UJ CM. W pierwszej publikacji cyklu zebrano raporty z okresu 10 lat, pochodzące z bazy EudraVigilance nadzorowanej przez Europejską Agencję Leków i dotyczące podejrzenia wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych o typie nadwrażliwości po zastosowaniu paracetamolu. W drugiej publikacji przeanalizowano kliniczne i laboratoryjne czynniki ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności u pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Toksykologii z powodu zatrucia paracetamolem. W kolejnej publikacji populację badaną stanowili pacjenci, którzy w ramach diagnostyki polekowych reakcji nadwrażliwości zostali poddani doustnej próbie prowokacji z nieopiodowym lekiem przeciwbólowym i uzyskali wynik ujemny. Po upływie założonego okresu czasu zebrano informację o ewentualnych kolejnych ekspozycjach na dany lek i jego tolerancji.

Po zebraniu danych i stworzeniu bazy wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Statistica 13 (TIBCO Software Inc., USA). Dla zmiennych ciągłych wykorzystano nieparametryczne testy U-Manna Whitneya oraz obliczono współczynnik korelacji r Pearsona dla poszczególnych zmiennych. Różnice w proporcjach między grupami porównano testem *Chi*-kwadrat. W przypadku oceny ryzyka hepatotoksyczności związanej z paracetamolem, zbudowano modele regresji logistycznej oraz obliczono iloraz szans. Wartość p mniejszą niż 0,05 uznano za istotną statystycznie.

Podsumowanie wyników i wnioski

W pierwszej pracy w raportach z bazy EudraVigilance zidentyfikowano 4589 zgłoszeń ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z objawami nadwrażliwości, spośród których 58 zakończyło się zgonem. Raporty zawierające informacje o objawach nadwrażliwości stanowiły 27,3% wszystkich zgłoszeń o ciężkich zdarzeniach niepożądanych. W analizowanych raportach objawy nadwrażliwości odnotowano 9489 razy. Najczęstszymi zgłaszanymi objawami były „obrzęk naczynioruchowy”, „osutka skórna” i „pokrzywka”. Wśród najpoważniejszych objawów należy wymienić zespół Stevensa-Johnsona, toksyczną epidermolizę naskórka oraz anafilaksję. Objawy zwiastunowe zespołu Stevensa-Johnsona pojawiły się w 286 raportach, co stanowiło 6,2% wszystkich zgłoszeń. Wyniki opracowania potwierdzają, że paracetamol, obok właściwości hepatotoksycznych, może wywołać zagrażające życiu objawy nadwrażliwości. Świadomość personelu medycznego dotycząca odnośnie występowania objawów prodromalnych tych ciężkich reakcji pozwala na zwiększenie bezpieczeństwa stosowania tego leku i umożliwienie wcześniejszego rozpoczęcia leczenia.

W drugiej publikacji opisano badanie przeprowadzone retrospektywnie na grupie 185 pacjentów hospitalizowanych z powodu przedawkowania paracetamolu. W badaniu wyłoniono najważniejszą zmienną związaną z ryzykiem hepatotoksyczności jaką jest okres czasu pomiędzy przyjęciem leku a hospitalizacją. Dawka paracetamolu również była istotnym czynnikiem ryzyka, jednak w modelu regresji logistycznej to czas, który upływał od zażycia leku do hospitalizacji okazał się być jedyną istotną statystycznie zmienną niezależną. Ten wynik naszego badania ma bezpośredni wpływ na codzienną praktykę kliniczną, ponieważ wskazuje na fakt, że przyjęcie do szpitala i rozpoczęcie odpowiedniej terapii powinno być traktowane priorytetowo w stosunku do innych procedur. Uwzględnienie powyższych wniosków w strategii postępowania z chorymi po przedawkowaniu paracetamolu może poprawić skuteczność leczenia i zapobiegania tej istotnej przyczynie ostrej niewydolności wątroby.

W trzeciej publikacji analizowano grupę 164 pacjentów, u których w doustnej próbie prowokacyjnej (DPP) nie stwierdzono objawów nadwrażliwości na badanych lek. W dalszej obserwacji stwierdzono, że 9,2% pacjentów spośród tych, którzy dokonali reekspozycji doświadczyło objawów nadwrażliwości na dany lek (ujemna wartość predykcyjna DPP 90,8%). Objawy nadwrażliwości, które wystąpiły po reekspozycji były łagodne. Analiza substancji pomocniczych występujących w lekach generycznych, które wywołały objawy po reekspozycji (kwas acetylosalicylowy, paracetamol, meloksikam i diklofenak) wykazała, że mogą one być jedną z potencjalnych przyczyn fałszywie ujemnej próby prowokacyjnej. 33 pacjentów

z badanej grupy unikało ponownej ekspozycji na dany lek, mimo ujemnych wyników prób prowokacji. Nasze wyniki wykazały, że doustne próby prowokacyjne z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi mają wysoką wartość diagnostyczną. Należy zalecać pacjentom stosowanie w życiu codziennym dokładnie tego samego produktu leczniczego, który był zastosowany w ich ujemnym DPP ze względu zmienny skład substancji pomocniczych występujących w lekach generycznych zawierających tę samą substancję czynną. Ponieważ wielu pacjentów unika ponownej ekspozycji na dany lek, pomimo ujemnego wyniku badań, kolejny bardzo ważny wniosek to konieczność właściwej edukacji chorych o celach i wynikach przeprowadzonej diagnostyki.

W rozdziale monografii stanowiącej końcową część cyklu publikacji podsumowano kluczowe informacje o mechanizmach, objawach i postępowaniu w hepatotoksyczności i reakcjach nadwrażliwości indukowanych paracetamolem.

Słowa kluczowe

doustna próba prowokacyjna; hepatotoksyczność; kwas acetylosalicylowy; reakcje nadwrażliwości na leki; niesteroidowe leki przeciwzapalne; paracetamol; substancje pomocnicze; zdarzenia niepożądane

Abstract

Introduction

Non-opioid analgesics are a large and diverse group of substances with an analgesic effect without a psychotropic effect. This is a category of drugs that is among the most commonly used and purchased in Poland. They are also a serious cause of side effects, both type A and type B. The most characteristic of this group of drugs is hepatotoxicity associated with paracetamol overdose and hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Materials and methods

In the study of side effects of selected non-opioid analgesics, we used the pan-European database of reports on drug-related adverse events and clinical data of patients from the Department of Toxicology and Allergology Unit in the Department of Toxicology and Environmental Diseases of the Jagiellonian University Medical College. In the first publication of the series, reports from a period of 10 years were collected from the EudraVigilance database supervised by the European Medicines Agency regarding suspected serious adverse events of the hypersensitivity type after the use of paracetamol. The second publication analyzed clinical and laboratory risk factors for hepatotoxicity in patients hospitalized in the toxicology ward due to paracetamol poisoning. In the next publication, the study population consisted of patients who, as part of the diagnostic work-up of drug-induced hypersensitivity reactions, were subjected to an oral challenge test with a non-opioid analgesic and obtained a negative result. After the assumed period of time, information about possible subsequent exposures to a given drug and its tolerance was collected.

After data collection and database creation, all statistical analyzes were performed using Statistica 13 software (TIBCO Software Inc., USA). For continuous variables, nonparametric U-Mann Whitney tests were used, and Pearson's correlation coefficient r was calculated for particular variables. Differences in proportions between groups were compared using the *Chi*-square test. For the assessment of paracetamol-related hepatotoxicity risk, logistic regression models were built and odds ratios were calculated. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Summary of results and conclusions

In the first study, We identified in EudraVigilance 4,589 reports on serious adverse events related to hypersensitivity symptoms, of which 58 were fatal. Reports containing information on hypersensitivity symptoms accounted for 27.3% of all reports of serious adverse events.

In the analyzed reports, symptoms of hypersensitivity were recorded 9,489 times. The most common symptoms reported were 'angioedema', 'exanthema' and 'urticaria'. The most serious symptoms included Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and anaphylaxis. Prodromal symptoms of Stevens-Johnson syndrome appeared in 286 reports, which accounted for 6.2% of all reports. The results of the study confirm that paracetamol, in addition to its hepatotoxic properties, can cause life-threatening symptoms of hypersensitivity. Awareness among medical staff of the occurrence of prodromal symptoms of these severe reactions allows to increase the safety of using this drug and to enable earlier treatment.

The second publication describes a retrospective study on a group of 185 patients hospitalized due to paracetamol overdose. The study identified the most important variable associated with the risk of hepatotoxicity, which is the time period between drug intake and hospitalization. The dose of paracetamol was also a significant risk factor, however, in the logistic regression model, the time from taking the drug to hospitalization turned out to be the only statistically significant independent variable. This result of our study has a direct impact on daily clinical practice as it points to the fact that admission to the hospital and the initiation of appropriate therapy should be prioritized over other procedures. Incorporating the above conclusions into the management strategy of patients with paracetamol overdose may improve the effectiveness of treatment and prevention of this important cause of acute liver failure.

In the third publication, a group of 164 patients was analysed, in whom no symptoms of hypersensitivity to the tested drug were found in the oral challenge test (OCT). In follow-up, 9.2% of those who were re-exposed experienced symptoms of drug hypersensitivity (negative predictive value OCT 90.8%). Hypersensitivity symptoms that occurred after re-exposure were mild. The analysis of excipients present in generic drugs that caused symptoms after re-exposure (acetylsalicylic acid, paracetamol, meloxicam, and diclofenac) showed that they may be one of the potential causes of false-negative OCT. 33 patients in the study group avoided re-exposure to the drug, despite the negative results of the challenge tests. Our results showed that oral challenges with non-opioid analgesics have high diagnostic value. Patients should be advised to use exactly the same medicinal product that was used for their negative OCT in their daily lives due to variability in the formulation of excipients in generics containing the same active substance. Since many patients avoid re-exposure to a given drug, despite the negative test result, another very important conclusion is the need to properly educate patients about the goals and results of the diagnostics.

The chapter of the monograph constituting the final part of the series of publications summarizes key information on the mechanisms, symptoms and management of paracetamol-induced hepatotoxicity and hypersensitivity reactions.

Keywords

acetylsalicylic acid, drug adverse events, drug additives, drug hypersensitivity reactions, drug provocation test, hepatotoxicity, non-steroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol

Spis rysunków i tabel

Rysunki

Rysunek 1. Relacje poszczególnych działań niepożądanych leków.....	12
Rysunek 2. Liczba zgłaszanych w ramach zdarzeń niepożądanych objawów oraz korespondujących z nimi raportów w latach 1.1.2007-1.10.2018r.	25
Rysunek 3. Trendy czasowe całkowitej liczby zgłoszeń zdarzeń niepożądanych (AE) z uwzględnieniem zgłoszeń z zakresu skóry i tkanki podskórnej. (*) Dane za 2018 r. zbierano od 1 stycznia do 1 października	26

Tabele

Tabela 1. Wykaz skrótów stosowanych w tekście.....	6
Tabela 2. Charakterystyka grup A, B, C. Wartości p uzyskano z testu ANOVA Kruskala-Wallis. Dane przedstawiono jako średnie (odchylenie standardowe).....	28
Tabela 3. Jedno- i wielozmienna analiza czynników ryzyka hepatotoksyczności podczas hospitalizacji po przedawkowaniu paracetamolu.....	29
Tabela 4. Dane o reekspozycji na badane leki w poszczególnych grupach.....	30
Tabela 5. Charakterystyka objawów polekowych reakcji nadwrażliwości w grupie A2.....	31
Tabela 6. Porównanie cech demograficznych i klinicznych w grupach A i B.....	32
Tabela 7. Substancje pomocnicze, dla których wyszukiwanie ujawniło publikacje raportujące objawy reakcji nadwrażliwości.....	33

Piśmiennictwo

- [1] E. Mutschler i W. Buczek, *Mutschler farmakologia i toksykologia podręcznik*, Wrocław, wyd. II polskie. 2010.
- [2] J. K. Podlewski i A. Chwalibogowska-Podlowska, „Paracetamol”, w *Leki współczesnej terapii*, Wydanie XXII., Warszawa: Medical Tribune Polska, 2019.
- [3] Drugs.com, „Paracetamol Side Effects”, *Paracetamol Side Effects*, 2018. <https://www.drugs.com/sfx/paracetamol-side-effects.html> (dostęp 27 grudzień 2018).
- [4] E. M. Lancaster, J. R. Hiatt, i A. Zarrinpar, „Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review”, *Arch. Toxicol.*, t. 89, nr 2, s. 193–199, luty 2015, doi: 10.1007/s00204-014-1432-2.
- [5] R. J. Andrade *i in.*, „EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury”, *J. Hepatol.*, t. 70, nr 6, s. 1222–1261, cze. 2019, doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
- [6] R. A. Byrne i R. Colleran, „Aspirin for secondary prevention of cardiovascular disease”, *The Lancet*, t. 395, nr 10235, s. 1462–1463, maj 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30799-6.
- [7] A. P. Jacobsen *i in.*, „Lifelong Aspirin for All in the Secondary Prevention of Chronic Coronary Syndrome: Still Sacrosanct or Is Reappraisal Warranted?”, *Circulation*, t. 142, nr 16, s. 1579–1590, paź. 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045695.
- [8] J. K. Podlewski i A. Chwalibogowska-Podlowska, „Kwas acetylosalicylowy”, w *Leki współczesnej terapii*, Wydanie XXII., Warszawa: Medical Tribune Polska, 2019.
- [9] L. Nelson, Red., *Goldfrank's toxicologic emergencies*, Eleventh edition. New York: McGraw-Hill Education, 2019.
- [10] Daniel H., Solomon, „Nonselective NSAIDs: Overview of adverse effects”, *UpToDate*. Wolters Kluwer Health, 2023. Dostęp: 9 styczeń 2023. [Online]. Dostępne na: <https://www.uptodate.com/contents/nonselective-nsaids-overview-of-adverse-effects?csi=a318e06e-16e8-432b-94ae-1762b2fe2c8e&source=contentShare>
- [11] Parlament Europejski i Rada Unii Europejskiej, „Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi”, t. Artykuł 1, s. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/HTML/?uri=CELEX:02001L0083-20220101&from=EN>, sty. 2022.
- [12] E. R. Gomes i P. Demoly, „Epidemiology of hypersensitivity drug reactions”, *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, t. 5, nr 4, s. 309–316, sie. 2005, doi: 10.1097/01.all.0000173785.81024.33.
- [13] I. R. Edwards i J. K. Aronson, „Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management”, *The Lancet*, t. 356, nr 9237, s. 1255–1259, paź. 2000, doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9.
- [14] C. J. Iasella, H. J. Johnson, i M. A. Dunn, „Adverse Drug Reactions”, *Clin. Liver Dis.*, t. 21, nr 1, s. 73–87, luty 2017, doi: 10.1016/j.cld.2016.08.005.
- [15] J. H. Hoofnagle i E. S. Björnsson, „Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes”, *N. Engl. J. Med.*, t. 381, nr 3, s. 264–273, lip. 2019, doi: 10.1056/NEJMra1816149.
- [16] R. T. Stravitz i W. M. Lee, „Acute liver failure”, *The Lancet*, t. 394, nr 10201, s. 869–881, wrz. 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)31894-X.
- [17] A. R. Temple, „Pathophysiology of aspirin overdose toxicity, with implications for management”, *Pediatrics*, t. 62, nr 5 Pt 2 Suppl, s. 873–876, lis. 1978.
- [18] Edward W., Boyer i Kathryn W., Weibrecht, „Salicylate (aspirin) poisoning in adults”, *UpToDate*. Wolters Kluwer Health, 2023. Dostęp: 9 styczeń 2023. [Online]. Dostępne na: <https://www.uptodate.com/contents/salicylate-aspirin-poisoning-in-adults?csi=8c12a21f-1a55-4504-881f-7d623edad56d&source=contentShare>

- [19] E. R. Gomes i S. Kuyucu, „Epidemiology and Risk Factors in Drug Hypersensitivity Reactions”, *Curr. Treat. Options Allergy*, t. 4, nr 2, s. 239–257, cze. 2017, doi: 10.1007/s40521-017-0128-2.
- [20] P. Demoly *i in.*, „International Consensus on drug allergy”, *Allergy*, t. 69, nr 4, s. 420–437, kwi. 2014, doi: 10.1111/all.12350.
- [21] N. Blanca-Lopez, V. Soriano, E. Garcia-Martin, G. Canto, i M. Blanca, „NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies”, *J. Asthma Allergy*, t. 12, s. 217–233, 2019, doi: 10.2147/JAA.S164806.
- [22] I. Doña *i in.*, „Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients”, *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, t. 22, nr 5, s. 363–371, 2012.
- [23] N. Blanca-Lopez, D. Perez-Alzate, G. Canto, i M. Blanca, „Practical approach to the treatment of NSAID hypersensitivity”, *Expert Rev. Clin. Immunol.*, t. 13, nr 11, Art. nr 11, lis. 2017, doi: 10.1080/1744666X.2017.1377072.
- [24] I. Doña *i in.*, „Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response”, *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.*, t. 41, nr 1, s. 86–95, sty. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03651.x.
- [25] D. Messaad, H. Sahla, S. Benahmed, P. Godard, J. Bousquet, i P. Demoly, „Drug Provocation Tests in Patients with a History Suggesting an Immediate Drug Hypersensitivity Reaction”, *Ann. Intern. Med.*, t. 140, nr 12, s. 1001, cze. 2004, doi: 10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00009.
- [26] Szczeklik A; Nizankowska-Mogilnicka E; Sanak M, „Chapter 69: Hypersensitivity to aspirin and non-steroidal antiinflammatory drugs”, w *Middleton's Allergy Principles and Practise.*, 7th ed., t. 2, 2 t., St. Louis, MO: Mosby Elsevier, 2009, s. 1227–1243.
- [27] H. Neighbour, „Mechanisms of Aspirin-Intolerant Asthma: Identifying Inflammatory Pathways in the Pathogenesis of Asthma”, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, t. 163, nr 1, s. 1–2, 2014, doi: 10.1159/000355949.
- [28] J. Makowska *i in.*, „Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Guidelines of the Section of Drug Hypersensitivity of the Polish Society of Allergology”, *Alergol. Pol. - Pol. J. Allergol.*, t. 5, nr 1, s. 10–22, 2018, doi: 10.5114/pja.2018.74444.
- [29] M. Himly *i in.*, „IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, t. 111, nr 4, s. 882–888, kwi. 2003, doi: 10.1067/mai.2003.163.
- [30] A. Rozieres, M. Vocanson, B. B. Saïd, A. Nosbaum, i J.-F. Nicolas, „Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions”, *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, t. 9, nr 4, s. 305–310, sie. 2009, doi: 10.1097/ACI.0b013e32832d565c.
- [31] Y.-J. Kim *i in.*, „Cross-reactivity to Acetaminophen and Celecoxib According to the Type of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity”, *Allergy Asthma Immunol. Res.*, t. 6, nr 2, s. 156–162, mar. 2014, doi: 10.4168/aaair.2014.6.2.156.
- [32] I. Doña *i in.*, „Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs”, *Allergy*, t. 66, nr 11, s. 1428–1433, lis. 2011, doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02684.x.
- [33] M. L. Kowalski *i in.*, „Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs”, *Allergy*, t. 68, nr 10, s. 1219–1232, paź. 2013, doi: 10.1111/all.12260.
- [34] European Medicines Agency, „Pharmacovigilance: Overview”, *Human regulatory*, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>
- [35] Parlament Europejski i Rada Unii Europejskiej, „Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi”, t. Artykuł 1, s.

- [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083 & from=en](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083&from=en), lis. 2001.
- [36] European Medicines Agency, „Excipients labelling”, *Excipients labelling*, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/reference-guidelines/excipients-labelling#> (dostęp 8 styczeń 2023).
- [37] European Medicines Agency, „Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use'", *Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use*, 22 lipiec 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/reference-guidelines/excipients-labelling#> (dostęp 4 wrzesień 2022).
- [38] M. L. Kowalski *i in.*, „Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper”, *Allergy*, t. 74, nr 1, s. 28–39, sty. 2019, doi: 10.1111/all.13599.
- [39] W. Aberer *i in.*, „Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations”, *Allergy*, t. 58, nr 9, s. 854–863, wrz. 2003, doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00279.x.
- [40] J. Waton *i in.*, „Drug re-challenges in cutaneous adverse drug reactions: information and effectiveness in the long-term management of patients”, *Allergy*, t. 66, nr 7, s. 941–947, lip. 2011, doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02554.x.
- [41] L. Bommarito *i in.*, „Avoidance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after negative provocation tests in urticaria/angioedema reactions: Real-world experience”, *Allergy Asthma Proc.*, t. 35, nr 4, s. 303–306, lip. 2014, doi: 10.2500/aap.2014.35.3765.
- [42] C. Defrance, P.-J. Bousquet, i P. Demoly, „Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NPV of NSAIDs' provocation tests”, *Allergy*, t. 66, nr 11, s. 1410–1414, lis. 2011, doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02671.x.
- [43] D. J. B. Marks *i in.*, „Outcomes from massive paracetamol overdose: a retrospective observational study: Massive paracetamol overdose”, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, t. 83, nr 6, s. 1263–1272, cze. 2017, doi: 10.1111/bcp.13214.
- [44] W. S. Waring, A. F. L. Stephen, O. D. G. Robinson, M. A. Dow, i J. M. Pettie, „Serum urea concentration and the risk of hepatotoxicity after paracetamol overdose”, *QJM*, t. 101, nr 5, s. 359–363, sty. 2008, doi: 10.1093/qjmed/hcn023.
- [45] K. Brockow, A. Romano, M. Blanca, J. Ring, W. Pichler, i P. Demoly, „General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity”, *Allergy*, t. 57, nr 1, s. 45–51, sty. 2002.
- [46] K. Brockow *i in.*, „Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper”, *Allergy*, t. 68, nr 6, s. 702–712, cze. 2013, doi: 10.1111/all.12142.
- [47] L. Heinzerling *i in.*, „The skin prick test - European standards”, *Clin. Transl. Allergy*, t. 3, nr 1, s. 3, luty 2013, doi: 10.1186/2045-7022-3-3.
- [48] E. Nizankowska-Mogilnicka *i in.*, „EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity”, *Allergy*, t. 62, nr 10, s. 1111–1118, paź. 2007, doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01409.x.
- [49] M. L. Kowalski *i in.*, „Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA*”, *Allergy*, t. 66, nr 7, s. 818–829, lip. 2011, doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02557.x.
- [50] „Rejestr produktów leczniczych”, *RPL*, 2022. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp 12 październik 2022).

- [51] J. Wendon *i in.*, „EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure”, *J. Hepatol.*, t. 66, nr 5, s. 1047–1081, maj 2017, doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.003.
- [52] J. G. O’Grady, G. J. M. Alexander, K. M. Hayllar, i R. Williams, „Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure”, *Gastroenterology*, t. 97, nr 2, s. 439–445, sie. 1989, doi: 10.1016/0016-5085(89)90081-4.
- [53] B. H. Rumack i H. Matthew, „Acetaminophen poisoning and toxicity”, *Pediatrics*, t. 55, nr 6, Art. nr 6, cze. 1975.
- [54] S. J. Stohs i M. J. S. Miller, „A case study involving allergic reactions to sulfur-containing compounds including, sulfite, taurine, acesulfame potassium and sulfonamides”, *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, t. 63, s. 240–243, sty. 2014, doi: 10.1016/j.fct.2013.11.008.
- [55] A. Ramírez Santos, V. Fernández-Redondo, L. Pérez Pérez, J. Concheiro Cao, i J. Toribio, „Contact allergy from vitamins in cosmetic products”, *Dermat. Contact Atopic Occup. Drug*, t. 19, nr 3, s. 154–156, cze. 2008.
- [56] A. Kulczycki, „Aspartame-induced urticaria”, *Ann. Intern. Med.*, t. 104, nr 2, s. 207–208, luty 1986, doi: 10.7326/0003-4819-104-2-207.
- [57] N. Takeo *i in.*, „Cochineal dye-induced immediate allergy: Review of Japanese cases and proposed new diagnostic chart”, *Allergol. Int. Off. J. Jpn. Soc. Allergol.*, t. 67, nr 4, s. 496–505, paź. 2018, doi: 10.1016/j.alit.2018.02.012.
- [58] T. De Pasquale, A. Buonomo, I. Illuminati, S. D’Alò, i S. Pucci, „Recurrent Anaphylaxis: A Case of IgE-Mediated Allergy to Carmine Red (E120)”, *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, t. 25, nr 6, s. 440–441, 2015.
- [59] T. Mizowaki, S. Miyake, Y. Yoshimoto, Y. Matsuura, i S. Akiyama, „[Allergy of calcium phosphate cement material following skull reconstruction: a case report]”, *No Shinkei Geka.*, t. 41, nr 4, s. 323–327, kwi. 2013.
- [60] M. Kiec-Swierczynska, B. Krecisz, i D. Swierczynska-Machura, „Photoallergic and allergic reaction to 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (sunscreen) and allergy to cetyl alcohol in cosmetic cream”, *Contact Dermatitis*, t. 53, nr 3, s. 170–171, wrz. 2005, doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.0407b.x.
- [61] G. Sterza, C. Incorvaia, i G. G. Riario-Sforza, „Anaphylaxis to the anticoagulant acid citrate dextrose”, *Allergy*, t. 62, nr 1, s. 90–91, sty. 2007, doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01261.x.
- [62] S. Voltolini, S. Pellegrini, M. Contatore, D. Bignardi, i P. Minale, „New risks from ancient food dyes: cochineal red allergy”, *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, t. 46, nr 6, s. 232–233, lis. 2014.
- [63] N. Ben Fredj *i in.*, „Colloidal silica-induced hypersensitivity: myth or reality”, *Int. J. Clin. Pharm.*, t. 38, nr 1, s. 7–9, luty 2016, doi: 10.1007/s11096-015-0225-x.
- [64] R. L. Goodacre, R. L. Clancy, R. A. Davidson, i J. E. Mullens, „Cell mediated immunity to corn starch in starch-induced granulomatous peritonitis”, *Gut*, t. 17, nr 3, s. 202–205, mar. 1976, doi: 10.1136/gut.17.3.202.
- [65] N. Mumoli, M. Cei, R. Luschi, G. Carmignani, i A. Camaiti, „Allergic reaction to Croscarmellose sodium used as excipient of a generic drug”, *QJM Mon. J. Assoc. Physicians*, t. 104, nr 8, s. 709–710, sie. 2011, doi: 10.1093/qjmed/hcq175.
- [66] S. Schianchi, F. Arcangeli, i D. Calista, „Compound allergy to Veal Oil”, *Contact Dermatitis*, t. 49, nr 4, s. 222, paź. 2003, doi: 10.1111/j.0105-1873.2003.02061.x.
- [67] P. E. Moskovits, P. Riches, i N. Soni, „A red patient: immunological reaction to glycine?”, *Anaesthesia*, t. 42, nr 9, s. 962–964, wrz. 1987, doi: 10.1111/j.1365-2044.1987.tb05367.x.

- [68] M. B. Bilò, B. Cinti, M. Chiarello, F. Bonifazi, i D. A. Moneret-Vautrin, „Intraoperative anaphylaxis: verba volant, scripta manent!”, *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, t. 37, nr 9, s. 339–340, lis. 2005.
- [69] D. W. Shaw, „Allergic contact dermatitis from 12-hydroxystearic Acid and hydrogenated castor oil”, *Dermat. Contact Atopic Occup. Drug*, t. 20, nr 6, s. E16-20, grudz. 2009.
- [70] M. Corazza, A. Virgili, L. Mantovani, i W. La Malfa, „Propylene glycol allergy from acyclovir cream with cross-reactivity to hydroxypropyl cellulose in a transdermal estradiol system?”, *Contact Dermatitis*, t. 29, nr 5, s. 283–284, lis. 1993, doi: 10.1111/j.1600-0536.1993.tb03575.x.
- [71] S. Craig, R. Urwin, i M. Wilkinson, „Contact allergy to thioctic acid present in Hypromellose® eye drops”, *Contact Dermatitis*, t. 76, nr 6, s. 361–362, cze. 2017, doi: 10.1111/cod.12716.
- [72] S. J. Munk, S. Heegaard, H. Mosbech, i L. H. Garvey, „Two episodes of anaphylaxis following exposure to hydroxypropyl methylcellulose during cataract surgery”, *J. Cataract Refract. Surg.*, t. 39, nr 6, s. 948–951, cze. 2013, doi: 10.1016/j.jcrs.2013.02.034.
- [73] S. Hamano, D. Nishima, M. Satake, K. Kudo, K. Yanagita, i J. Tezuka, „Recurrent Immediate Type Hypersensitivity Reaction Induced by Macrogol in a 3-Year-Old Boy”, *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, t. 30, nr 1, s. 72–73, luty 2020, doi: 10.18176/jiaci.0447.
- [74] R. Ekart, B. Pecovnik-Balon, B. Dvorsak, i R. Hojs, „[Sterile peritonitis after administration of icodextrin]”, *Acta Medica Croat. Cas. Hrvatske Akad. Med. Znan.*, t. 56, nr 4–5, s. 185–187, 2002.
- [75] I. Y. McNeill, „Hypersensitivity reaction to mannitol”, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, t. 19, nr 7–8, s. 552–553, sie. 1985, doi: 10.1177/106002808501900709.
- [76] G. F. Calogiuri, L. Muratore, E. Nettis, A. M. Casto, E. Di Leo, i A. Vacca, „Immediate-type hypersensitivity reaction to Mannitol as drug excipient (E421): a case report”, *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, t. 47, nr 3, s. 99–102, maj 2015.
- [77] D. D. Lightner, K. De Braganca, S. W. Gilheeny, Y. Khakoo, K. Kramer, i M. Balas, „A case of mannitol hypersensitivity”, *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, t. 35, nr 7, s. e274-275, paź. 2013, doi: 10.1097/MPH.0b013e31828d5b3e.
- [78] V. L. Hegde i Y. P. Venkatesh, „Anaphylaxis to excipient mannitol: evidence for an immunoglobulin E-mediated mechanism”, *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.*, t. 34, nr 10, s. 1602–1609, paź. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.02079.x.
- [79] I. Badiu, M. Geuna, E. Heffler, i G. Rolla, „Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80”, *BMJ Case Rep.*, t. 2012, s. bcr0220125797, maj 2012, doi: 10.1136/bcr.02.2012.5797.
- [80] C. Pantín, J. Letellez, J. Calzas, i E. Mohedano, „[Indirect identification of hypersensitivity reaction to etoposide mediated by polysorbate 80]”, *Farm. Hosp. Organo Of. Expresion Cient. Soc. Espanola Farm. Hosp.*, t. 42, nr 1, s. 27–28, sty. 2018, doi: 10.7399/fh.10882.
- [81] G. Liccioli, F. Mori, S. Barni, N. Pucci, i E. Novembre, „Anaphylaxis to Polyvinylpyrrolidone in Eye Drops Administered to an Adolescent”, *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, t. 28, nr 4, s. 263–265, sie. 2018, doi: 10.18176/jiaci.0252.
- [82] K. Yoshida *i in.*, „Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone in povidone-iodine for impetigo contagiosum in a boy with atopic dermatitis”, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, t. 146, nr 2, s. 169–173, 2008, doi: 10.1159/000113522.
- [83] M. C. Moreno-Escobosa, „Anaphylactic shock due to povidone”, *J. Paediatr. Child Health*, t. 53, nr 5, s. 517, maj 2017, doi: 10.1111/jpc.13516.
- [84] M. A. Bruusgaard-Mouritsen, C. Mortz, L. Winther, i L. H. Garvey, „Repeated idiopathic anaphylaxis caused by povidone”, *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll.*

- Allergy Asthma Immunol.*, t. 126, nr 5, s. 598–600, maj 2021, doi: 10.1016/j.anai.2021.01.030.
- [85] J. F. Preuss, C. E. Goddard, R. C. Clarke, P. R. Platt, i P. H. Sadleir, „Anaphylaxis to intravenous paracetamol containing povidone. A case report and narrative review of excipient allergy related to anaesthesia”, *Anaesth. Intensive Care*, t. 48, nr 5, s. 404–408, wrz. 2020, doi: 10.1177/0310057X20940318.
- [86] T. Kobayashi *i in.*, „Anaphylaxis due to potato starch (possibly caused by percutaneous sensitization)”, *Asia Pac. Allergy*, t. 11, nr 2, s. e14, kwi. 2021, doi: 10.5415/apallergy.2021.11.e14.
- [87] M. K. Farber, T. E. Angelo, M. Castells, i L. C. Tsen, „Anesthetic management of a patient with an allergy to propylene glycol and parabens”, *Anesth. Analg.*, t. 110, nr 3, s. 839–842, mar. 2010, doi: 10.1213/ANE.0b013e3181cde5a5.
- [88] C. Leleu, C. Bouilitrop, B. Bel, G. Jeudy, P. Vabres, i E. Collet, „Quinoline Yellow dye-induced fixed food-and-drug eruption”, *Contact Dermatitis*, t. 68, nr 3, s. 187–188, mar. 2013, doi: 10.1111/cod.12019.
- [89] R. Asero, „Sodium benzoate-induced pruritus”, *Allergy*, t. 61, nr 10, s. 1240–1241, paź. 2006, doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01154.x.
- [90] J. Vilaplana i C. Romaguera, „Fixed drug eruption from sodium benzoate”, *Contact Dermatitis*, t. 49, nr 6, s. 290–291, grudz. 2003, doi: 10.1111/j.0105-1873.2003.0265.x.
- [91] L. Jelti, O. Bauvin, P. Joly, i F. Tetart, „[Severe immediate hypersensitivity reaction with generalized contact urticaria after cutaneous application of topical permethrin]”, *Ann. Dermatol. Venereol.*, t. 146, nr 11, s. 720–724, lis. 2019, doi: 10.1016/j.annder.2019.08.009.
- [92] K. Saussy, M. Couvillion, i K. Holcomb, „Allergic contact dermatitis from sorbitans in beer and bread”, *Cutis*, t. 104, nr 3, s. 184–186, wrz. 2019.
- [93] D. G. Ebo, A. Schuerwegh, i W. J. Stevens, „Anaphylaxis to starch”, *Allergy*, t. 55, nr 11, s. 1098–1099, lis. 2000, doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00825.x.
- [94] A. C. de Groot, H. L. van der Meeren, i J. W. Weyland, „Cosmetic allergy from stearic acid and glyceryl stearate”, *Contact Dermatitis*, t. 19, nr 1, s. 77–78, lip. 1988, doi: 10.1111/j.1600-0536.1988.tb02885.x.
- [95] M. C. Sweatman, R. Tasker, J. O. Warner, M. M. Ferguson, i D. N. Mitchell, „Oro-facial granulomatosis. Response to elemental diet and provocation by food additives”, *Clin. Allergy*, t. 16, nr 4, s. 331–338, lip. 1986, doi: 10.1111/j.1365-2222.1986.tb01965.x.
- [96] C. Sornin de Leysat, M. Boone, A. Blondeel, i M. Song, „Two cases of cross-sensitivity in subjects allergic to paraphenylenediamine following ingestion of Polaronil”, *Dermatol. Basel Switz.*, t. 206, nr 4, s. 379–380, 2003, doi: 10.1159/000069962.
- [97] M. Hosoki, K. Nishigawa, Y. Miyamoto, G. Ohe, i Y. Matsuka, „Allergic contact dermatitis caused by titanium screws and dental implants”, *J. Prosthodont. Res.*, t. 60, nr 3, s. 213–219, lip. 2016, doi: 10.1016/j.jpor.2015.12.004.
- [98] D. Gunnell, V. Murray, i K. Hawton, „Use of paracetamol (acetaminophen) for suicide and nonfatal poisoning: worldwide patterns of use and misuse”, *Suicide Life. Threat. Behav.*, t. 30, nr 4, s. 313–326, 2000.
- [99] S. Kennon-McGill i M. McGill, „Extrahepatic toxicity of acetaminophen: critical evaluation of the evidence and proposed mechanisms”, *J. Clin. Transl. Res.*, 2017, doi: 10.18053/jctres.03.201703.005.
- [100] S. Agrawal i B. Khazaeni, „Acetaminophen Toxicity”, w *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Dostęp: 23 luty 2020. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>
- [101] G. Thompson, C. Blundell, i M. Lucas, „Paracetamol allergy in clinical practice”, *Aust. J. Gen. Pract.*, t. 48, nr 4, s. 216–219, kwi. 2019, doi: 10.31128/AJGP-08-18-4689.



- [102] Q. U. Lee, „Hypersensitivity to antipyretics: pathogenesis, diagnosis, and management”, *Hong Kong Med. J. Xianggang Yi Xue Za Zhi*, t. 23, nr 4, s. 395–403, sie. 2017, doi: 10.12809/hkmj166186.
- [103] J. A. Castro-Rodriguez, E. Forno, C. E. Rodriguez-Martinez, i J. C. Celedón, „Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence?”, *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, t. 4, nr 6, s. 1111–1122, lis. 2016, doi: 10.1016/j.jaip.2016.05.003.

Teksty publikacji

Publikacja 1 - pełny tekst

Article

Hypersensitivity Reactions in Serious Adverse Events Reported for Paracetamol in the Eudra Vigilance Database, 2007–2018

Iwona Popiołek ¹, Katarzyna Piotrowicz-Wójcik ²  and Grzegorz Porebski ^{2,*} 

¹ Toxicology Ward, University Hospital in Krakow, Sniadeckich 10, 31-531 Krakow, Poland; gawlikiwona2.0@gmail.com

² Department of Clinical and Environmental Allergology, Jagiellonian University Medical College, 31-531 Krakow, Poland; katarzyna.piotrowicz-wojcik@uj.edu.pl

* Correspondence: g.porebski@uj.edu.pl; Tel.: +48-12-423-11-22

Received: 29 November 2018; Accepted: 12 January 2019; Published: 17 January 2019



Abstract: Paracetamol is a popular and easily available drug which is used world-wide as analgesic, antipyretic agent. Hypersensitivity reactions to this drug involve a wide range of symptoms of various importance for patient management. The EudraVigilance (EV) database serves as a system for monitoring adverse events (AE) due to drug intake. We retrospectively recorded AE reports for “paracetamol” reported from 1 January 2007 to 1 October 2018 which fulfilled the category of “serious” in EV. For further analysis the retrieved AE reports were selected according to the keywords corresponding to hypersensitivity symptoms. We included in the study 4589 AE reports with 9489 particular AEs. 24.2% of all the AE reports concerned children. The most often reported symptoms were “angioedema,” “rash” and “urticaria” (each of them with a frequency of >10% in the AE reports). An important group of AEs were oedema reported as being located in the head, neck or respiratory tract. We recorded 58 AE reports with fatal outcomes, including 9 Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis cases (SJS/TEN), 10 anaphylactic reactions, 21 cases of hepatic failure and a further 18 cases which occurred for other reasons. SJS/TEN, acute generalized exanthematous pustulosis and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms were reported 129, 42 and 25 times, respectively. Prodromes and symptoms of potentially life-threatening SJS/TEN appeared in 286 of the AE reports. 380 AE reports pointed to a diagnosis of anaphylaxis. To improve patient safety, healthcare professionals, including pharmacists, can identify warning signs of severe hypersensitivity reactions to paracetamol.

Keywords: paracetamol; drug hypersensitivity reaction; over-the-counter drugs; adverse events; drug safety; spontaneous reporting

1. Introduction

Paracetamol (acetaminophen, Anatomical Therapeutic Chemical Classification code N02BE01) is one of the most popular over-the-counter (OTC) drug used worldwide and available without a prescription [1–3]. Despite its relative safety, a significant number of adverse event (AE) reports is annually collected by European Medicines Agency (EMA). The most common reported symptoms were nausea and vomiting, followed by increased aspartate aminotransferase, abdominal pain, hypersensitivity reactions, haemorrhages, anaemia, rash, pruritus, dyspnoea, peripheral oedema, headache, dizziness, muscle spasms, insomnia and others [4]. It is important for pharmacists to be aware of adverse events, both the more frequent ones and also those that occur more rarely but which are more serious in their outcomes. Patients who use this medicine without prescription get information about this medicine from advertisements. Pharmacists are sometimes the only professionals who may

warn patients about safety issues. Data collected in Europe revealed increased mortality in population after non-intentional overdose [5].

EudraVigilance (EV), the European database for adverse events reports, is the tool that the European Medicines Agency (EMA) and the national competent authorities use for monitoring the safety of all authorised medicines on the European Union (EU) market [6]. EV is a public access system. In Directive of the European Commission (EC) 2001/83/EC, an adverse reaction was defined as a response to a medicinal product which is noxious and unintended [7]. In 2012, the definition was extended to all symptoms which can be related to drug in general—including overdose—and the nomenclature was also changed to adverse event, which corresponds to any harmful effect of drug intake. Spontaneous reporting collected in EV is triggered by the suspicion of a healthcare professional or a patient who has observed signs and symptoms which could have been caused by a medicine. EudraVigilance in 2017 keeps information on more than 12.45 million safety reports which refer to 7.95 million cases, as well as keeping information on 744,219 of the medicinal products which are available on the EU market [8].

Allergists distinguish type A and type B of adverse drug reactions (ADR) [9]. Type A is usually related to the size of the dose. This reaction is the consequence of the pharmacological mechanism of the drug. Type B reactions are not dose-dependent, these reactions are mostly hypersensitivity reactions to the drug [9,10]. For paracetamol, the most important type A ADR is the hepatotoxic effect of the N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) non-primary, cytochrome pathway metabolism-product [11]. Type B ADR, hypersensitivity may be presented by numerous symptoms, mainly by the presence of localised oedema and are related to skin and mucosa [12]. Although adverse reactions to paracetamol are rare, at times they can cause life-threatening conditions [13]. Stevens-Johnson syndrome (SJS) is one of such potentially lethal adverse drug reaction. Most of the reported cases of analgesic-induced SJS were due to oxicams or propionic acid derivatives [13]. In 2013, the Food and Drug Administration (FDA) announced that acetaminophen can cause serious or even potentially fatal skin reactions such as acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and can also cause Stevens-Johnson syndrome (SJS), which is called toxic epidermal necrolysis (TEN) when the skin lesions cover more than 30% of the patient's body surface [14].

A significant part of adverse event reports are related to overdoses of paracetamol [15]. The symptoms are well-known to healthcare professionals working in emergency departments or toxicology wards. These cases are due to intentional poisoning by patients (suicide attempts) or the unintentional overdoses [15,16]. However type B ADR's are a rare occurrence. Patients are not always aware of the consequences due to the large variability of possible reactions to paracetamol. Even for healthcare professionals it is challenging to establish a causal relationship between the exposure to a drug and the consequent hypersensitivity symptoms.

In this study, we have aimed to analyse spontaneous reporting on paracetamol hypersensitivity reactions in Eudra Vigilance database regarding: (i) trends which were observable during the period between 2008 and October 2018 (ii) the differences between healthcare and non-healthcare providers of spontaneous reports, (iii) the profile of reported symptoms and affected individuals and finally (iv) the most serious and life-threatening reactions and their prodromes reported in EV, namely SJS, which is of the highest importance for drug safety both for the particular patient and for the healthcare system in general.

2. Materials and Methods

We retrospectively analysed AE reports for "paracetamol" reported from 1 January 2007 to 1 October 2018 publicly available in the EV database at www.adrreports.eu portal. To limit the results of our research to the most clinically relevant data, we included in the analysis only those AE reports which were termed as "serious" (defined in EV as: "adverse events which results in death," those which are "life-threatening," those which "require inpatient hospitalization or prolongation of existing

hospitalization,” those which “results in persistent or significant disability or incapacity” or those which are the results of “a congenital anomaly/birth defect”) [7].

We analysed only the AE reports where paracetamol was the only reported drug of interest. AE reports with other concomitant medications and with paracetamol combined with other active substances were excluded from the analysis, as a single culprit drug cannot be pinpointed in such cases.

The extracted AE reports were searched according to keywords corresponding to hypersensitivity reactions (Supplementary Materials, Tables S1–S3) which were in their turn selected from the terms describing reactions in EV database. Keywords were chosen independently by a medical doctor who works with patients who suffer from adverse drug reactions and also by a trained allergist who specializes in research on drug hypersensitivity reactions. In cases of divergence, the keywords were designated upon agreement. The AE reports were assigned to “reaction groups,” categories utilized in the EV database (“skin and subcutaneous tissue disorders,” “eye disorders,” “general disorders and administration site conditions,” “vascular disorders,” “respiratory, thoracic and mediastinal disorders,” “immune system disorders,” “gastrointestinal disorders,” “reproductive system and breast disorders,” “ear and labyrinth disorders,” “investigations”). Age group, patient sex, outcome and information about overdose were included in the analysis. A search for prodromes or symptoms of SJS/TEN was performed with keywords marked with asterisk (*) in Tables S1–S3. Those keywords have been chosen arbitrary on the basis of existing knowledge and authors’ experience [17]. A search for the diagnosis of anaphylaxis was performed with keywords marked with a double asterisk (**) in Table S1.

3. Statistical analysis

Data were extracted from the EV database and transferred to large Microsoft Excel files and prepared for further investigation. The EV database contains categorical variables, namely: “Primary Source Qualification” (non-/healthcare professional), “Patient Age Group” (divided into five categories: 0–11 years old, 12–17 years old, 18–65 years old, more than 65 years old and unspecified), “Patient Sex,” “Reaction List” (including outcome and seriousness criteria), “Suspect Drug List,” “Concomitant Drug List.” Data have been presented by the means of descriptive statistics. Further statistical analysis was performed using *Statistica 13* software (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Differences in proportions between the groups were compared with the Chi-square test. A P value of less than 0.05 was considered statistically significant.

4. Results

Population Characteristic, Presentation of Results

In the studied period, the total number of serious AE reports for paracetamol was 16,810. Among them were 4589 serious AE reports related to hypersensitivity symptoms, 2653 (57.8%) of the subjects were female, 1813 (39.5%) of them were men and 123 (2.7%) reports did not specify the sex of those taking part. These reports contained a total of 9489 individual AEs; including 6288 Adverse Events related to states of hypersensitivity as described by the keywords presented in the Supplementary Materials Tables S1–S3. The mean number of AEs per report was 2.1 (range 1–33). As shown in Figure 1, the number of reports collected in the EV database increased over time. 1042 AE reports concerned children, including 648 cases of children below 12 years of age and 394 cases of teenagers from 12 to 17 years old. This accounts for 24.2% of all the AE reports in which data on age are specified. More detailed data regarding the age of the patients are presented in Figure 2.

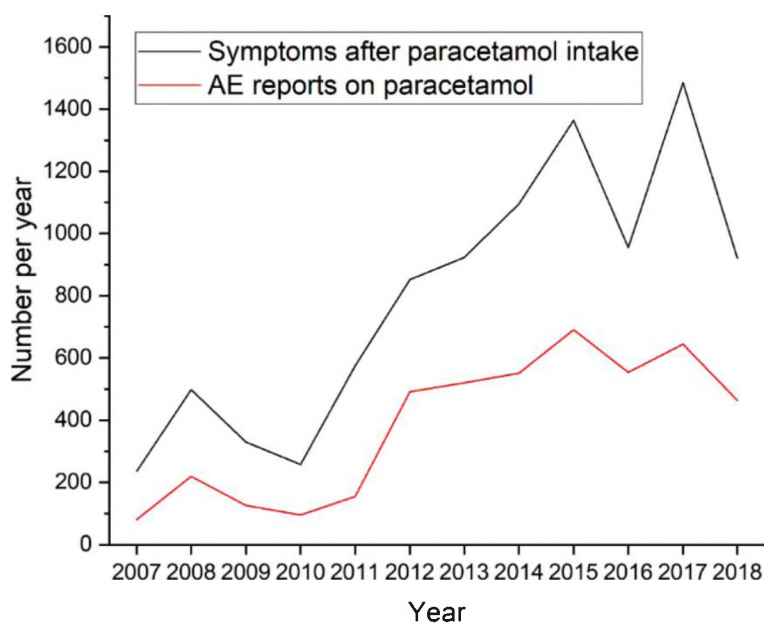


Figure 1. Time trends and comparison of number of symptoms and number of adverse events reports after paracetamol intake per year.

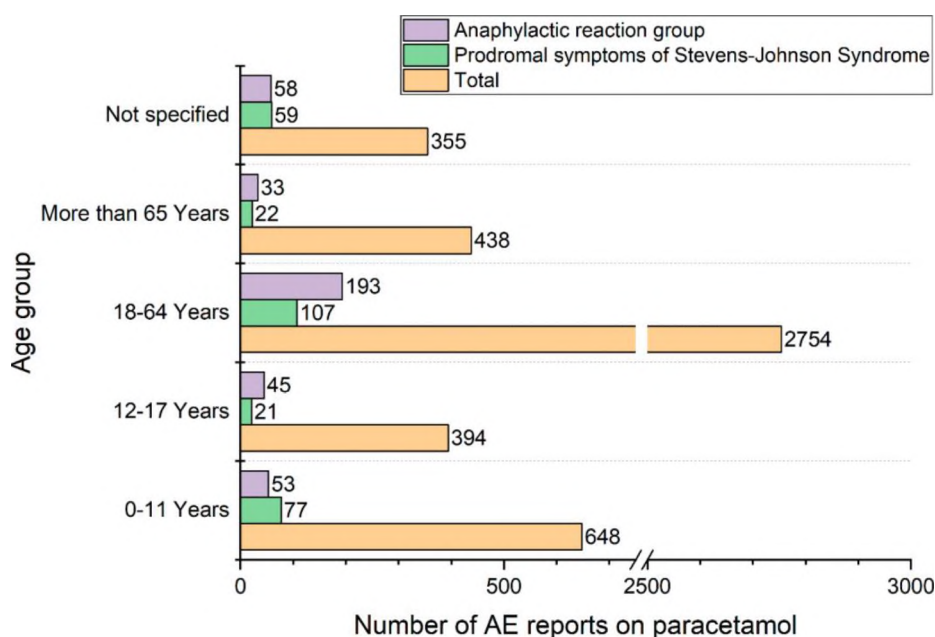


Figure 2. Age distribution in total and distinctively for symptoms related to the Stevens-Johnson syndrome and anaphylactic reactions after paracetamol intake.

The most frequent symptoms reported in analysed AEs were “angioedema,” “rash” and “urticaria.” All of them occurred with a frequency of above 10%. The proportion of female patients was slightly but significantly higher in the group of angioedema (60% vs 57%, $p < 0.05$) and of those with rash (59% vs 57%, $p < 0.05$), however there was no difference in sex distribution for urticaria. Furthermore, an important group of AEs were oedemas of the eye and orbital region (390 cases, 8.5%), as well as oedemas of the rest of the head and neck and also including oedemas of the respiratory system (319, 7.0%). Reports of oedema located elsewhere or with an unspecified location were less frequent. These symptoms were followed by anaphylactic signs and numerous skin manifestations of hypersensitivity, including the most severe ones (e.g. Stevens-Johnson syndrome), listed in detail in Table 1, presenting the most frequently occurring symptoms. The hypersensitivity symptoms reported

as being an AE with a frequency <1.1% are shown in Supplementary Materials (Table S4). The results were organized according to “reaction groups,” categories utilized in the EV database and these results showed that the category “skin and subcutaneous tissue disorders” was most commonly involved in AE reports (Figure 3). It was followed by the categories: “eye disorders” (periorbital or orbital oedemas) and “immune system disorders.” The next most common categories with corresponding numbers of AEs are presented in Table 2.

Table 1. Serious Adverse Events, attributed to paracetamol, reporting hypersensitivity symptoms and occurring with frequency >1.1% in EudraVigilance database (2007–2018). The total number of reports in the database is 4589, total number of Adverse Events described by the keywords presented in Supplementary Materials: Tables S1–S3—6288.

Adverse Event	n	% of Reports	Adverse Event	n	% of Reports
Angioedema	1108	24.1%	Stevens-Johnson syndrome	129	2.8%
Rash	847	18.5%	Anaphylactic shock	115	2.5%
Urticaria	480	10.5%	Fixed eruption	83	1.8%
Orbital or periorbital oedema	390	8.5%	Rash generalised	76	1.7%
Head, neck or respiratory tract oedema excluding orbital or periorbital area	319	7.0%	Lip swelling	75	1.6%
Hypersensitivity; Drug hypersensitivity	316	6.9%	Swelling face	72	1.6%
Eye swelling	263	5.7%	Rash erythematous	65	1.4%
Anaphylactic reaction	246	5.4%	Cough	65	1.4%
Erythema	173	3.8%	Blister	58	1.3%
Face oedema	163	3.6%	Maculo-papular rash	53	1.2%
Oedema in other than head or unspecified localisation	97	2.1%			

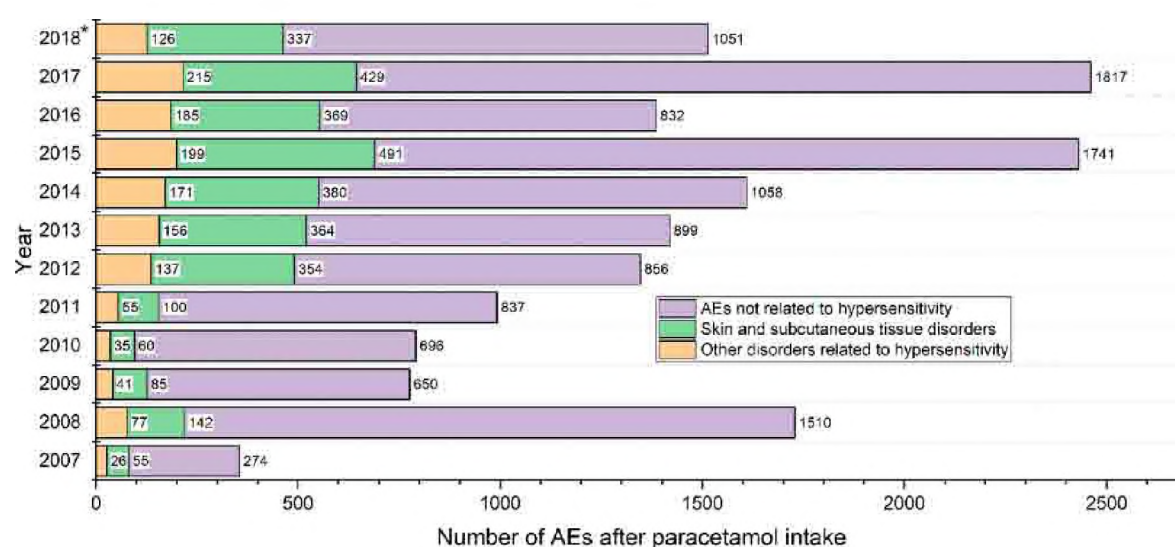


Figure 3. Time trends of the total number of Adverse Events (AE) reports, together with the number of skin and subcutaneous tissue disorder reports and other AE reports related to hypersensitivity. (*) Data for 2018 were collected from January to 1st October

Table 2. Paracetamol Adverse Event reports grouped by target organ or system according to EudraVigilance “reaction groups” categories. The total sum of 5411 is greater than the total number of reports, because of the fact, that one report could be assigned to more than one reaction group.

Reaction Groups	Healthcare Professional	Non-Healthcare Professional	Not Specified/Missing	Total
Skin and subcutaneous tissue disorders	2657	493	16	3166
Eye disorders	532	116	2	650
Immune system disorders	559	159	4	722
General disorders and administration site conditions	230	0	0	230
Vascular disorders	178	37	1	216
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	172	53	0	225
Gastrointestinal disorders	136	29	2	167
Reproductive system and breast disorders	9	15	0	24
Ear and labyrinth disorders	4	4	0	8
Investigations	2	1	0	3

We recorded 58 AE reports with fatal outcomes (29 females, 26 males, 3 not specified sex), another 111 subjects did not recover, 36 recovered with sequelae and 1597 recovered completely or were reported as recovering. The further history of 58.3% subjects from the reports was unknown (Figure 4). In 2007–2011, the mean percentage of unknown outcomes was 16% and after 2012 rose to 66%. The unknown outcomes were more frequently recorded in non-healthcare professional reports than in the reports from healthcare professionals 69% versus 56%, respectively. The percentages of the unknown outcomes were distinct for particular symptoms, for example, anaphylactic reaction—29%, toxic epidermal necrolysis—32%, rash—61%, eye swelling—87%. Fatal cases were caused by: SJS/TEN (9), anaphylaxis (10), overdose accompanied by hypersensitivity (4), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (3) and other reasons (32) including: hepatic failure with shock (15), hepatic failure without shock (6), respiratory tract symptoms (5), skin symptoms (4), coagulopathy (1), methemoglobinemia (1). Prodromes and symptoms of potentially life-threatening SJS/TEN cases appeared in 286 AE reports (6.2% of all AE reports). Majority of those reports (244, 85.3%) included generalized reactions, namely: “Stevens-Johnson syndrome” (129), “toxic epidermal necrolysis” (108), “acute generalized exanthematous pustulosis” (2), “rash generalized” (2), “generalised erythema” (1), “drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms” (1), “respiratory distress” (1). Those symptoms were found in all age groups (Figure 2) with a relative predominance in the youngest group (children <11 years old).

380 AE reports pointed to a diagnosis of anaphylaxis with the highest percentage (11.4%) in the age group (12–17 years old), as shown in Figure 2. Acute generalized exanthematous pustulosis was reported 42 times in 90.5% by professionals. We also recorded 25 cases of drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms—96.0% of them were reported by healthcare professionals.

Healthcare professionals reported 82.5% (3786) of all AE cases, whereas non-healthcare professionals reported in only 17.0% of their cases. Comparison of AEs coming from healthcare providers and non-healthcare professionals revealed statistically significant differences in some symptoms, namely: “hypersensitivity,” “shock symptom” and “swelling” were reported more often by non-healthcare professionals, whereas healthcare providers reported more frequent “urticaria” and “toxic epidermal necrolysis.”

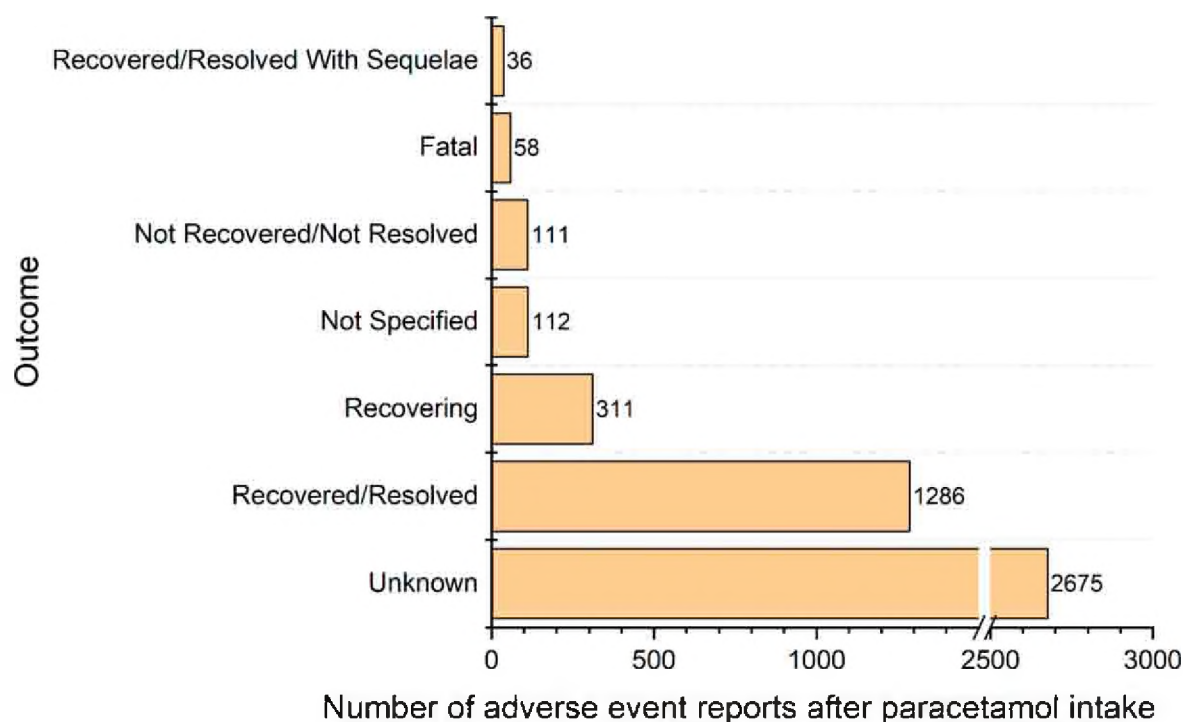


Figure 4. Outcomes reported after paracetamol-induced hypersensitivity reaction.

5. Discussion

In our analysis, more than one quarter (27.3%) of all serious AE reports connected to paracetamol were related to hypersensitivity reactions, therefore these reactions represent a significant clinical issue. Because of the fact that prescription data for over-the-counter drugs are difficult to obtain, the epidemiology of paracetamol hypersensitivity is poorly recognized [18]. Anaphylactic reactions to acetaminophen are thought to be immunologically or non-immunologically mediated [19,20]. Paracetamol functions as a weak inhibitor of cyclooxygenase-1 and it can induce reaction analogous to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [20,21]. Cross-sensitivity between aspirin and acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic patients has been reported with frequencies ranging from 0–29% [21]. On the other hand, IgE-mediated acetaminophen-induced hypersensitivity is extremely rare [20]. The most common hypersensitivity reactions to analgesic are those caused by NSAIDs. The prevalence of hypersensitivity to NSAIDs has been estimated to be 0.5–1.9% of the general population. NSAIDs are responsible for 21–25% of all adverse reactions to drugs [22].

A moderate to strong predominance in females to react to paracetamol is a commonly observed phenomenon, described previously [23]. Female patients have a 1.5- to 1.7-fold greater risk of developing an ADR, including common adverse skin reactions (angioedema and rash), compared with male patients. The reason for this phenomenon is unknown. There are opinions that differences in circulating hormones may play a role or the lower body mass and water content also may increase the risk of adverse effect [23,24]. Also, an important factor may be a greater readiness to report adverse reactions [25,26].

The increasing number of reported AEs over time can be attributed to a better awareness of drug safety issues among healthcare professionals, who provided most of the analysed reports. However underreporting is common shortage of public healthcare databases based on spontaneous reporting [27]. Paracetamol was used in all investigated age groups (Figure 2), including children (0–11 years old) and adolescents (12–17 years old) who represented together 22.7% of the total number of AE reports. Paracetamol is the drug of choice for many medical needs in children [28], whereas adults may use a much wider range of pain-killer and antipyretic drugs, which include non-steroidal anti-inflammatory drugs. Nonetheless, the incidences of AEs are not an argument for

abandoning paracetamol in favour of NSAIDs, since other analgesics or antipyretics are even less safe [29]. The extension of research into a comparison of the adverse reactions induced by paracetamol and by NSAIDs would be a valuable approach in future studies.

Paracetamol frequently causes skin hypersensitivity reactions as angioedema, urticaria, maculopapular exanthema and rash [30]. Many drugs can cause severe hypersensitivity symptoms like anaphylaxis, which is an acute, potentially fatal hypersensitivity reaction caused by the release of mediators from mast cells. The most common medication triggers are aspirin and parenterally given penicillin. There is a relatively low risk of anaphylaxis for paracetamol [31].

Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis is an acute dermatosis characterized by epidermal loss and multisite mucositis, which is commonly accompanied by systemic disturbances. Numerous circular confluent lesions occur at the beginning on the upper torso, proximal limbs and face, thereafter lesions spread to the rest of the body. The skin is weak and the epidermis can easily peel back (Nikolsky's sign) leaving areas of exposed dermis [32]. Involvement of the mucous membranes of the mouth, eyes or genitalia leads to exfoliation, erosion and ulceration which can cause serious haemorrhagic mucositis.

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), a serious skin reaction characterized by an acute onset of small non-follicular pustules on an erythematous base can be incidentally caused by acetaminophen. In about 20% of cases systemic involvement occurs [33]. Mortality is under 5% [34] and most patients improve within two weeks. Another serious drug reaction is DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), whose pathogenesis is not fully understood but whose most probable mechanism is an immunological reaction to a drug or to drug metabolites. The main symptoms of this are rash, fever, lymphadenopathy, haematological abnormalities and systemic illness. The mortality rate for this reaction according to different studies ranges from 10 to 40% and depends on vital organ dysfunction [35]. In many cases an identification of the culprit drug is impossible or extremely difficult to make. In vivo tests in patients with serious life-threatening reactions are contraindicated. Fortunately laboratory diagnostics delivers some useful tools such as in vitro assays [36,37].

The completeness of data in EV depends on quality of particular AE reports. Moreover, privacy policy makes impossible an access to more detailed information on individual reports. The arbitrary choice of the keywords corresponding to prodromes of SJS is a different limitation of the study. Patients were more likely to describe medical conditions using less specialized vocabulary, for example using the word "swelling" rather than "angioedema." This use of non-specialist vocabulary is a limitation of the study related to spontaneous reporting involving non-healthcare professionals. In addition, attention is paid to a large number of unknown outcomes in reports. Two main reasons of unknown outcomes can be identified: (i) reporting by non-healthcare professionals (an overall higher percentage of unknown outcomes in this group and an increase in the number of unknown outcomes after 2012 when consumer reporting was accepted); (ii) relatively mild symptoms were followed by a higher percentage of unknown outcomes in comparison to severe symptoms (e.g. rash vs anaphylactic reaction). The necessity for providing the outcome is not a required piece of information for the acceptance of the AE report in the EV database. The reports from non-healthcare professionals have clear drawbacks but patient reporting can still be useful in continuous monitoring of drug [38,39]. Another obvious limitation is the fact that collected data are very subjective and are not verified by additional diagnostic tests, which is important in the case of hypersensitivity symptoms. One should be also aware of the fact that the presented data cannot be used to determine the likelihood of experiencing a particular adverse event and that cases are reported on the basis of a suspicion of causal relationship between drug intake and adverse event, what does not necessarily mean that a link has been established. On the other hand, we believe that the strengths of the study are (i) the fact that it was a long investigation period (over a decade); (ii) the collection of data took place in real-life conditions which reflect common medical decisions of healthcare providers and/or patients; (iii) the presence of the identification of a reasonable number of AE reports on prodromes and symptoms of

potentially life-threatening medical conditions occurring after an intake of a widely-used drug which is known as a safety medication.

6. Conclusions

The role of pharmacists is crucial for detecting and warning patients about possible adverse events related to paracetamol. However most of the reported hypersensitivity symptoms are common (angioedema, rash, urticaria), due to the large the number of users some of the reported adverse events are far less typical. A reasonable number of patients experience some prodromes and symptoms of SJS/TEN, as well as other severe cutaneous skin reactions which can be followed by the increased risk of a fatal outcome. In addition, patients who take the OTC drug are focused on the symptoms of the disease that caused the need to take this medicine rather than on the new complaints which can be induced by drug. Therefore, they may easily miss the unexpected signs of paracetamol-induced hypersensitivity. Pharmacists can refer the patient to a physician at the early stage of hypersensitivity reaction for monitoring and further treatment.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2226-4787/7/1/12/s1>, Table S1. Keywords selected from the particular "Reaction Groups" of EV database—part 1, Table S2. Keywords selected from the particular "Reaction Groups" of EV database—part 2, Table S3. Keywords selected from the particular "Reaction Groups" of EV database—part 3, Table S4. The hypersensitivity symptoms reported as AE with frequency <1.1%.

Author Contributions: I.P. conceived the idea for the study and study design, collected and analysed the raw data, wrote the original draft of the manuscript and approved the final version of the manuscript. K.P.W. participated in the interpretation of data and drafting the work, approved the final version of the manuscript. G.P. conceived the idea for the study and study design, participated in the interpretation of data and in the revising of it critically for important intellectual content. He also, approved the final version of the manuscript.

Funding: Jagiellonian University Medical College: K/ZDS/007938.

Acknowledgments: Financial Support for this research was provided by Jagiellonian University Medical College (grant K/ZDS/007938 to GP).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Józwiak-Bebenista, M.; Nowak, J.Z. Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol. Pharm.* **2014**, *71*, 11–23. [PubMed]
2. Dear, J.W.; Antoine, D.J.; Park, B.K. Where are we now with paracetamol? *BMJ* **2015**, *351*, h3705. [CrossRef]
3. Sharma, C.V.; Mehta, V. Paracetamol: Mechanisms and updates. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain* **2014**, *14*, 153–158. [CrossRef]
4. Drugs.com Paracetamol Side Effects. Available online: <https://www.drugs.com/sfx/paracetamol-side-effects.html> (accessed on 27 December 2018).
5. Craig, D.G.N.; Bates, C.M.; Davidson, J.S.; Martin, K.G.; Hayes, P.C.; Simpson, K.J. Overdose pattern and outcome in paracetamol-induced acute severe hepatotoxicity: Outcome following unintentional paracetamol overdose. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2011**, *71*, 273–282. [CrossRef] [PubMed]
6. European Medicines Agency EudraVigilance. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance> (accessed on 27 December 2018).
7. The European Parliament and The Council Directive 2001/83/EC of 6 November 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use. 2011. Available online: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf (accessed on 27 December 2018).
8. European Medicines Agency 2017 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission. Available online: https://www.ema.europa.eu/documents/report/2017-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission-reporting-period-1-january_en.pdf (accessed on 27 December 2018).

9. Celik, G.; Pichler, W.; Adkinson, N. Drug Allergy. In *Middleton's Allergy: Principles & Practice*; Mosby/Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2009; pp. 1205–1226. ISBN 978-0-323-05659-5.
10. Aronson, J.K.; Ferner, R.E. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf.* **2005**, *28*, 851–870. [CrossRef] [PubMed]
11. Yoon, E.; Babar, A.; Choudhary, M.; Kutner, M.; Pyrsopoulos, N. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: A Comprehensive Update. *J. Clin. Transl. Hepatol.* **2016**, *4*, 131–142.
12. Rutkowski, K.; Nasser, S.M.; Ewan, P.W. Paracetamol hypersensitivity: Clinical features, mechanism and role of specific IgE. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **2012**, *159*, 60–64. [CrossRef]
13. Rajput, R.; Sagari, S.; Durgavanshi, A.; Kanwar, A. Paracetamol induced Steven-Johnson syndrome: A rare case report. *Contemp. Clin. Dent.* **2015**, *6*, 278. [CrossRef] [PubMed]
14. FDA Drug Safety Communication FDA Warns of Rare but Serious Skin Reactions with the Pain Reliever/ Fever Reducer Acetaminophen. Available online: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm363041.htm> (accessed on 29 November 2018).
15. Gyamlani, G.G.; Parikh, C.R. Acetaminophen toxicity: Suicidal vs. accidental. *Crit Care* **2002**, *6*, 155–159. [CrossRef] [PubMed]
16. Blieden, M.; Paramore, L.C.; Shah, D.; Ben-Joseph, R. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **2014**, *7*, 341–348. [CrossRef]
17. Allanore, L.; Roujeau, J.-C. Clinic and Pathogenesis of Severe Bullous Skin Reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis. In *Drug Hypersensitivity*; Pichler, W.J., Ed.; Karger: Basel, Switzerland, 2007; pp. 267–277. ISBN 978-3-8055-8269-8.
18. Sánchez-Borges, M.; Caballero-Fonseca, F.; Capriles-Hulett, A.; González-Aveledo, L. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Update. *Pharmaceuticals* **2010**, *3*, 10–18. [CrossRef] [PubMed]
19. Simons, F.E.R.; Ebisawa, M.; Sanchez-Borges, M.; Thong, B.Y.; Worm, M.; Tanno, L.K.; Lockey, R.F.; El-Gamal, Y.M.; Brown, S.G.; Park, H.-S.; et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ. J.* **2015**, *8*, 1–16. [CrossRef]
20. Numata, T.; Fukushi, R.; Ito, T.; Tsuboi, R.; Harada, K. Acetaminophen anaphylaxis diagnosed by skin prick test. *Allergol. Int.* **2016**, *65*, 490–491. [CrossRef] [PubMed]
21. Settignano, R.; Schrank, P.; Simon, R.; Mathison, D.; Christiansen, S.; Stevenson, D. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1995**, *96*, 480–485. [CrossRef]
22. Lee, Q. Hypersensitivity to antipyretics: Pathogenesis, diagnosis and management. *Hong Kong Med. J.* **2017**, *23*, 395–403. [CrossRef] [PubMed]
23. Rademaker, M. Do Women Have More Adverse Drug Reactions? *Am. J. Clin. Dermatol.* **2001**, *2*, 349–351. [CrossRef] [PubMed]
24. Kando, J.C.; Yonkers, K.A.; Cole, J.O. Gender as a Risk Factor for Adverse Events to Medications. *Drugs* **1995**, *50*, 1–6. [CrossRef]
25. Rydberg, D.M.; Mejr, S.; Loikas, D.; Schenck-Gustafsson, K.; von Euler, M.; Malmström, R.E. Sex differences in spontaneous reports on adverse drug events for common antihypertensive drugs. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *74*, 1165–1173. [CrossRef] [PubMed]
26. Toki, T.; Ono, S. Spontaneous Reporting on Adverse Events by Consumers in the United States: An Analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *Drugs Real World Outcomes* **2018**, *5*, 117–128. [CrossRef] [PubMed]
27. Stergiopoulos, S.; Brown, C.A.; Felix, T.; Grampp, G.; Getz, K.A. A Survey of Adverse Event Reporting Practices Among US Healthcare Professionals. *Drug Saf.* **2016**, *39*, 1117–1127. [CrossRef] [PubMed]
28. Cranswick, N.; Coghlan, D. Paracetamol efficacy and safety in children: The first 40 years. *Am. J. Ther.* **2000**, *7*, 135–141. [CrossRef]
29. Eccles, R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J. Clin. Pharmacy Ther.* **2006**, *31*, 309–319. [CrossRef]
30. Rojas-Pérez-Ezquerro, P.; Sánchez-Morillas, L.; Gómez-Traseira, C.; Gonzalez-Mendiola, R.; Alcorta Valle, A.R.; Laguna-Martinez, J. Selective hypersensitivity reactions to acetaminophen: A 13-case series. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2014**, *2*, 343–345. [CrossRef] [PubMed]

31. Muraro, A.; Roberts, G.; Worm, M.; Bilò, M.B.; Brockow, K.; Fernández Rivas, M.; Santos, A.F.; Zolkipli, Z.Q.; Bellou, A.; Beyer, K.; et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* **2014**, *69*, 1026–1045. [[CrossRef](#)]
32. Creamer, D.; Walsh, S.A.; Dziewulski, P.; Exton, L.S.; Lee, H.Y.; Dart, J.K.G.; Setterfield, J.; Bunker, C.B.; Ardern-Jones, M.R.; Watson, K.M.T.; et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br. J. Dermatol.* **2016**, *174*, 1194–1227. [[CrossRef](#)]
33. Feldmeyer, L.; Heidemeyer, K.; Yawalkar, N. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 1214. [[CrossRef](#)]
34. Sidoroff, A. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. In *Chemical Immunology and Allergy*; French, L.E., Ed.; S. KARGER AG: Basel, Switzerland, 2012; Volume 97, pp. 139–148. ISBN 978-3-8055-9970-2.
35. Chen, Y.-C.; Cho, Y.-T.; Chang, C.-Y.; Chu, C.-Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatol. Sin.* **2013**, *31*, 196–204. [[CrossRef](#)]
36. Porebski, G. In Vitro Assays in Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Are They Still Research Tools or Diagnostic Tests Already? *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 1737. [[CrossRef](#)]
37. Porebski, G.; Czarnobilska, E.; Bosak, M. Cytotoxic-based assays in delayed drug hypersensitivity reactions induced by antiepileptic drugs. *Pol. Arch. Med. Wewn.* **2015**, *125*, 823–834. [[CrossRef](#)]
38. Rolfes, L.; van Hunsel, F.; van der Linden, L.; Taxis, K.; van Puijenbroek, E. The Quality of Clinical Information in Adverse Drug Reaction Reports by Patients and Healthcare Professionals: A Retrospective Comparative Analysis. *Drug Saf.* **2017**, *40*, 607–614. [[CrossRef](#)]
39. Inácio, P.; Cavaco, A.; Airaksinen, M. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: A systematic review: The value of patient reporting to the pharmacovigilance system. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2017**, *83*, 227–246. [[CrossRef](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Publikacja 1 - materiały dodatkowe

Table S1. Keywords selected from the particular "Reaction Groups" of EV database – part 1.

Ear and labyrinth disorders	Eye disorders	Gastrointestinal disorders	General disorders and administration site conditions	Immune system disorders
Ear swelling	Conjunctivitis allergic	Oral mucosa erosion*	Localised oedema ³	Allergic oedema ³
	Periorbital oedema ²	Oral mucosal blistering*	Infusion site rash	Allergic reaction to excipient
	Eye oedema ²	Oral mucosal exfoliation*	Injection site rash	Anaphylactic reaction**
	Eye swelling	Tongue blistering*	Oedema peripheral ³	Anaphylactic shock**
	Eyelid oedema ²	Stomatitis necrotising*	Peripheral swelling	Anaphylactoid reaction**
	Orbital oedema ²	Swollen tongue	Swelling	Anaphylactoid shock**
		Tongue exfoliation*	Face oedema ¹	Drug hypersensitivity
		Tongue ulceration*	Generalised oedema ³	Hypersensitivity
		Allergic colitis	Infusion site urticaria	Type I hypersensitivity
		Gastrointestinal oedema ³	Injection site swelling	Type IV hypersensitivity reaction
		Lip oedema ¹	Infusion site oedema ³	Type III immune complex mediated reaction
		Lip swelling	Oedema ³	
		Mouth swelling	Oedema mucosal ³	
	Oedema mouth ¹			
	Palatal oedema ¹			
	Palatal swelling			
	Tongue oedema ¹			

*keywords corresponding to prodromes or symptoms of Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis; ** keywords corresponding to diagnosis of anaphylaxis; 1 keywords corresponding to head, neck or respiratory tract oedema excluding orbital or periorbital area; ² keywords corresponding to orbital or periorbital oedema; ³ keywords corresponding to oedema in other or unspecified localisation.

Table S2. Keywords selected from the particular "Reaction Groups" of EV database – part 2.

Investigations	Reproductive system and breast disorders	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Vascular disorders
Eosinophil count increased	Genital erosion*	Catarrh	Bronchial obstruction
Eosinophil percentage increased	Genital rash	Rhinorrhoea	Bronchial oedema ¹
			Flushing
			Hot flush

Peak expiratory flow rate decreased	Genital swelling	Sinonasal obstruction	Bronchospasm	Shock
Allergy test positive	Genital ulceration	Sinus congestion	Cough	Shock symptom
	Oedema genital ³	Sneezing	Epiglottic oedema ¹	
	Perineal ulceration	Pharyngeal erosion	Laryngeal oedema ¹	
	Scrotal oedema ³	Status asthmaticus	Laryngeal stenosis	
	Scrotal swelling	Upper airway obstruction	Laryngospasm	
	Vulvar oedema ³	Upper respiratory tract congestion	Laryngotracheal oedema ¹	
	Vulvar ulceration*	Allergic cough	Nasal oedema ¹	
	Vulvovaginal swelling	Asthmatic crisis	Oropharyngeal swelling	
	Vulvar erosion*	Bronchial disorder	Pharyngeal oedema ¹	
		Bronchial hyperreactivity	Respiratory tract oedema ¹	
			Tracheal oedema ¹	
			Wheezing	

* keywords corresponding to prodromes or symptoms of Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis; ¹ keywords corresponding to head, neck or respiratory tract oedema excluding orbital or periorbital area; ² keywords corresponding to orbital or periorbital oedema; ³ keywords corresponding to oedema in other or unspecified localisation.

Table S3. Keywords selected from the particular “Reaction Groups” of EV database – part 3.

Skin and subcutaneous tissue disorders		
Mucosal erosion	Vasculitic rash	Rash
Mucosal exfoliation	Acute cutaneous lupus erythematosus	Rash erythematous
Mucosal ulceration	Acute generalised exanthematous pustulosis	Rash follicular
Blister rupture	Angioedema	Rash generalised
Circumoral oedema ³	Blister	Rash macular
Erythema multiforme	Dermatitis bullous	Rash maculo-papular
Fixed eruption	Dermatitis exfoliative	Rash morbilliform
Mucocutaneous rash	Dermatitis exfoliative generalised	Rash papular
Nikolsky’s sign*	Drug eruption	Rash papulosquamous
Photosensitivity reaction	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	Rash pruritic
Skin erosion	Eczema vesicular	Rash rubelliform
Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema	Epidermal necrosis*	Rash scarlatiniform
Toxic epidermal necrolysis*	Erythema	Rash vesicular
Toxic skin eruption*	Exfoliative rash*	Skin exfoliation*

Urticaria	Generalised erythema	Skin oedema ³
Urticaria papular	Hypersensitivity vasculitis	Skin swelling
Urticaria vesiculosa	Swelling face	Stevens-Johnson Syndrome*

*keywords corresponding to prodromes or symptoms of Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis; ¹ keywords corresponding to head, neck or respiratory tract oedema excluding orbital or periorbital area; ² keywords corresponding to orbital or periorbital oedema; ³ keywords corresponding to oedema in other or unspecified localisation.

Table S4. The hypersensitivity symptoms reported as AE with frequency <1.1%.



Adverse event	No of reports	Adverse event	No of reports
Erythema multiforme	46	Skin erosion	5
Rash pruritic	45	Epidermal necrosis	5
Shock	44	Oral mucosal blistering	4
Bronchospasm	43	Circumoral oedema	4
Acute generalised exanthematous pustulosis	42	Rash vesicular	4
Laryngeal oedema	41	Genital ulceration	3
Wheezing	39	Allergic cough	3
Swelling	37	Laryngospasm	3
Lip oedema	36	Nasal oedema	3
Drug eruption	34	Mucosal ulceration	3
Oedema peripheral	32	Photosensitivity reaction	3
Tongue oedema	31	Allergic oedema	2
Pharyngeal oedema	31	Anaphylactoid shock Type IV	2
Flushing	31	hypersensitivity reaction	2
Dermatitis bullous	30	Eosinophil count increased	2
Oedema	29	Genital erosion	2
Rash macular	28	Sinus congestion	2
Swollen tongue	27	Bronchial hyperreactivity	2
Hypersensitivity vasculitis	26	Tracheal oedema	2
Anaphylactoid reaction	25	Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema	2
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	25	Rash scarlatiniform	2
Peripheral swelling	24	Skin swelling	2
Oedema mucosal	19	Oral mucosal exfoliation	1
Rash papular	19	Tongue blistering	1

Skin exfoliation	18	Stomatitis necrotising	1
Type I hypersensitivity	17	Tongue ulceration	1
Vulvar erosion	16	Palatal swelling	1
Rhinorrhoea	16	Injection site swelling	1
Generalised erythema	15	Allergic reaction to excipient	1
Localised oedema	14	Type III immune complex mediated reaction	1
Hot flush	14	Peak expiratory flow rate decreased	1
Shock symptom	12	Genital rash	1
Dermatitis exfoliative	11	Perineal ulceration	1
Toxic skin eruption	11	Scrotal oedema	1
Ear swelling	10	Sneezing	9
Palatal oedema	9	Scrotal swelling	1
Asthmatic crisis	5	Catarrh	1
Respiratory tract oedema	8	Upper respiratory tract congestion	1
Nikolsky's sign	8	Epiglottic oedema	1
Mouth swelling	7	Oropharyngeal swelling	1
Oedema mouth	7	Mucosal exfoliation	1
Rash morbilliform	6	Blister rupture	1
Eye oedema	5	Dermatitis exfoliative generalised	1
Oral mucosa erosion	5	Urticaria vesiculosa	1
Mucosal erosion	5		

Publikacja 2 - pełny tekst

Article

Risk Factors for Hepatotoxicity Due to Paracetamol Overdose in Adults

Iwona Popiolek^{1,2}, Piotr Hydzik^{1,2}, Pawel Jagielski³ , Monika Zrodłowska⁴, Karol Mystek⁴
and Grzegorz Porebski^{5,*} 

- ¹ Toxicology Clinical Department, University Hospital in Krakow, Jakubowskiego 2, 30-688 Krakow, Poland; iwona.popiolek@uj.edu.pl (I.P.); piotr.hydzik@uj.edu.pl (P.H.)
² Department of Toxicology, Jagiellonian University Medical College, Jakubowskiego 2, 30-688 Krakow, Poland
³ Department of Nutrition and Drug Research, Faculty of Health Science, Jagiellonian University Medical College, Skawińska 8, 31-066 Krakow, Poland; paweljan.jagielski@uj.edu.pl
⁴ Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, sw. Arny 12, 31-008 Krakow, Poland; monika.orłowska33@gmail.com (M.Z.); karolmystek@gmail.com (K.M.)
⁵ Department of Clinical and Environmental Allergology, Jagiellonian University Medical College, Botaniczna 3, 31-503 Krakow, Poland
* Correspondence: g.porebski@uj.edu.pl; Tel.: +48-12-424-86-38

Abstract: *Background and Objectives:* Over-the-counter availability and a good safety profile make paracetamol one of the most common analgesics in developed countries but also the leading cause of liver failure due to overdose. The objectives of the study were to identify modifiable risk factors for severe hepatotoxicity following paracetamol overdose in adults. *Materials and Methods:* A retrospective cohort study involved the consecutive adult patients hospitalized in a toxicological center over a period of seven years due to paracetamol overdose. Complete medical datasets of laboratory and anamnestic variables were analyzed and validated by means of logistic regression model. *Results:* A total of 185 patients entered the study, including 25 individuals who developed severe hepatotoxicity (plasma aminotransferases levels above 1000 UI/L) and 31 individuals with mild to moderate liver injury (plasma aminotransferases levels above upper normal range, but below 1000 UI/L). In the univariable analysis, significant hepatotoxicity risk factors were male gender, alcohol abuse, an ingested paracetamol dose, and a timespan from ingestion to hospital admission. The later one was the only significant risk factor in the multivariable model (adjusted odds ratio 1.08; 95% CI: 1.03–1.12). *Conclusions:* A delay in hospital admission, resulting in a delayed administration of disease-specific treatment outweighs any other known risk factors of paracetamol-induced hepatotoxicity.

Keywords: paracetamol; acetaminophen; drug overdose; hepatotoxicity; liver injury; risk factor



Citation: Popiolek, I.; Hydzik, P.; Jagielski, P.; Zrodłowska, M.; Mystek, K.; Porebski, G. Risk Factors for Hepatotoxicity Due to Paracetamol Overdose in Adults. *Medicina* **2021**, *57*, 752. <https://doi.org/10.3390/medicina57080752>

Academic Editor: Ludovico Abenavoli

Received: 8 June 2021

Accepted: 22 July 2021

Published: 25 July 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Due to wide availability, paracetamol (acetaminophen) is frequently overdosed and used for suicide attempts. Thus, poisoning with paracetamol is the most common cause of acute liver failure in developed countries [1,2] and one of the most investigated types of drug-induced hepatotoxicity [3,4]. In paracetamol poisoning, severe hepatotoxicity is traditionally defined as alanine aminotransferase (ALT) elevation of >1000 IU/L [1,3]. Intoxicated patients are usually transported to toxicology centers, where they receive N-acetylcysteine (NAC) to prevent liver injury. This treatment is administered based on the Rumack-Matthew nomogram [5,6], which plots plasma paracetamol levels against the time since ingestion. Despite a widely available antidote therapy (NAC) and recognition of numerous risk factors, which have been discussed in the literature [7–10], acetaminophen-induced hepatotoxicity still occurs.

In this study, we aimed to investigate which clinical and laboratory parameters available in the emergency setting are the most significant risk factors for hepatotoxicity from the perspective of daily practice. To do so, we conducted a retrospective cohort study on a

representative group of patients hospitalized due to paracetamol overdose. Apart from the laboratory parameters, which are applied to define and manage this clinical condition, we comprehensively analyzed with a multivariable statistical model, a clinical dataset derived from the patients' medical histories. That way, we attempted to identify clinical features that might serve as modifiable risk factors for development of hepatotoxicity. The study findings provide learning points for practitioners in preventing the most important cause of liver failure in developed countries.

2. Materials and Methods

This retrospective study included a cohort of patients hospitalized in our tertiary reference center due to paracetamol poisoning over the period of recent 7 years. The center is a part of the University Hospital and consists of a toxicological ward, a specialized laboratory operating 24 h a day, and a regional information center for toxicological emergencies. It takes care of a population of more than 4.5 million. The study involved all consecutive patients who met the following inclusion criteria: (i) males and females, 18 years of age and older; (ii) informed consent obtained from the participant; (iii) discharge from hospital with a principal diagnosis coded as T39.1 according to International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10), which is used to code paracetamol toxicity. The subjects were not considered eligible for the study if they meet exclusion criteria: (i) patient younger than 18 years; (ii) inability to provide informed consent; (iii) discharge from hospital with a principal diagnosis other than T39.1, despite an initial suspicion of paracetamol poisoning. The NAC treatment was administered intravenously immediately after admission, as follows: 150 mg/kg for 15–60 min, next 50 mg/kg for 4 h, and then 100 mg/kg for 16 h.

A clinical dataset extracted from patients' medical records included demographic and anthropometric characteristics, the results of physical examination, a timespan from ingestion to hospital admission (determined on basis of patients' statements and/or patients' relatives or caregivers statements), a dose of ingested paracetamol (determined on basis of patients' statements and/or patients' relatives or caregivers statements), information on coingested substances and alcohol abuse (based on anamnesis and psychological/psychiatric consultation), the results of routine laboratory tests, plasma paracetamol levels, and plasma aminotransferases levels at specific time points (on admission as well as 24 and 48 h after admission). For further analysis, patients were classified based on the highest recorded aminotransferases levels into three groups: (A) no hepatotoxicity (aspartate aminotransferase (AST) and ALT within a normal range), (B) mild to moderate liver injury (AST or ALT within 41–1000 IU/L), and (C) severe hepatotoxicity (AST or ALT > 1000 IU/L). The estimated paracetamol concentration at the 4th hour after intoxication ($[PRC]_{4h}$) was also analyzed, since, at this time point, absorption of the ingested paracetamol is considered to be completed and it is the starting point of the Rumack-Matthew nomogram. The values were calculated according to the formula $[PRC]_{4h} = [PRC]_{pl} / 2e^{-(0.693/4)t}$ given by Waring et al. [11] ($[PRC]_{pl}$, plasma paracetamol concentration at admission).

Statistical methods: The results were reported as number (percentage), mean (standard deviation), or median (interquartile range [IQR]), where applicable. Assignment to particular groups (A, B and C) was considered as an ordinal variable. Quantitative variables were compared with the Kruskal–Wallis analysis of variance, followed by post hoc tests for significant differences. Associations of categorical variables were tested with the chi-square test and univariable logistic regression. The significance level α was set at 0.05. Subsequently, selected variables were validated and entered into a multivariable logistic regression model to check their association with severe hepatotoxicity. The statistical analysis was performed using Statistica (data analysis software system), version 13, TIBCO Software Inc., 2017, Tulsa, OK, USA. The figures were prepared using OriginPro, Version 2020b, OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA.

3. Results

3.1. Patient Characteristics

A total of 185 patients (median age, 24 [IQR, 19–36] years; 116 women [63%]) were identified as eligible for analysis following the above criteria. The most frequent symptoms on admission were nausea and/or vomiting ($n = 123$; 66%), abdominal pain ($n = 112$; 60%), and altered mental status ($n = 37$; 20%). Suicidal ideation was reported by 70 patients (41%). Alcohol abuse was noted in 40 patients (21.6%). Alcohol blood levels were determined in 102 (out of 185) patients. Twenty-one of them had detectable ethanol concentration (range: 0.03–2.98‰, mean 1.39‰). Severe hepatotoxicity was reported in 25 patients (group C), and mild to moderate liver injury in 31 patients (group B). Quantitative clinical and laboratory variables characterizing groups A, B, and C are presented in Table 1. The treatment with NAC was administered in 181 individuals. In the remaining four cases, NAC was not given because of the very low plasma acetaminophen level measured early after the ingestion. No deaths were reported during hospitalization in the studied group. No severe symptoms of encephalopathy, corresponding to grade III or grade IV according to West-Haven Criteria [12], were observed in the study group. Altered mental status was observed at admission in 26 patients. In all cases, it was related to ethanol or coingestion of other drugs (Supplementary Table S1) and had improved when substances eliminated. Taking into account criteria involving coagulation disturbances and jaundice [13], two patients were diagnosed with acute liver failure. Both did not meet Kings College Criteria for liver transplantation [14] and had good clinical outcomes. One patient from group B had chronic B hepatitis, and one from group C had chronic C hepatitis. No other data on chronic liver failure have been reported in the study group. During paracetamol poisoning, 43% of patients also took other drugs (48% in the group with hepatotoxicity and 42% in the rest of the patients, the difference was not statistically significant). 52.4% of these were over-the-counter medications. Analgesics were the most common group (no significant statistical difference between patients with and without hepatotoxicity: 16% vs. 35%, respectively). The detailed list of reported drugs is provided in Supplementary Table S1.

Table 1. Quantitative clinical and laboratory variables characterizing groups A, B, and C.

	Group A (129 Patients, 92/37 F/M)	Group B (31 Patients, 15/16 F/M)	Group C (25 Patients, 9/16 F/M)	<i>p</i>
Laboratory parameters				
ALT, IU/L	19 (10)	137 (231)	2464 (2657) *	<0.001
AST, IU/L	20 (8)	83 (99)	3669 (5675) *	<0.001
[PRC] _{pl} , mg/L	101.1 (105.2)	76.3 (78.5)	102 (104.3)	0.57
[PRC] _{4h} , mg/L	169 (153)	239 (322)	373 (249) *	0.11
Bilirubin, μmol/L	13 (10)	16 (10)	67 (117) *	<0.001
INR	1.15 (0.15)	1.14 (0.14)	1.79 (0.77)	<0.001
Platelet count, 103/mL	240 (60)	250 (62)	181 (67) *	<0.001
Hemoglobin, g/dL	13.1 (1.7)	13.3 (1.9)	13.2 (2.2)	0.70
Leukocyte count, 103/μL	8 (3.2)	9.1 (3.5)	8 (3.2)	0.39
Creatinine, μmol/L	64 (19)	67 (16)	117 (168)	0.16
Clinical features				
Paracetamol dose, grams	17.00 (15.58)	23.12 (15.44) *	31.50 (31.45) *	<0.001
Time from ingestion to hospital admission, hours	8 (7)	20 (19) *	30 (22) *	<0.001
Age, years	28 (15)	30 (14)	32 (15)	0.40
BMI, kg/m ²	23.4 (4.5)	25.6 (5.8)	25 (5)	0.15

p Values were derived from Kruskal-Wallis ANOVA test. Data are presented as mean (standard deviation). * *p*-values < 0.05 in post hoc tests for ANOVA for comparison between group A and group B or C. Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; F/M, female/male; [PRC]_{pl}, plasma paracetamol concentration at admission; [PRC]_{4h}, estimated paracetamol concentration at 4th hour after intoxication; INR, international normalized ratio.

3.2. Comparison between the Groups

Although the majority of the entire study group were women, men predominated in group C (severe hepatotoxicity). Per definition, aminotransferases plasma levels were significantly higher in groups with liver injury and hepatotoxicity (groups B and C). As shown in Table 1, the values of variables: “Paracetamol dose” and “Time from ingestion to hospital admission”, but not “Age” or “Body mass index” were on a significant increase in groups B and C. Plasma paracetamol concentration at admission did not differ between groups, but the estimated paracetamol concentration at the 4th hour after intoxication was significantly higher in group C in comparison to group A (Table 1). As expected, routine laboratory parameters reflecting liver injury (plasma bilirubin level, international normalized ratio, and platelet count) demonstrated the same pattern of blood levels as aminotransferases, whereas the results of other standard laboratory blood tests (hemoglobin level, leukocyte count, creatinine concentration) did not differ significantly between groups A, B, and C (Table 1). Neither smoking status nor suicidal intention showed significant statistical differences between patients with and without hepatotoxicity (24% vs. 43%, and 44% vs. 40%, respectively). Increased ethanol blood concentrations were recorded in 17 patients in group A, 2 patients in group B, and 2 patients in group C (mean values 1.4‰, 1.08‰, 1.5‰ respectively). The differences were not statistically significant.

The relation between assignment to hepatotoxicity risk (assessed by means of the Rumack-Matthew nomogram) and hepatotoxicity (group C), determined on the basis of plasma aminotransferases measurement, is presented in Figure 1. No patients classified as “no risk” using the nomogram developed hepatotoxicity. The other 10 patients classified as being at risk of hepatotoxicity with the nomogram showed aminotransferase activity over 1000 IU/L, despite specific treatment. Finally, of the 50 patients in whom the risk could not be established with the nomogram, 15 (30%) developed hepatotoxicity.

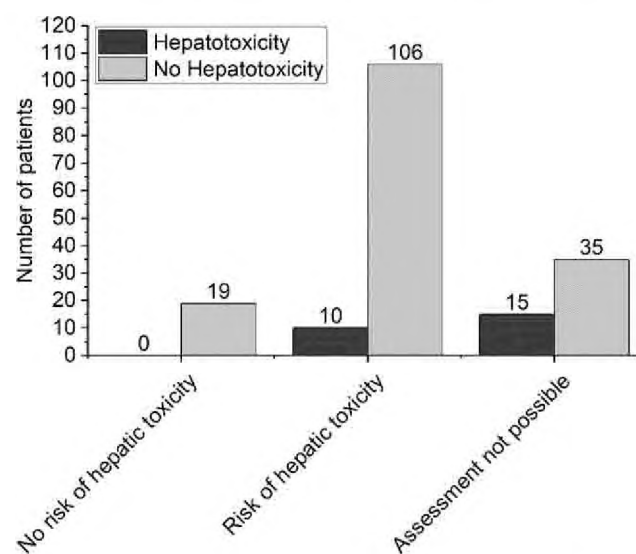


Figure 1. The relationship between assignment to hepatotoxicity risk assessed by means of the Rumack-Matthew nomogram (“risk”, “no risk” and “assessment not possible” on the horizontal axis) and hepatotoxicity (group C), determined on the basis of plasma aminotransferases measurement.

The relationship between AST or ALT levels, and time from paracetamol ingestion to hospitalization is shown in Figure 2A. Similarly, the relationship between AST or ALT levels, and the reported paracetamol dose is presented in Figure 2B. These plots can help estimate the cutoffs that are significant for increased risk of liver injury (group B) or severe hepatotoxicity (group C). Therefore, for instance, all but three severe hepatotoxic patients were admitted 10 h or more after taking paracetamol, while of the remainder of the study group, most were admitted at a shorter time. A similar interpretation can be used

for the paracetamol dose (Figure 2B), although the proposed cut-off of 20 g has a lower discriminant value between patients with and without severe hepatotoxicity.

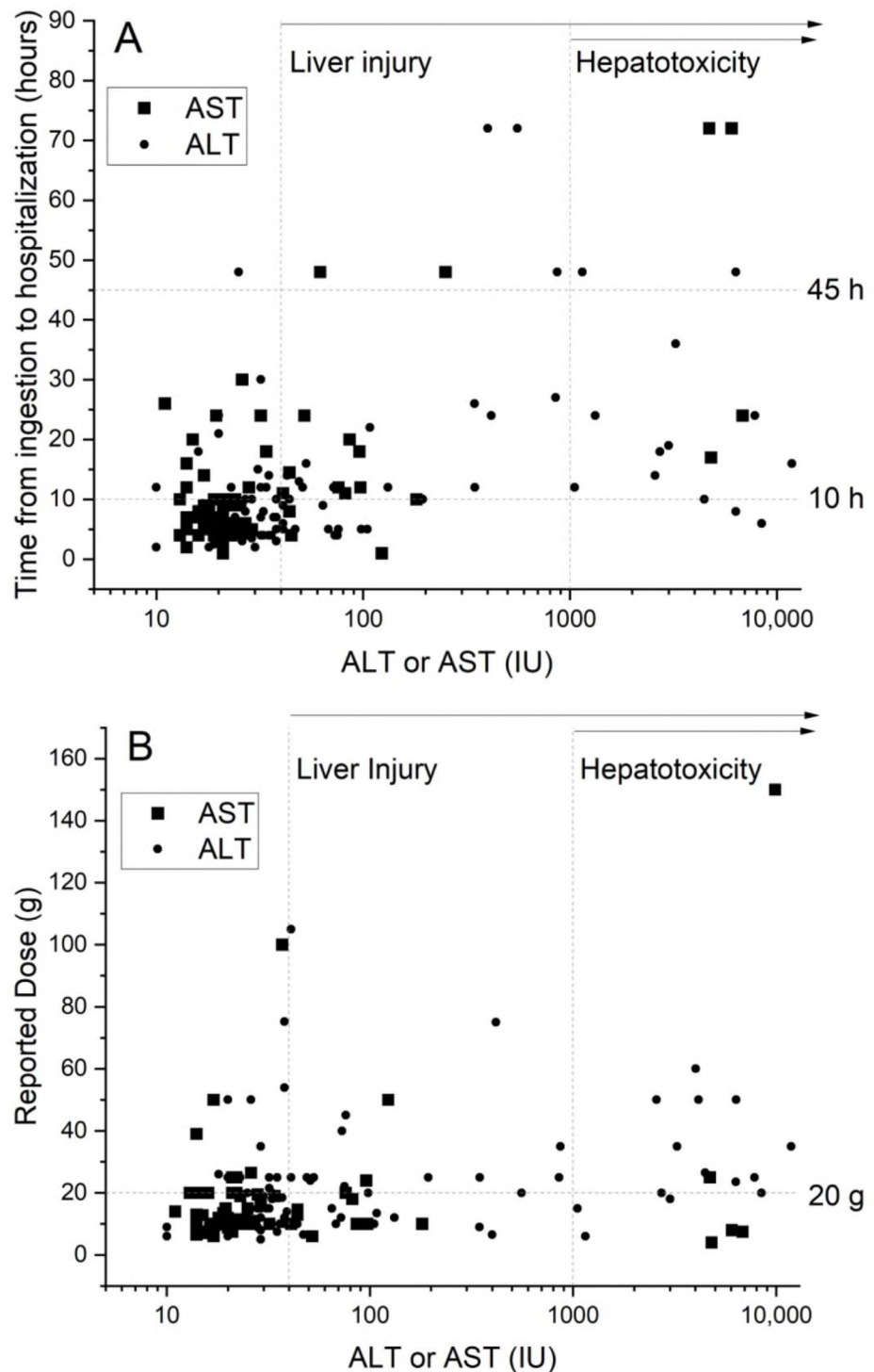


Figure 2. The relationship between the asparagine aminotransferase (AST) or/the alanine aminotransferase (ALT) levels and time from paracetamol ingestion to hospitalization (A). The relationship between AST/ALT and the reported paracetamol dose (B). Squares and circles represent AST and ALT values, respectively. The higher value among ALT and AST is displayed. The values on X axes are presented on a log₁₀ scale.

3.3. Logistic Regression Analysis

Uni- and multivariable logistic regression models were applied to determine the variables associated with hepatotoxicity after paracetamol overdose. For this purpose, dichotomous outcomes had to be applied. In this analysis, they were: (i) patients who developed severe hepatotoxicity (group C), and (ii) the remaining patients (groups A and B). The selected quantitative variables listed in Table 1, together with categorical variables (“gender” and “alcohol abuse”), were analyzed to develop the model. The variables “ALT level” and “AST level” did not enter the model, as hepatotoxicity is defined by them. In the univariable analysis, significant qualitative risk factors were male gender and alcohol abuse, whereas significant quantitative risk factors were the ingested acetaminophen dose and a timespan from ingestion to hospital presentation (Table 2). The latter was the only significant variable in the multivariable model (the adjusted odds ratio with the confidential interval is provided in Table 2).

Table 2. Univariable and multivariable analysis of risk factors for hepatotoxicity during hospitalization after paracetamol overdose.

Variables	Univariable Analysis		Multivariable Analysis	
	OR	95% CI	Adjusted OR	95% CI
Male gender	2.94	1.24–6.99	1.85	0.35–9.88
Alcohol abuse	3.55	1.46–8.61	3.59	0.69–18.66
Age, years	1.01	0.99–1.04	0.99	0.94–1.05
BMI, kg/m ²	1.05	0.96–1.15	1.04	0.88–1.23
Paracetamol dose, grams	1.03	1.01–1.05	1.02	0.98–1.07
Time from ingestion to hospital presentation, hours	1.06	1.03–1.09	1.08	1.03–1.12

Statistically significant results are underlined. Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidential interval; OR, odds ratio.

4. Discussion

Considering the main clinical features, our study group was comparable to other cohorts of patients with paracetamol intoxication. The median age of our patients (24 years) corresponded to the values reported by Chomchai et al. [15] (23 years) and Marks et al. [2] (31 years). In addition, a slight predominance of female patients was reported previously (65.8–66.6%) [11,16]. Suicidal ideation was declared by 39% of patients in a study by Hawton et al. [17], as compared with 41% in our study. The most frequent symptoms on admission, such as nausea, vomiting, and abdominal pain, were also typical for this clinical condition [5]. Alcohol abuse was noted in almost a quarter of our patients (21.6%), as compared with 33% of patients with alcohol-related diagnoses in a similar study [18]. Patients who took additional medications during paracetamol poisoning constitute a significant part of the study group (43%), but the detailed impact of concomitant medications on hepatotoxicity is difficult to assess due to the wide variety of these drugs (Supplementary Table S1).

For a more detailed assessment of the risk factors for hepatotoxicity, and in view of the fact that a considerable proportion of patients presented with a moderate increase in plasma aminotransferase levels (over the normal range but below 1000 IU/L), we divided the study population into three groups, as described above. In the available literature, there are numerous studies that have discussed new risk factors for hepatotoxicity [9–11,15,16,19–24], including parameters related to the patient’s medical history, acetaminophen dose, biochemical findings, or a combination thereof. Quantitative and qualitative medical variables, which might serve as such risk factors in the studied population, are presented in Tables 1 and 2.

As expected, the paracetamol dose appeared to be a significant risk factor for hepatotoxicity, and its significance was shown to be even greater than that of a paracetamol dose per kilogram of body mass, as body mass index itself was not a risk factor (Table 1).

However, utility of a paracetamol dose as a risk factor is limited by the fact that it is difficult to precisely estimate the absorbed amount of the drug. Due to that, the measurement of plasma paracetamol levels in patients may be of interest. In our study, the plasma level of paracetamol at admission did not differentiate between groups A, B, and C in regard to the hepatotoxicity risk. This may be caused by variability in the time periods between paracetamol ingestion and blood sampling for the measurements. However, the modified variable (an estimated paracetamol concentration at the 4th hour after intoxication) turned out to have only slightly better performance (Table 1). The next statistically significant risk factor was “time from ingestion to hospital admission” followed by NAC treatment. This finding is in line with the results of other authors who reported that early NAC administration is related to a low rate of hepatotoxicity in patients [25,26]. Data related to parameters derived from patient statements (especially in case of alcohol abuse) might be inaccurate, which is a limitation of the study. Surprisingly, age in our study did not turn out to be a statistically significant risk factor, although a trend towards older age was observed in groups with more severe hepatotoxicity (Table 1). This may be related to the fact that although age 40 years or above was identified as a significant independent risk factor for fulminant hepatic failure due to paracetamol poisoning in another group of patients [27], in our study group, there were few patients with such a severe clinical course.

As mentioned in the introduction, the assessment with the Rumack-Matthew nomogram determines further steps with a patient after paracetamol overdose [5,28]. However, in some clinical situations (e.g., ongoing or delayed paracetamol absorption, an unknown time period from overdose, an ingestion of paracetamol at several separate doses), utility of the nomogram is very limited or simply impossible. Indeed, 50 of our patients were initially classified as “unknown risk” with the nomogram and 30% of them subsequently developed hepatotoxicity (Figure 1), which prompts the search for independent risk factors of hepatotoxicity. This was just the goal of the final part of the analysis by means of logistic regression.

The univariable analysis showed that apart from the above discussed variables (a paracetamol dose and timespan from ingestion to hospitalization), two others, namely male gender and alcohol abuse, were significant risk factors for hepatotoxicity. A possible explanation is that men were expected to be late in seeking medical attention. This can also apply to alcohol abusers. In addition, they may demonstrate a deterioration in liver function with glutathione depletion because of underlying chronic medical conditions [29]. Thus, both of the above variables might be affected by a delay in hospital admission, which was identified as the most significant risk factor of paracetamol-induced hepatotoxicity, outweighing the effect of all other variables included in the final analysis by means of the multivariable model.

5. Conclusions

To conclude, this comprehensive analysis in a large group of adults, supported by a multifactorial statistical model, showed that delay in hospital admission, resulting in delayed NAC administration, is associated with the highest risk of paracetamol-induced hepatotoxicity. This main conclusion should not obscure the fact that individual risk factors that are difficult to capture in the overall analysis of the study results may still play a significant role in particular patients. For instance, during intoxication, a significant number of patients took other drugs in addition to paracetamol, but due to their wide variety in individual cases, reliable assessment of their effects by means of systematic statistical analysis is difficult. The novelty of our study is that it provides strong evidence that the importance of this risk factor outweighs any other known risk factors. This finding has direct implications for daily clinical practice, as it shows that hospital admission and administration of specific treatments should be prioritized over other procedures.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/medicina57080752/s1>, Table S1: Other drugs coingested during paracetamol poisoning.

Author Contributions: I.P. contributed to the study design, collected the clinical data, analyzed the data, and prepared the original draft; P.H. collected the clinical data and analyzed the data; P.J. processed the statistical data; M.Z. and K.M. analyzed the data; and G.P. conceived the concept of the study, analyzed the data, and contributed to draft preparation. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, grant number N41/DBS/000324 to GP.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Jagiellonian University (protocol code 1072.6120.77.2019 and date of approval 28 March 2019).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data supporting reported results can be found in the Jagiellonian University Repository at <https://ruj.uj.edu.pl/xmlui/> (accessed on 24 July 2021).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

1. Lancaster, E.M.; Hiatt, J.R.; Zarrinpar, A. Acetaminophen hepatotoxicity: An updated review. *Arch. Toxicol.* **2015**, *89*, 193–199. [CrossRef]
2. Marks, D.J.B.; Dargan, P.; Archer, J.R.H.; Davies, C.L.; Dines, A.M.; Wood, D.; Greene, S.L. Outcomes from massive paracetamol overdose: A retrospective observational study: Massive paracetamol overdose. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2017**, *83*, 1263–1272. [CrossRef] [PubMed]
3. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guideline Panel. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J. Hepatol.* **2019**, *70*, 1222–1261. [CrossRef]
4. Popiołek, I.; Piotrowicz-Wójcik, K.; Forebski, G. Hypersensitivity Reactions in Serious Adverse Events Reported for Paracetamol in the EudraVigilance Database, 2007–2018. *Pharmacy* **2019**, *7*, 12. [CrossRef]
5. Rumack, B.H.; Matthew, H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* **1975**, *55*, 871–876.
6. White, S.J.; Rumack, B.H. The Acetaminophen Toxicity Equations: “Solutions” for Acetaminophen Toxicity Based on the Rumack-Matthew Nomogram. *Ann. Emerg. Med.* **2005**, *45*, 563–564. [CrossRef]
7. Castanares-Zapatero, D.; Dinant, V.; Ruggiano, I.; Willem, H.; Laterre, P.-F.; Hantson, P. Pattern of Paracetamol Poisoning: Influence on Outcome and Complications. *Toxics* **2018**, *6*, 58. [CrossRef] [PubMed]
8. Wong, A.; Sivillotti, M.; Graudins, A. Accuracy of the paracetamol-aminotransferase multiplication product to predict hepatotoxicity in modified-release paracetamol overdose. *Clin. Toxicol.* **2017**, *55*, 346–351. [CrossRef]
9. Chomchai, S.; Chomchai, C.; Anusornsuwan, T. Acetaminophen psi parameter: A useful tool to quantify hepatotoxicity risk in acute acetaminophen overdose. *Clin. Toxicol.* **2011**, *49*, 664–667. [CrossRef]
10. Wong, A.; Graudins, A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clin. Toxicol.* **2017**, *55*, 879–892. [CrossRef]
11. Waring, W.S.; Stephen, A.; Robinson, O.; Dow, M.; Pettie, J. Serum urea concentration and the risk of hepatotoxicity after paracetamol overdose. *QJM Int. J. Med.* **2008**, *101*, 359–363. [CrossRef]
12. Weissenborn, K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* **2019**, *79*, 5–9. [CrossRef]
13. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guidelines Panel; Wendon, J.; Cordoba, J.; Dhawan, A.; Larsen, F.S.; Manns, M.; Nevens, F.; Samuel, D.; Simpson, K.J.; et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J. Hepatol.* **2017**, *66*, 1047–1081. [CrossRef]
14. O’Grady, J.G.; Alexander, G.J.; Hayllar, K.M.; Williams, R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* **1989**, *97*, 439–445. [CrossRef]
15. Chomchai, S.; Chomchai, C. Predicting acute acetaminophen hepatotoxicity with acetaminophen-aminotransferase multiplication product and the Psi parameter. *Clin. Toxicol.* **2014**, *52*, 506–511. [CrossRef]
16. Pettie, J.M.; Caparrotta, T.M.; Hunter, R.W.; Morrison, E.E.; Wood, D.M.; Dargan, P.I.; Thanacoody, R.H.; Thomas, S.H.; Elamin, M.E.; Francis, B.; et al. Safety and Efficacy of the SNAP 12-hour Acetylcysteine Regimen for the Treatment of Paracetamol Overdose. *EclinicalMedicine* **2019**, *11*, 11–17. [CrossRef]
17. Hawton, K.; Ware, C.; Mistry, H.; Hewitt, J.; Kingsbury, S.; Roberts, D.; Weitzel, H. Paracetamol Self-Poisoning Characteristics, Prevention and Harm Reduction. *Br. J. Psychiatry* **1996**, *168*, 43–48. [CrossRef]
18. Myers, R.P.; Li, B.; Fong, A.; Shaheen, A.A.M.; Quan, H. Hospitalizations for acetaminophen overdose: A Canadian population-based study from 1995 to 2004. *BMC Public Health* **2007**, *7*, 143. [CrossRef]
19. Chiew, A.L.; Glud, C.; Brok, J.; Buckley, N.A. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, *2018*, CD003328. [CrossRef]

20. Chomchai, S.; Chomchai, C. Being overweight or obese as a risk factor for acute liver injury secondary to acute acetaminophen overdose. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2018**, *27*, 19–24. [[CrossRef](#)]
21. Acheampong, P.; Thomas, S.H.L. Determinants of hepatotoxicity after repeated supratherapeutic paracetamol ingestion: Systematic review of reported cases. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2016**, *82*, 923–931. [[CrossRef](#)]
22. Sivilotti, M.L.; Green, T.J.; Langmann, C.; Yarema, M.; Juurlink, D.; Johnson, D. Multiplying the serum aminotransferase by the acetaminophen concentration to predict toxicity following overdose. *Clin. Toxicol.* **2010**, *48*, 793–799. [[CrossRef](#)]
23. Green, T.J.; Sivilotti, M.L.; Langmann, C.; Yarema, M.; Juurlink, D.; Burns, M.J.; Johnson, D.W. When do the aminotransferases rise after acute acetaminophen overdose? *Clin. Toxicol.* **2010**, *48*, 787–792. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Craig, D.G.N.; Ford, A.; Hayes, P.C.; Simpson, K.J. Systematic review: Prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2010**, *31*, 1064–1076. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Brok, J.; Buckley, N.; Gluud, C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2006**, *2*, CD003328. [[CrossRef](#)]
26. Green, J.L.; Heard, K.J.; Reynolds, K.M.; Albert, D. Oral and Intravenous Acetylcysteine for Treatment of Acetaminophen Toxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *West. J. Emerg. Med.* **2013**, *14*, 218–226. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Schmidt, L.E. Age and paracetamol self-poisoning. *Gut* **2005**, *54*, 686–690. [[CrossRef](#)]
28. Rumack, B.H. Acetaminophen Hepatotoxicity: The First 35 Years. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **2002**, *40*, 3–20. [[CrossRef](#)]
29. Yoon, E.; Babar, A.; Choudhary, M.; Kutner, M.; Prysopoulos, N. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: A Comprehensive Update. *J. Clin. Transl. Hepatol.* **2016**, *4*, 131–142. [[CrossRef](#)]

Publikacja 2 - materiały dodatkowe

Supplementary Table 51. Other drugs coingested during paracetamol poisoning.



Name of drug or drug class	Number of cases	Name of drug or drug class	Number of cases
Ibuprofen	24	Benzodiazepines and Z-drugs*	15
Aspirin	6	Tramadol	11
Other NSAIDs	8	Antihistaminics	9
Dextromethorphan	12	Antidepressants	8
Pseudoephedrine	8	Codeine	7
Herbal drugs	5	Antipsychotics	5
Caffeine	3	Antiepileptics	3
Others	19		

*Zolpidem or Zopiclone

Publikacja 3 - pełny tekst

Article

Diagnostic Value of Oral Provocation Tests in Drug Hypersensitivity Reactions Induced by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Paracetamol

Iwona Popiolek ¹, Magdalena Blasiak ², Aleksandra Kozak ², Ewelina Pietak ², Malgorzata Bulanda ³ 
and Grzegorz Porebski ^{3,*} 

¹ Department of Toxicology and Environmental Diseases, Jagiellonian University Medical College, Jakubowskiego 2, 30-688 Krakow, Poland

² Department of Clinical and Environmental Allergology, Jagiellonian University Medical College, sw. Anny 12, 31-008 Krakow, Poland

³ Department of Clinical and Environmental Allergology, Jagiellonian University Medical College, Botaniczna 3, 31-503 Krakow, Poland

* Correspondence: g.porebski@uj.edu.pl; Tel.: +48-12-424-86-38

Abstract: Oral drug provocation tests (DPT) are the basic diagnostic tool for the detection of hypersensitivity to non-opioid analgesics and for selecting a safe alternative for a patient. They are of great practical importance due to their common use, but the data on the follow-up of patients after negative DPT are still very scarce. We examined the further fate of 164 such adult patients after negative NSAID or paracetamol tests and analyzed which excipients in the studied drugs they could be exposed to after the diagnostic workup. A structured medical interview was performed 32.9 months (mean) after the provocation tests. Of the 164 patients, 131 (79.9%) retook the tested drug and 12 developed another hypersensitivity reaction, giving the estimated negative predictive value of 90.8%. These reactions were induced by acetylsalicylic acid, paracetamol, meloxicam, and diclofenac, and were clinically similar to the initial ones (most commonly urticaria and angioedema). There are 93 generics of these drugs on the local market, containing a total of 33 excipients for which hypersensitivity reactions have been reported. All available generics contain such excipients. Thirty-one patients (20.1%) did not take the previously tested drug again, most often because it was not needed or because they were afraid of another reaction. DPT with analgesics has a high diagnostic performance. A minority of patients had relapsed after reexposure. One of the underestimated reasons for this may be drug excipients provoking a reaction, so it is advisable to use exactly the same medical product that has been negatively tested. Many patients avoid reexposure to a given drug, despite negative tests, therefore very reliable patient education in connection with DPT is highly needed.

Keywords: acetaminophen; adverse drug reactions; drug hypersensitivity; drug safety; immediate drug hypersensitivity reactions; negative predictive value; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs; oral provocation test; paracetamol



Citation: Popiolek, I.; Blasiak, M.; Kozak, A.; Pietak, E.; Bulanda, M.; Porebski, G. Diagnostic Value of Oral Provocation Tests in Drug Hypersensitivity Reactions Induced by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Paracetamol. *Diagnostics* **2022**, *12*, 3074. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123074>

Academic Editors: Miguel González-Muñoz and Elena Ramírez

Received: 26 October 2022

Accepted: 2 December 2022

Published: 7 December 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Drug hypersensitivity reactions (DHR) belong to type B adverse drug reactions, which are pharmacologically unpredictable and clinically resemble allergic symptoms [1]. They have a substantial impact on both everyday clinical practice and the health care system on a global scale. DHR can be life-threatening and affects up to 7% of the general population [2] and up to 5% of hospitalized patients [3]. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and paracetamol (PRC) are among the most commonly prescribed drugs and are also easily obtained over-the-counter [4,5]. Simultaneously, they are, besides antibiotics, the leading group of drugs responsible for drug hypersensitivity reactions [6–10].

NSAID differs in chemical structure but have the same pharmacological properties dependent on cyclooxygenase 1 (COX-1) and/or COX-2 inhibition [11]. Most NSAID-induced DHR are related to this mechanism of action, which interferes with arachidonic acid metabolism and leads to leukotriene overproduction and blockage of prostaglandin synthesis, and, consequently, to the development of hypersensitivity symptoms [11,12]. PRC hypersensitivity reactions are often considered in the context of NSAID hypersensitivity because, on the one hand, it is usually taken into account as a possible alternative painkiller in patients with hypersensitivity to NSAID [13] but, on the other hand, the overall cross-reaction rates with PRC in these patients reach 24.8% [14].

Depending on main symptoms, timing, underlying disease, and background mechanisms, NSAID-hypersensitive reactions have been divided into a few types: (i) NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD) with bronchial asthma/rhinosinusitis, (ii) NSAID-exacerbated cutaneous disease (NECD) with chronic urticaria, and (iii) NSAID-induced urticaria-angioedema (NIUA) without underlying chronic diseases. These types of reactions show cross-reactivity between NSAID, whereas the other two types do not: (iv) Single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA) and (v) Single-NSAID-induced delayed reactions (SNIDR) [13]. These last two types are considered to be mediated by IgE and T cells, respectively [15,16].

Because non-opioid painkiller drugs (NSAID and PRC) are widely used for many medical conditions, patients suspected of hypersensitivity reactions to them are in high need of offering a safe alternative drug [6]. Weak COX-1 inhibitors, preferential or selective COX-2 inhibitors, are supposed to be often well tolerated by NSAID-hypersensitive patients [17], but this cannot be taken for granted [14,18]. Due to the shortcomings of *in vitro* methods and limitations in the use of skin tests, drug provocation tests (DPT) are in most cases the method of choice to confirm hypersensitivity to a given drug or to verify tolerance to alternatives [6].

As a matter of fact, DPT is recommended as the gold standard for diagnosing NSAID hypersensitivity [1,13,19,20]. The test consists of the controlled administration of a drug suspected of inducing a hypersensitivity reaction or a drug with analogous properties that may serve as an alternative for treatment. Because severe hypersensitivity symptoms, which were observed during index reaction, may be reproduced during provocation, DPT should be performed under hospital surveillance [10]. Negative DPT allows the ability to rule out drug hypersensitivity or to indicate a safe alternative drug. This piece of information is crucial for further patient management because it allows one to safely prescribe a drug after a negative diagnostic workup. However, it may happen that reexposure to this drug produces hypersensitive symptoms again [21]. Furthermore, some patients may be afraid to use the drug despite negative DPT [22]. However, data on the follow-up of patients after negative DPT are still very scarce [23] and the evaluation of predictive values of provocation tests in NSAID hypersensitivity is still recognized as an unmet need [13].

In the presented study, we analyzed a cohort of patients suspected of NSAID hypersensitivity who underwent DPT with a suspected or an alternative drug. The main objectives of the study were (i) to determine the frequency of false negative DPT, which corresponds to a negative predictive value (NPV) of the test, and (ii) to assess patients' attitude to taking non-opioid painkiller drugs again after allergologic workup. We also analyzed (i) differences in culprit drugs and clinical patterns between initial hypersensitivity reactions and reactions after reexposure, (ii) differences in clinical characteristics and demographic features between patients with true negative and false negative DPT, as well as (iii) excipients present in generic drugs, which may be responsible for hypersensitivity reactions, and this way justify some false negative DPT.

Regarding the main objective of our study, namely to determine the NPV in the study group and the percentage of patients avoiding the selected drug, findings from this study revealed that an NPV in our investigated cohort reached 91%, which is a satisfactory result, but still leaves space for unexpected reactions after reexposure to a drug. A significant number of tested patients (20%) did not dare take a tested drug again. This indicates an

urgent need to educate patients about the benefits of DPT before performing this time-consuming and costly diagnostic workup. Finally, many of the excipients that are present in drugs showing false negative DPT are known to induce allergic reactions. Those excipients are present only in the selected generics containing the same active substance; therefore, in a real-life setting, they may induce hypersensitive reactions independently of NSAID.

2. Materials and Methods

2.1. Study Group

We investigated all consecutive patients who were referred to our department from January 2016 to December 2020 by their primary physicians due to reactions suggesting hypersensitivity induced by NSAID or PRC and who were negatively tested against a drug in question. Routine diagnostic workup involved anamnesis based on the standardized ENDA questionnaire [24], skin tests with common environmental allergens and drugs, and DPT with a drug in question. The evaluation was performed at least 6 weeks after the clinical symptoms of the hypersensitivity reaction resolved.

The specific criteria for patient enrollment were the following: adults; clinical history suggestive of NSAID or PRC hypersensitivity with NERD, NIUA, or SNIUAA phenotypes defined based on anamnesis according to recommendations [13]; and negative diagnostic workup including DPT. We excluded patients with hypersensitivity to NSAID or PRC confirmed during the testing, patients who did not undergo DPT due to contraindications (specified below), patients with a diagnosis of chronic urticaria (corresponding to the NECD phenotype) and with single-NSAID-induced delayed reactions; and the patients with a clinical history not compatible with the drug hypersensitivity reaction (e.g., symptoms and signs persisting despite discontinuation of drug intake).

2.2. Diagnostic Tests

Skin prick tests and intradermal tests with the drugs in question were performed as recommended [25,26] in patients demonstrating the SNIUAA phenotype, which may have an IgE-dependent mechanism [13]. Individual atopic status was screened by skin prick tests against the panel of aeroallergens adapted to exposition in the local area, which consisted of seasonal (birch, alder, hazel, mixed grass pollens, mugwort, *Alternaria alternate*, and *Cladosporium album*) and perennial allergens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farine*, and cat and dog fur) (Allergopharma, Reinbek, Germany). The tests were carried out and interpreted according to published standards [27]. Medications that may suppress the skin test were withdrawn before testing with aeroallergens and drugs for the required time [25–27].

DPT were performed according to protocols recommended by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology/European Network for Drug Allergy [20,28,29]. Briefly, we applied a single-blinded design with a placebo administered on day 1. The next day, a patient was given a tested drug orally that was suspected of causing the initial hypersensitivity reaction or selected as a potentially safe alternative. For aspirin, a four-step approach was performed (71, 117, 312, and, optionally, 500 mg of aspirin given every 60 to 90 min), as previously described [28]. Other drugs were administered in three to four steps in 1.5–2 h intervals from 1/10 of the single dose up to the usual daily dose [13].

The DPT were performed under strict hospital surveillance by the staff with resuscitation support. Patients were closely monitored during the test and up to 6 h after the last dose. The tests were considered negative if there were no objective symptoms and signs of hypersensitivity. Regarding the parameters of lung function, the decrease in forced expiratory volume in 1 s (FEV1) or peak expiratory flow (PEF) $\geq 20\%$ from baseline were considered significant [28]. Any medications that might inhibit a response in DPT were stopped before the tests according to recommendations [20,28,29]. We excluded from DPT patients with known contraindications: history of drug-induced severe cutaneous adverse drug reactions (acute generalized exanthematous pustulosis, Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, and drug reaction with eosinophilia and systemic

symptoms), severe organ-specific hypersensitivity reactions (e.g., nephritis, hepatitis, and pneumonitis), or any severe disease, cardiovascular disease under beta-blockers, and pregnancy [13,20,28,29].

2.3. Follow-Up

Patients were contacted at least 9 months after the completed diagnostic workup by phone or at the regular control visit in our outpatient clinic. In the structured medical interview, we asked the patients about the intake of analgesics after a negative DPT, how they were tolerated, or reasons for avoidance. The questions included the following: (i) has the patient taken the previously suspected analgesic and/or another one since she or he underwent a negative diagnostic workup involving DPT?; (ii) if yes, did any hypersensitive reactions occur?; (iii) if not, what was the reason for avoidance?; and (iv) if a reaction has occurred, what were the symptoms, and what drug was taken?

According to the data obtained, the patients were divided into group A (who took a drug after negative DPT) and group B (who did not take a drug after negative DPT). Two subgroups were distinguished in group A: subgroup A1 (the drugs taken were well tolerated) and subgroup A2 (the drugs taken induced a hypersensitive reaction). In further analysis, we compared groups A and B and subgroups A1 and A2 with regard to the clinical characteristic and the drugs involved. The general framework of the study is shown in Figure 1.

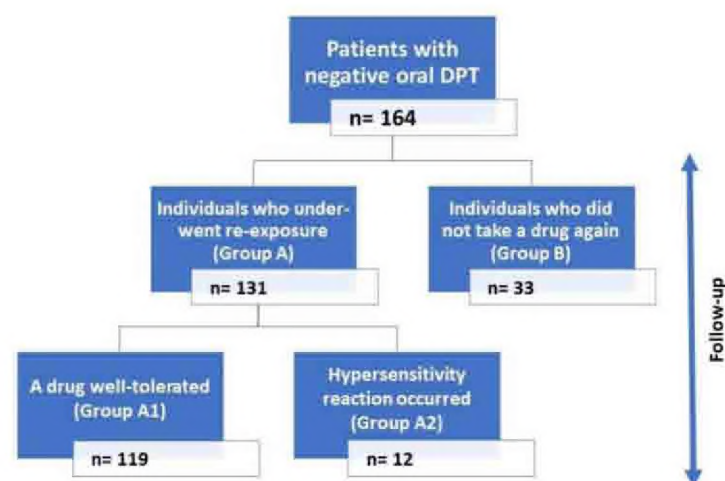


Figure 1. The results of the follow-up interview regarding reexposure to the drugs.

2.4. Identification of Excipients in Generic Drugs of Interest

To answer the question, of whether there is the possibility that excipients, but not the active substances by themselves, are inducing hypersensitivity reactions under reexposure, we performed an approach as follows. After negative oral provocation tests, patients could use any drugs with the tested active substance, therefore, we searched for all generics with the active substances that were identified in patients from group A2 (hypersensitivity after reexposure). For this purpose, we used the lists available on the website of the *Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products*, which presents all the medicinal products available in Poland [30].

In the next step, we analyzed Summaries of Product Characteristics [30] for all the medicinal products found. Because Summaries of Product Characteristics (SmPC) are documents created in a standardized form in accordance with the rules governing medicinal products, in Supplementary Materials of SmPC one can always find a “list of excipients” that a given product contains. We retrieved data from Supplementary Materials of SmPC and identified all excipients which were present in the drugs of interest. Finally, we performed a structured search on the Pubmed electronic database for reports on hypersensitivity/allergic reactions induced by the previously pinpointed excipients. The search

strategy: 'substance' AND ('hypersensitivity' OR 'allergy') AND 'case reports' was applied without limitation on the publication date for every single excipient.

2.5. Statistical Analysis

For all included patients, we recorded information on demographic characteristics, clinical features (including phenotype of initial reactions: NERD, NIUA, or SNIUA), the analgesic drugs involved, and the results of the diagnostic tests. Nominal data were provided as numbers with absolute or relative frequencies. Continuous variables were expressed as means with standard deviation. The NPV of oral DPT was calculated as the ratio of patients who tolerate reexposure (truly negative results) to all patients who had negative test results. To compare the groups, we used the Mann–Whitney U test, and the chi-square test or Fisher's exact test, where appropriate. A *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using Statistica (data analysis software system), version 13, TIBCO Software Inc., 2017, Tulsa, OK, USA.

3. Results

3.1. General Characteristic of the Study Group

In the study, we analyzed patients who underwent oral DPT with analgesics (NSAID or PRC) with negative results. The study group consisted of 164 subjects with a mean age of 52.9 ± 16.1 years (range: 18–84 years), 133 women (81%), and 31 men (19%). We found that 89 of them represented the NIUA phenotype, 69 individuals the SNIUAA phenotype, and the other 6 the NERD phenotype. The mean time between the challenge test and the interview on reexposure was 32.9 ± 18.0 months. Skin prick tests with seasonal and perennial aeroallergens were positive in 23% and 27.8% of the tested individuals, respectively. All skin prick tests and intradermal tests with drugs were negative. Drugs suspected of causing an initial hypersensitivity reaction included: NSAID without specifying a distinct drug in medical history or more than one drug that induced reactions in the past ($n = 89$); acetylsalicylic acid, ASA ($n = 25$); ibuprofen, IBU ($n = 9$); diclofenac, DIC ($n = 9$); ketoprofen, KET ($n = 8$); metamizole, MET ($n = 6$); PRC ($n = 6$); naproxen, NAP ($n = 5$); nimesulide, NIM ($n = 5$); dexketoprofen, DKET ($n = 1$); and propyphenazone, PPP ($n = 1$). The results of the follow-up interview regarding reexposure to the drugs are shown in Figure 1.

3.2. Patients with False Negative Drug Provocation Tests (Group A2)

Among of the 164 followed patients, 131 had taken analgesic (NSAID or PRC) after a negative provocation test, and 12 of those 131 patients reported the next hypersensitivity reaction. Therefore, the NPV reached the 90.8% value. Among the drugs tested previously, the most hypersensitivity reactions after reexposure were observed after taking ASA, and the remaining cases were PRC, meloxicam (MEL), and DIC. Details of the drugs used and clinical signs related to initial and subsequent hypersensitivity reactions are presented in Table 1. The most common phenotype of an initial drug-induced reaction observed in group A2 was single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis, and the other was NIUA ($n = 3$) and NERD ($n = 2$). The symptoms that developed after exposure corresponded in most cases with the initial phenotype of the reaction in a given patient (Table 1).

Patients who tolerated reexposure did not differ from those who responded to reexposure to drugs with symptoms of hypersensitivity in terms of age, the time span from the initial reaction to the interview, observed reaction phenotype, or atopy characteristics as expressed by positive skin tests with common aeroallergens (Table 2). The only demographic distinguishing characteristic was a statistically significantly higher number of women in group A2. Additionally, the comparative analysis of suspected drugs and drugs tested during DPT did not show any significant differences between group A1 and group A2.

Table 1. Initial and subsequent drug-induced reactions in group A2.

Patient's Code	Suspected Drug	Phenotype of Initial Reaction	Tested Drug	Reaction Developed after Reexposure
18	NSAID	NIUA		angioedema (face, larynx)
124	NSAID	NIUA		urticaria
96	ASA	SNIUAA		urticaria
106	ASA	SNIUAA		urticaria and erythema
78	IBU	SNIUAA	ASA	angioedema (lips and eyelids)
9	PRC	SNIUAA		urticaria
47	NAP	SNIUAA		urticaria
68	KET	SNIUAA		urticaria
104	KET	NERD		dyspnoea
128	PRC	NERD	PRC	erythema
22	NSAID	NIUA	MEL	rush
70	DIC	SNIUAA	DIC	rush

ASA, acetylsalicylic acid; DIC, diclofenac; IBU, ibuprofen; KET, ketoprofen; MEL, meloxicam; MET, metamizole; NAP, naproxen; NERD, NSAID-exacerbated respiratory disease; NIUA, NSAID-induced urticaria-angioedema without underlying chronic diseases; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PRC, paracetamol; and SNIUAA, Single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis.

Table 2. Comparison of group A1 with group A2 in terms of clinical and demographic characteristics.

	Group A2 (Positive Reexposure)	Group A1 (Negative Reexposure)	p-Value
age (y)	55.8 ± 11.1	52.2 ± 1.6	ns
time span to interview (m)	36.5 ± 19.7	32.8 ± 18.0	ns
sex: F/M (n)	5/7	98/21	0.001
NIUA (%)	25%	58%	ns
SNIUAA (%)	58%	40%	ns
NERD (%)	17%	2%	ns
any positive SPT for seasonal allergens (%)	14%	25%	ns
any positive SPT for perennial allergens (%)	43%	27%	ns

y, years; m, months; SPT, skin prick test, n, number of patients; age and time span are presented as mean ± SD.

3.3. Patients Who Avoided Reexposure (Group B)

Thirty-three out of 164 patients (20%) did not use any NSAID or PRC despite the negative outcome of DPT. The absence of re-intake of the studied drugs lasted for 10.5 to 58.5 months (mean 30.9) at the moment of the interview. Reasons for avoiding the use of these drugs were in most cases that there was no need for such treatment ($n = 17$). In the next 15 cases, patients reported fear of the next drug hypersensitivity reaction as a reason for avoidance. One patient used opioids instead of non-opioid analgesics. Comparison of group A (reexposed to the drug) and group B (no reexposure) did not reveal any differences with respect to demographic or clinical characteristics, as well as the phenotype of hypersensitivity reaction, as shown in Table 3.

Table 3. Comparison of group A with group B in terms of clinical and demographic characteristics.

	Group A (n = 131) The Reexposure Took Place	Group B (n = 33) No Reexposure Took Place	p-Value
age (y)	52.5 ± 16.2	54.2 ± 15.8	ns
time span to interview (m)	33.1 ± 18.1	30.9 ± 17.9	ns
sex: F/M (n)	103/28	27/6	ns
NIUA (%)	54%	52%	ns
SNIUAA (%)	42%	45%	ns
NERD (%)	4%	3%	ns
any positive SPT for seasonal allergens (%)	24%	9%	ns
any positive SPT for perennial allergens (%)	29%	25%	ns

y, years; m, months; SPT, skin prick test, n, number of patients; age and time span are presented as mean ± SD.

3.4. Excipients in Medicinal Products of Interest and Their Potential for Inducing Hypersensitivity Reactions

We took into consideration drugs that the patients reported as having induced hypersensitivity symptoms during reexposure, namely: acetylsalicylic acid, paracetamol, meloxicam, and diclofenac (Table 1). For these drugs, all generic medicinal products in tablet form were searched in the database of the Polish Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products. The following search results were received: 36 generics containing ASA (Table S1), 25 containing PRC (Table S2), 18 containing MEL (Table S3), and 14 with DIC (Table S4). The products found were in the form of plain tablets, enteric-coated tablets, effervescent tablets, coated tablets, prolonged-release tablets, and tablets orally disintegrating. Next, the names of all excipients were extracted from Summaries of Product Characteristics of each of these 93 generics (Tables S1 and S2).

Those excipient names were used in search of PubMed according to the strategy described in ‘the method section’ to disclose any publication concerning the potential for inducing hypersensitivity reactions by these substances. In this way, we were able to identify 33 excipients, for which different hypersensitivity reactions have already been described. In Table 4, we present the list of these substances together with a description of sample reports on hypersensitivity reactions to a given substance and the corresponding references. There were no medicinal products among ASA, PRC, MEL, or DIC generics without at least one of the 33 hypersensitivity-related excipients mentioned above (Tables S1–S4). Following the above search strategy, we also found some publications on the other 6 excipients (cellulose, polyvinyl alcohol, talc, simethicone, sodium citrate, and sodium bicarbonate). However, a closer analysis of the identified papers showed that these excipients were not associated with hypersensitivity reactions or that the reports were related to derivatives but not the excipients themselves.

Table 4. Excipients for which the search revealed data on hypersensitivity reactions or immune responses related to them, together with the number of recorded publications.

Substance	Number of Records	Hypersensitivity Reaction or Immune-Mediate Response to a Given Substance	References
Acesulfame potassium	2	hives and discomfort in the throat, swelling of the lips and face, sinus congestion, and difficulty breathing	[31]
Alpha-tocopherol	5	contact dermatitis	[32]
Aspartame	5	urticaria	[33]
Carmine	30	anaphylaxis, dye-induced immediate allergy	[34,35]
Calcium phosphate	4	positive patch test, contact dermatitis	[36]
Cetyl alcohol	5	contact dermatitis	[37]
Citric acid	7	anaphylaxis	[38]
Cochineal red	2	anaphylaxis	[39]
Colloidal silica	1	skin hypersensitivity	[40]
Corn starch	1	cell-mediated immunity	[41]
Croscarmellose sodium	1	erythematous skin rash with diffuse itching	[42]
Dimethicone	1	contact dermatitis	[43]
Glycine	18	anaphylaxis	[44]
Gelatine	6	anaphylaxis	[45]
Hydrogenated castor oil	1	contact dermatitis	[46]
Hydroxypropyl cellulose	1	cross-reactivity to propylene glycol, contact dermatitis	[47]
Hypromellose	3	contact dermatitis, anaphylaxis	[48,49]
Macrogol	14	anaphylaxis	[50]
Maltodextrin	1	sterile peritonitis, delayed reaction	[51]
Mannitol	19	anaphylaxis	[52–55]
Polysorbate 80	19	anaphylaxis, urticaria	[56,57]
Polyvinylpyrrolidone	6	anaphylaxis	[58,59]
Povidone	41	anaphylaxis	[60–62]
Potato starch	1	anaphylaxis	[63]
Propylene glycol	20	immediate drug hypersensitivity reactions	[64]

Table 4. Cont.

Substance	Number of Records	Hypersensitivity Reaction or Immune-Mediate Response to a Given Substance	References
Quinoline yellow	3	fixed food and drug-induced eruption	[65]
Sodium benzoate	2	pruritus, fixed drug eruption	[66,67]
Sorbic acid	2	generalized contact urticaria	[68]
Sorbitol	7	allergic contact dermatitis	[69]
Starch	28	anaphylaxis	[70]
Stearic acid	5	cosmetic allergy from stearic acid and glyceryl stearate	[71]
Sunset yellow	3	oro-facial granulomatosis, eczema	[72,73]
Titanium dioxide	7	allergic contact dermatitis	[74]

4. Discussion

Diagnostic management of drug hypersensitivity includes medical history, physical examination, and provocation tests, which are of fundamental importance [4,13]. Skin tests and in vitro tests, although used in the diagnosis of various drug-induced reactions [75,76], are of limited use in the case of NSAIDs. Therefore, in this case, a precise assessment of the diagnostic value of provocation tests is extremely necessary for both doctors and patients. However, little is still known about the NPV of these tests, i.e., the test's ability to deliver true negative results. To do this, it is necessary to evaluate the effects of the subjects' reexposure to the drugs in question. So far, only single studies on beta-lactams [77,78], NSAIDs in the pediatric population [22,79] or adults [23,80], or various drugs [21,81] have been dedicated to the topic of NPV in provocation tests with drugs.

In our work, we analyzed the negative results of oral provocation tests with various NSAIDs and PRC, checking how many patients were exposed to the drugs tested and what their tolerance was. On this basis, we determined the NPV in the study group, which was 91%. This level was comparable to the results of other authors who examined patients after reactions to this group of drugs: 96–97% [22,23,79,80]. This provides new input for comparison of different populations that may use different generic drugs depending on a given region or country, updates our knowledge, checks for new trends in the clinical phenomena in this field, and also allows us to assess the quality of the diagnostics performed.

The most common clinical symptoms of the initial reactions in the study group (urticaria, angioedema, and rash) were similar to those observed by other authors [23], but our study managed to classify them according to the current phenotypes of NSAID hypersensitivity. Due to the potentially ambiguous result of the provocation and the assessment of subsequent reexposure, similar to Defrance et al. [23], we excluded patients with the NfCD phenotype from the study group. An important factor in assessing the value of the test in the analyzed context is the time that elapsed from the challenge to the interview, during which time patients could undertake reexposure. In our study, it was 32.9 months (mean), compared to 33 months (median) in the study by Defrance et al. [23] and 5.1 years in the study by Jakić et al. [80]. The time span of 2–3 years seems to be favorable, while a longer delay may cause details of possible reactions to escape from the memory of the respondents during the survey. As expected, ASA was the drug most reported during initial reactions both in our study and in the other two studies discussed in the adult population [23,80].

In a group of 164 of our patients, in 12 (7%) reexposure to ASA, DIC, MEL, or PRC after negative DPT resulted in symptom recurrence. Similar percentages of reactions to drugs previously negatively tested were found in other studies, e.g., for NSAID from 2% to 5% [22,23,79], and for beta-lactams in the range of 0.5–11.4% [21,77]. The literature mentions many potential causes of the phenomenon of false negative provocation tests [1,2], ranging from (i) the importance of cofactors of drug hypersensitivity reactions (such as viral infections, exercise, and co-medication), which do not occur during scheduled provocation tests, (ii) induction of transient desensitization during DPT with gradually increasing doses of the study drug, until (iii) an independent cause of symptoms, e.g., viral infection, occurring coincidentally with the use of the suspect drug [77,80]. With regard to the IgE-

large number of different generic drugs with the same active substance available on the market. We address this in the next part of this discussion.

The presence of additives and excipients in many non-opioid analgesics is relatively rarely analyzed as a possible cause of a reaction after taking a given drug during reexposure. Usually, after a negative DPT, the patient receives information that he can use the active substance, but, in his daily life, he can buy and take many generic drugs containing different excipients (Tables S1–S4). Many of them have allergenic potential and can cause hypersensitivity reactions, as shown in Table 4 [31–74]. An excellent illustration of this is the case series by Cox et al. [81]. It describes six patients allergic to polyethylene glycol, four of whom were originally suspected of being hypersensitive to NSAIDs, which was later ruled out by provocation tests. Excipients can be responsible for the induction of hypersensitivity with a wide variety of clinical manifestations, ranging from mild cutaneous manifestations to severe systemic reactions. The same substance can cause immediate and delayed hypersensitivity, e.g., hypromellose, for which cases of anaphylaxis [49] and contact allergy [48] are described. Hypersensitivity to excipients may also manifest as unusual reactions, e.g., oro-facial granulomatosis as a manifestation of hypersensitivity to sunset yellow [72].

In our group A2, symptoms reported after reexposure to ASA despite negative challenge were urticaria (5 persons), urticaria and erythema (1 person), angioedema (2 persons), dyspnea (1 person). In fact, many excipients in ASA generics (Table S1) can trigger such reactions: carmine [34], citric acid [38], cochineal red [39], glycine [44], hypromellose [48], macrogol [50], mannitol [52–55], polysorbate 80 [56,57], potato starch [63], and povidone [60–62]. Another patient developed urticaria after reexposure to MEL. Excipients in MEL generics (Table S3) can be responsible for an immediate immune reaction: potassium acesulfame [31], aspartame [33], citric acid [38], mannitol [52–54], and povidone [60–62]. The next case of urticaria has been reported after reexposure to DIC. The following excipients found in generics of DIC have been reported to cause immediate reactions, among others, cochineal red [39], Hypromellose [22], mannitol [52–55], polysorbate 80 [56,57], and povidone [60–62] (Table S4). Finally, one of our patients, after reexposure to PRC, reported erythema several hours after exposure. Some examples of excipients in acetaminophen generics that can cause symptoms of hypersensitivity include alpha-tocopherol [32], colloidal silica [40], hypromellose [48], sorbitol [69], sodium benzoate [67], stearic acid [71], and titanium dioxide [74] (Table S2).

Individual generics may differ greatly in terms of the excipients they contain (e.g., Paracetamol Filofarm—Polyvinylpyrrolidone, Starch, Stearic acid vs. Paracetamol Aristo—Citric acid, Maltodextrin, Povidone, Sodium benzoate, Sorbitol; MeloxiMed vs. Mel—Colloidal silica Acesulfame potassium, Aspartame, Corn starch, Mannitol, Povidone; Abrea—Carmine, Colloidal silica, Macrogol, Polysorbate 80, Potato starch, Titanium dioxide vs. Aspirin—Corn starch; Voltaren SR 100—Cetyl alcohol, Colloidal silica, Hypromellose, Polysorbate 80, Povidone, Titanium dioxide vs. Olfen 75 SR—Hypromellose, and Titanium dioxide). Therefore, if an excipient is responsible for a hypersensitivity reaction, the same patient may tolerate one generic well and react with hypersensitivity symptoms to another.

Comparison of the structures of individual drugs and excipients can provide further insight into this problem. Figures 2 and 3 show the chemical formulas of the exemplary drugs that caused reexposure reactions and in parallel excipients that are present in some generics containing the given drug. Other examples are presented in Figure S1. It turns out that both groups of substances show structural similarities with each other, which may be related to the observed phenomena (e.g., potential cross-reactions). Of course, the more far-reaching conclusions are unjustified, but it seems that the variety of exogenous compounds to which we are exposed in industrialized societies is greatly underestimated. The division of many low-molecular compounds into drugs, cosmetics, preservatives, or dyes is formal, but does not necessarily reflect their impact on human health.

dependent reaction, the mechanism of re-sensitization comes into play as well, which is revealed during subsequent re-exposure to a given drug. However, for NSAID-induced reactions, this is less important. In general, these considerations are a hypothesis and evidence-based data is scarce.

The predominant symptoms of post-exposure skin hypersensitivity observed in group A2 corresponded to the initial phenotype of the reaction (Table 2). Only one patient with NERD (patient # 104) reported dyspnea, which also corresponds to his primary phenotype. The other patient with NERD (# 128) reported erythema several hours after re-exposure, which is a nonspecific symptom. In the absence of medical verification, it could be an expression of an aggravation of the symptoms of the reaction by the patient. Importantly, none of the reactions after re-exposure were life-threatening. Similar observations were made in this respect by other authors and they also emphasize this [23,82]. Some authors suggest that atopy predisposes the development of the NECD and NIUA phenotypes of hypersensitivity to NSAID [4], while others believe that the relationship between atopy and hypersensitivity to NSAID requires more data [6]. In our work, the characteristics of atopy, understood as the presence of positive skin prick tests with common aeroallergens, did not have any value differentiating between the studied subgroups (Tables 2 and 3). However, the predominance of women in the entire study group was observed with a significantly higher percentage of women in the A1 group compared to A2. The importance of estrogens in allergic symptoms is not obvious, but their influence on mast cell activation is suggested, women also reported more allergic reactions, for example to food, and more adverse reactions to iodinated radiocontrast media [83]. Thus, in the group of DPT-negative patients with a history of hypersensitivity skin reactions, they may have a gender-related predilection for such reactions, regardless of NSAID hypersensitivity.

One of the important goals of our study was to evaluate the patient's approach to the use of non-opioid analgesics after the diagnostic workup and after the selection of a safe drug. It turned out that 20% of the respondents did not use such a drug in a period of more than 2 years, despite the negative DPT. In other studies, these percentages differed significantly from each other. In the study by Defrance et al., it was 7%, while in the group evaluated by Bommarito, up to 47.4% of patients did not take the tested NSAID again [22]. Demoly et al. observed even higher percentages in patients tested with beta-lactams, of which more than 2/3 decided not to re-expose themselves to the drug [77].

It is difficult to find the reasons for this phenomenon in the specific demographic or clinical characteristics of the patients, as we did not observe any differences in this regard between the patients in groups A and B (Table 3). Our patients, similar to the group studied by Misirlioglu et al. [82], indicated that the lack of need for analgesics in the analyzed period was the most common reason. Given that it is a treatment commonly used in everyday life, it is expected that sooner or later there will be a need for analgesic/anti-inflammatory treatment in this group.

Another common reason for avoiding the drug tested was the fear of the next hypersensitivity reaction, which is consistent with the observations of other authors. In the group studied by Jakić et al., such a reason for avoiding re-exposure was reported by up to 70.8% of patients who did not take the drug tested [80], and in the group of Misirlioglu et al. 45.2% [82]. Taking into account the already mentioned fact that even if the symptoms of hypersensitivity appear on re-exposure, they are mild, such concerns of patients seem to be unjustified.

Certainly, help in improving this situation would be the increased education of patients already at the stage of qualifying for the diagnostic workup of drug hypersensitivity and the summary of recommendations and information on drugs selected for safe use in hospital discharge cards. This need is also indicated by other authors who deal with this problem [21,80]. This would probably avoid many costly and time-consuming procedures, which would not bring tangible benefits to patients anyway if the results of these procedures are not used. An additional complication for nonhealthcare professional patients is the

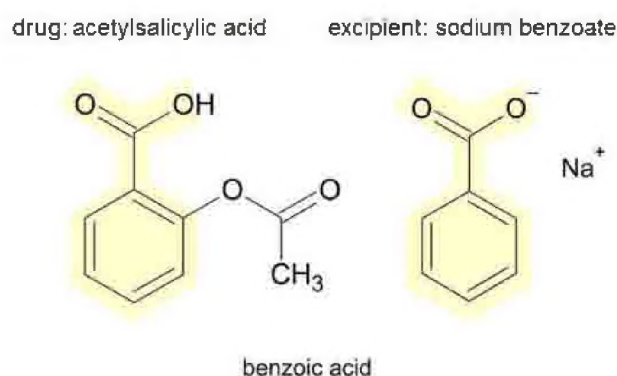


Figure 2. Comparison of the chemical formulas of ASA and its excipient sodium benzoate, which share the same benzoic acid structure (in yellow). Sketches were created with ChemSketch software, 1 February 2018. (Advanced Chemistry Development Inc., Ontario, Canada).

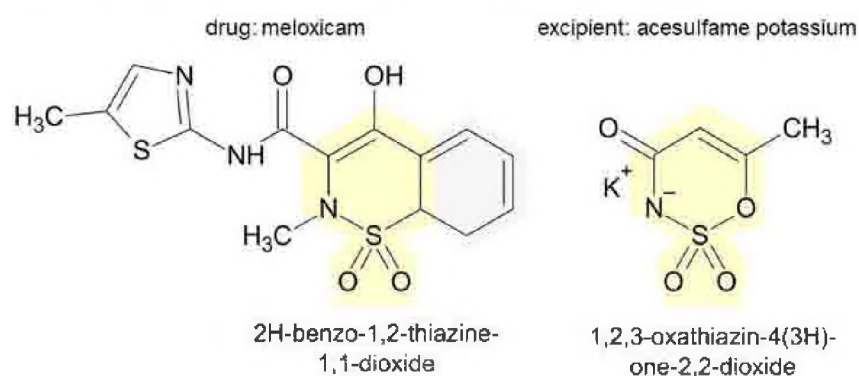


Figure 3. Comparison of the chemical formulas of MEL and its excipient acesulfame potassium, which share similar structures (in yellow). Sketches were created with ACD/ChemSketch software, 1 February 2018.

5. Conclusions

Our results show that oral provocation tests with analgesics have a high diagnostic performance. A minority of patients relapsed after reexposure to a given drug but these were never severe. Among the many potentially weakly understood causes of this phenomenon, one that is underestimated may be the various excipients found in generic medicines containing the same active substance. Therefore, it is reasonable to recommend that patients use exactly the same drug in their daily lives—the medical product that was used in their negative DPT. Many patients avoid reexposure to a given drug, despite negative tests, therefore another very important conclusion concerns the proper education of patients. The purpose and benefits of the proposed and performed diagnostics, supported by precise recommendations included in the discharge card and certificates for physicians of other specialties, should be thoroughly explained to them.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/diagnostics12123074/s1>, Table S1: Medicinal products registered in Poland and containing acetylsalicylic acid as an active pharmaceutical ingredient together with the corresponding excipients, divided into those for which the search revealed or did not reveal data on related to them hypersensitivity reaction or immune response; Table S2: Medicinal products registered in Poland and containing acetaminophen as an active pharmaceutical ingredient together with the corresponding excipients, divided into those for which the search revealed or did not reveal data on related to them hypersensitivity reaction or immune response; Table S3: Medicinal products registered in Poland and containing meloxicam as an active pharmaceutical ingredient together with the corresponding excipients, divided into those for which the search revealed or did not reveal data on related to them hypersensitivity reaction or immune response; Table S4: Medicinal products

registered in Poland and containing diclofenac as an active pharmaceutical ingredient together with the corresponding excipients, divided into those for which the search revealed or did not reveal data on related to them hypersensitivity reaction or immune response; and Figure S1: Comparison of the similarity of the structures of the exemplary analgesics and excipients. Chemical formulas were created with the ACD/ChemSketch software, 1 February 2018.

Author Contributions: Conceptualization, I.P. and G.P.; Methodology, I.P. and G.P.; Formal Analysis, I.P. and G.P.; Investigation, I.P. and G.P.; Data Curation, I.P., G.P., M.B. (Magdalena Blasiak), A.K., E.P., and M.B. (Malgorzata Bulanda); Writing—Original Draft Preparation, I.P., G.P., and M.B. (Malgorzata Bulanda); Writing—Review and Editing, I.P. and G.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the Jagiellonian University Medical College, grant N41/DBS/000324 to GP.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the Jagiellonian University (1072.6120.77.2019).

Informed Consent Statement: Written informed consent has been obtained from the patient before testing.

Data Availability Statement: Datasets analyzed in this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Demoly, P.; Adkinson, N.F.; Brockow, K.; Castells, M.; Chiriac, A.M.; Greenberger, P.A.; Khan, D.A.; Lang, D.M.; Park, H.-S.; Pichler, W.; et al. International Consensus on Drug Allergy. *Allergy* **2014**, *69*, 420–437. [CrossRef]
- Demoly, P.; Pichler, W.; Pirmohamed, M.; Romano, A. Important Questions in Allergy: 1-Drug Allergy/Hypersensitivity. *Allergy* **2008**, *63*, 616–619. [CrossRef] [PubMed]
- Demoly, P.; Bousquet, J. Epidemiology of Drug Allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **2001**, *1*, 305–310. [CrossRef]
- Yeung, W.Y.W.; Park, H.S. Update on the Management of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity. *Yonsei Med. J.* **2020**, *61*, 4–14. [CrossRef]
- McGettigan, P.; Henry, D. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *PLoS Med.* **2013**, *10*, e1001388. [CrossRef]
- Blanca-Lopez, N.; Soriano, V.; Garcia-Martin, E.; Canto, G.; Blanca, M. NSAID-Induced Reactions: Classification, Prevalence, Impact, and Management Strategies. *J. Asthma Allergy* **2019**, *12*, 217–233. [CrossRef]
- Doña, I.; Blanca-López, N.; Torres, M.J.; García-Campos, J.; García-Núñez, I.; Gómez, F.; Salas, M.; Rondón, C.; Canto, M.G.; Blanca, M. Drug Hypersensitivity Reactions: Response Patterns, Drug Involved, and Temporal Variations in a Large Series of Patients. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2012**, *22*, 363–371.
- Blanca-Lopez, N.; Perez-Alzate, D.; Canto, G.; Blanca, M. Practical Approach to the Treatment of NSAID Hypersensitivity. *Expert Rev. Clin. Immunol.* **2017**, *13*, 1017–1027. [CrossRef]
- Doña, I.; Blanca-López, N.; Cornejo-García, J.A.; Torres, M.J.; Laguna, J.J.; Fernández, J.; Rosado, A.; Rondón, C.; Campo, P.; Agúndez, J.A.; et al. Characteristics of Subjects Experiencing Hypersensitivity to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Patterns of Response. *Clin. Exp. Allergy* **2011**, *41*, 86–95. [CrossRef]
- Messaad, D.; Sahla, H.; Benahmed, S.; Godard, P.; Bousquet, J.; Demoly, P. Drug Provocation Tests in Patients with a History Suggesting an Immediate Drug Hypersensitivity Reaction. *Ann. Intern. Med.* **2004**, *140*, 1001–1006. [CrossRef]
- Szczeklik, A.; Nizankowska-Mogilnicka, E.; Sanak, M. Chapter 69: Hypersensitivity to Aspirin and Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs. In *Middleton's Allergy Principles and Practise*; Mosby Elsevier: St. Louis, MO, USA, 2009; Volume 2, pp. 1227–1243.
- Neighbour, H. Mechanisms of Aspirin-Intolerant Asthma: Identifying Inflammatory Pathways in the Pathogenesis of Asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **2014**, *163*, 1–2. [CrossRef] [PubMed]
- Kowalski, M.L.; Asero, R.; Bavbek, S.; Blanca, M.; Blanca-Lopez, N.; Bochenek, G.; Brockow, K.; Campo, P.; Celik, G.; Cernadas, J.; et al. Classification and Practical Approach to the Diagnosis and Management of Hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Allergy* **2013**, *68*, 1219–1232. [CrossRef] [PubMed]
- Kim, Y.-J.; Lim, K.-H.; Kim, M.-Y.; Jo, E.-J.; Lee, S.-Y.; Lee, S.-E.; Yang, M.-S.; Song, W.-J.; Kang, H.-R.; Park, H.-W.; et al. Cross-Reactivity to Acetaminophen and Celecoxib According to the Type of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity. *Allergy Asthma Immunol. Res.* **2014**, *6*, 156–162. [CrossRef] [PubMed]
- Himly, M.; Jahn-Schmid, B.; Pittertschatscher, K.; Bohle, B.; Grubmayr, K.; Ferreira, F.; Ebner, H.; Ebner, C. IgE-Mediated Immediate-Type Hypersensitivity to the Pyrazolone Drug Propyphenazone. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2003**, *111*, 882–888. [CrossRef] [PubMed]

16. Rozieres, A.; Vocanson, M.; Saïd, B.B.; Nosbaum, A.; Nicolas, J.-F. Role of T Cells in Nonimmediate Allergic Drug Reactions. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **2009**, *9*, 305–310. [CrossRef] [PubMed]
17. Kowalski, M.L.; Makowska, J. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Patients with Aspirin Hypersensitivity: Safety of Cyclo-Oxygenase-2 Inhibitors. *Treat. Respir. Med.* **2006**, *5*, 399–406. [CrossRef]
18. Doña, I.; Blanca-López, N.; Jagemann, L.R.; Torres, M.J.; Rondón, C.; Campo, P.; Gómez, A.I.; Fernández, J.; Laguna, J.J.; Rosado, A.; et al. Response to a Selective COX-2 Inhibitor in Patients with Urticaria/Angioedema Induced by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Allergy* **2011**, *66*, 1428–1433. [CrossRef]
19. Kowalski, M.L.; Agache, I.; Bavbek, S.; Bakirtas, A.; Blanca, M.; Bochenek, G.; Bonini, M.; Heffler, E.; Klimek, L.; Laidlaw, T.M.; et al. Diagnosis and Management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI Position Paper. *Allergy* **2019**, *74*, 28–39. [CrossRef]
20. Aberer, W.; Bircher, A.; Romano, A.; Blanca, M.; Campi, P.; Fernandez, J.; Brockow, K.; Pichler, W.J.; Demoly, P.; European Network for Drug Allergy (ENDA); et al. Drug Provocation Testing in the Diagnosis of Drug Hypersensitivity Reactions: General Considerations. *Allergy* **2003**, *58*, 854–863. [CrossRef]
21. Waton, J.; Pouget-Jasson, C.; Loos-Ayav, C.; Trechot, P.; Bursztein, A.C.; Schmutz, J.L.; Barbaud, A. Drug Re-Challenges in Cutaneous Adverse Drug Reactions: Information and Effectiveness in the Long-Term Management of Patients. *Allergy* **2011**, *66*, 941–947. [CrossRef]
22. Bommarito, L.; Zisa, G.; Riccobono, F.; Villa, E.; D’Antonio, C.; Calamari, A.M.; Poppa, M.; Moschella, A.; Di Pietrantonj, C.; Galimberti, M. Avoidance of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs after Negative Provocation Tests in Urticaria/Angioedema Reactions: Real-World Experience. *Allergy Asthma Proc.* **2014**, *35*, 303–306. [CrossRef] [PubMed]
23. Defrance, C.; Bousquet, P.-J.; Demoly, P. Evaluating the Negative Predictive Value of Provocation Tests with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: NPV of NSAIDs’ Provocation Tests. *Allergy* **2011**, *66*, 1410–1414. [CrossRef]
24. Demoly, P.; Kropf, R.; Bircher, A.; Pichler, W.J. Drug Hypersensitivity: Questionnaire. EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. *Allergy* **1999**, *54*, 999–1003. [CrossRef] [PubMed]
25. Brockow, K.; Romano, A.; Blanca, M.; Ring, J.; Pichler, W.; Demoly, P. General Considerations for Skin Test Procedures in the Diagnosis of Drug Hypersensitivity. *Allergy* **2002**, *57*, 45–51. [PubMed]
26. Brockow, K.; Garvey, L.H.; Aberer, W.; Atanaskovic-Markovic, M.; Barbaud, A.; Bilo, M.B.; Bircher, A.; Blanca, M.; Bonadonna, B.; Campi, P.; et al. Skin Test Concentrations for Systemically Administered Drugs—An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy* **2013**, *68*, 702–712. [CrossRef]
27. Heinzerling, L.; Mari, A.; Bergmann, K.-C.; Bresciani, M.; Burbach, G.; Darsow, U.; Durham, S.; Fokkens, W.; Gjomarkaj, M.; Haahtela, T.; et al. The Skin Prick Test-European Standards. *Clin. Transl. Allergy* **2013**, *3*, 3. [CrossRef]
28. Nizankowska-Mogilnicka, E.; Bochenek, G.; Mastalerz, L.; Swierczyńska, M.; Picado, C.; Scadding, G.; Kowalski, M.L.; Setkiewicz, M.; Ring, J.; Brockow, K.; et al. EAACI/GA2LEN Guideline: Aspirin Provocation Tests for Diagnosis of Aspirin Hypersensitivity. *Allergy* **2007**, *62*, 1111–1118. [CrossRef]
29. Kowalski, M.L.; Makowska, J.S.; Blanca, M.; Bavbek, S.; Bochenek, G.; Bousquet, J.; Bousquet, P.; Celik, G.; Demoly, P.; Gomes, E.R.; et al. Hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)-Classification, Diagnosis and Management: Review of the EAACI/ENDA (#) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy* **2011**, *66*, 818–829. [CrossRef]
30. Rejestr Produktów Leczniczych. Available online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (accessed on 12 October 2022).
31. Stohs, S.J.; Miller, M.J.S. A Case Study Involving Allergic Reactions to Sulfur-Containing Compounds Including, Sulfite, Taurine, Acesulfame Potassium and Sulfonamides. *Food Chem. Toxicol.* **2014**, *63*, 240–243. [CrossRef]
32. Ramírez Santos, A.; Fernández-Redondo, V.; Pérez Pérez, L.; Concheiro Cao, J.; Toribio, J. Contact Allergy from Vitamins in Cosmetic Products. *Dermatitis* **2008**, *19*, 154–156. [CrossRef]
33. Kulczycki, A. Aspartame-Induced Urticaria. *Ann. Intern. Med.* **1986**, *104*, 207–208. [CrossRef] [PubMed]
34. Takeo, N.; Nakamura, M.; Nakayama, S.; Okamoto, O.; Sugimoto, N.; Sugiura, S.; Sato, N.; Harada, S.; Yamaguchi, M.; Mitsui, N.; et al. Cochineal Dye-Induced Immediate Allergy: Review of Japanese Cases and Proposed New Diagnostic Chart. *Allergol. Int.* **2018**, *67*, 496–505. [CrossRef] [PubMed]
35. De Pasquale, T.; Buonomo, A.; Illuminati, I.; D’Alò, S.; Pucci, S. Recurrent Anaphylaxis: A Case of IgE-Mediated Allergy to Carmine Red (E120). *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2015**, *25*, 440–441.
36. Mizowaki, T.; Miyake, S.; Yoshimoto, Y.; Matsuura, Y.; Akiyama, S. Allergy of calcium phosphate cement material following skull reconstruction: A case report. *No Shinkei Geka* **2013**, *41*, 323–327. [PubMed]
37. Kiec-Swierczynska, M.; Krecisz, B.; Swierczynska-Machura, D. Photoallergic and Allergic Reaction to 2-Hydroxy-4-Methoxybenzophenone (Sunscreen) and Allergy to Cetyl Alcohol in Cosmetic Cream. *Contact Dermat.* **2005**, *53*, 170–171. [CrossRef] [PubMed]
38. Sterza, G.; Incorvaia, C.; Riario-Sforza, G.G. Anaphylaxis to the Anticoagulant Acid Citrate Dextrose. *Allergy* **2007**, *62*, 90–91. [CrossRef] [PubMed]
39. Voltolini, S.; Pellegrini, S.; Contatore, M.; Bignardi, D.; Minale, P. New Risks from Ancient Food Dyes: Cochineal Red Allergy. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* **2014**, *46*, 232–233.
40. Ben Fredj, N.; Ben Fadhel, N.; Chaabane, A.; Chadly, Z.; Ben Romdhane, H.; Boughattas, A.; Aouam, K. Colloidal Silica-Induced Hypersensitivity: Myth or Reality. *Int. J. Clin. Pharm.* **2016**, *38*, 7–9. [CrossRef]

41. Goodacre, R.L.; Clancy, R.L.; Davidson, R.A.; Mullens, J.E. Cell Mediated Immunity to Corn Starch in Starch-Induced Granulomatous Peritonitis. *Gut* **1976**, *17*, 202–205. [CrossRef]
42. Mumoli, N.; Cei, M.; Luschi, R.; Carmignani, G.; Camaiti, A. Allergic Reaction to Croscarmellose Sodium Used as Excipient of a Generic Drug. *QJM* **2011**, *104*, 709–710. [CrossRef]
43. Schianchi, S.; Arcangeli, F.; Calista, D. Compound Allergy to Veal Oil. *Contact Dermat.* **2003**, *49*, 222. [CrossRef]
44. Moskovits, P.E.; Riches, P.; Soni, N. A Red Patient: Immunological Reaction to Glycine? *Anaesthesia* **1987**, *42*, 962–964. [CrossRef] [PubMed]
45. Bilò, M.B.; Cinti, B.; Chiarello, M.; Bonifazi, F.; Moneret-Vautrin, D.A. Intraoperative Anaphylaxis: Verba Volant, Scripta Manent! *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* **2005**, *37*, 339–340. [PubMed]
46. Shaw, D.W. Allergic Contact Dermatitis from 12-Hydroxystearic Acid and Hydrogenated Castor Oil. *Dermatitis* **2009**, *20*, E16–E20. [CrossRef]
47. Corazza, M.; Virgili, A.; Mantovani, L.; La Malfa, W. Propylene Glycol Allergy from Acyclovir Cream with Cross-Reactivity to Hydroxypropyl Cellulose in a Transdermal Estradiol System? *Contact Dermat.* **1993**, *29*, 283–284. [CrossRef] [PubMed]
48. Craig, S.; Urwin, R.; Wilkinson, M. Contact Allergy to Thiocetic Acid Present in Hypromellose® Eye Drops. *Contact Dermat.* **2017**, *76*, 361–362. [CrossRef]
49. Munk, S.J.; Heegaard, S.; Mosbech, H.; Garvey, L.H. Two Episodes of Anaphylaxis Following Exposure to Hydroxypropyl Methylcellulose during Cataract Surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* **2013**, *39*, 948–951. [CrossRef]
50. Hamano, S.; Nishima, D.; Satake, M.; Kudo, K.; Yanagita, K.; Tezuka, J. Recurrent Immediate Type Hypersensitivity Reaction Induced by Macrogol in a 3-Year-Old Boy. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2020**, *30*, 72–73. [CrossRef]
51. Ekart, R.; Pecovnik-Balon, B.; Dvorsak, B.; Hojs, R. Sterile peritonitis after administration of icodextrin. *Acta Med. Croat.* **2002**, *56*, 185–187.
52. McNeill, I.Y. Hypersensitivity Reaction to Mannitol. *Drug Intell. Clin. Pharm.* **1985**, *19*, 552–553. [CrossRef]
53. Calogiuri, G.F.; Muratore, L.; Nettis, E.; Casto, A.M.; Di Leo, E.; Vacca, A. Immediate-Type Hypersensitivity Reaction to Mannitol as Drug Excipient (E421): A Case Report. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* **2015**, *47*, 99–102. [PubMed]
54. Lightner, D.D.; De Braganca, K.; Gilheaney, S.W.; Khakoo, Y.; Kramer, K.; Balas, M. A Case of Mannitol Hypersensitivity. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **2013**, *35*, e274–e275. [CrossRef] [PubMed]
55. Hegde, V.L.; Venkatesh, Y.P. Anaphylaxis to Excipient Mannitol: Evidence for an Immunoglobulin E-Mediated Mechanism. *Clin. Exp. Allergy* **2004**, *34*, 1602–1609. [CrossRef]
56. Badiu, I.; Geuna, M.; Heffler, E.; Rolla, G. Hypersensitivity Reaction to Human Papillomavirus Vaccine Due to Polysorbate 80. *BMJ Case Rep.* **2012**, *2012*, bcr0220125797. [CrossRef] [PubMed]
57. Pantin, C.; Letellez, J.; Calzas, J.; Mohedano, E. Indirect identification of hypersensitivity reaction to etoposide mediated by polysorbate 80. *Farm. Hosp.* **2018**, *42*, 27–28. [CrossRef] [PubMed]
58. Liccioli, G.; Mori, F.; Barni, S.; Pucci, N.; Novembre, E. Anaphylaxis to Polyvinylpyrrolidone in Eye Drops Administered to an Adolescent. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2018**, *28*, 263–265. [CrossRef]
59. Yoshida, K.; Sakurai, Y.; Kawahara, S.; Takeda, T.; Ishikawa, T.; Murakami, T.; Yoshioka, A. Anaphylaxis to Polyvinylpyrrolidone in Povidone-Iodine for Impetigo Contagiosum in a Boy with Atopic Dermatitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **2008**, *146*, 169–173. [CrossRef]
60. Moreno-Escobosa, M.C. Anaphylactic Shock Due to Povidone. *J. Paediatr. Child Health* **2017**, *53*, 517. [CrossRef]
61. Bruusgaard-Mouritsen, M.A.; Mortz, C.; Winther, L.; Garvey, L.H. Repeated Idiopathic Anaphylaxis Caused by Povidone. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **2021**, *126*, 598–600. [CrossRef]
62. Preuss, J.F.; Goddard, C.E.; Clarke, R.C.; Platt, P.R.; Sadleir, P.H. Anaphylaxis to Intravenous Paracetamol Containing Povidone. A Case Report and Narrative Review of Excipient Allergy Related to Anaesthesia. *Anaesth. Intensive Care* **2020**, *48*, 404–408. [CrossRef]
63. Kobayashi, T.; Nakamura, M.; Matsunaga, K.; Nakata, J.; Tagami, K.; Sato, N.; Kawabe, T.; Kondo, Y. Anaphylaxis Due to Potato Starch (Possibly Caused by Percutaneous Sensitization). *Asia Pac. Allergy* **2021**, *11*, e14. [CrossRef] [PubMed]
64. Farber, M.K.; Angelo, T.E.; Castells, M.; Tsen, L.C. Anesthetic Management of a Patient with an Allergy to Propylene Glycol and Parabens *Anesth. Analg.* **2010**, *110*, 839–842. [CrossRef] [PubMed]
65. Leleu, C.; Boulitrop, C.; Bel, B.; Jeudy, G.; Vabres, P.; Collet, E. Quinoline Yellow Dye-Induced Fixed Food-and-Drug Eruption. *Contact Dermat.* **2013**, *68*, 187–188. [CrossRef] [PubMed]
66. Asero, R. Sodium Benzoate-Induced Pruritus. *Allergy* **2006**, *61*, 1240–1241. [CrossRef]
67. Vilaplana, J.; Romaguera, C. Fixed Drug Eruption from Sodium Benzoate. *Contact Dermat.* **2003**, *49*, 290–291. [CrossRef]
68. Jelti, L.; Bauvin, O.; Joly, P.; Tetart, F. Severe immediate hypersensitivity reaction with generalized contact urticaria after cutaneous application of topical permethrin. *Ann. Dermatol. Vénérologie* **2019**, *146*, 720–724. [CrossRef]
69. Saussy, K.; Couvillion, M.; Holcomb, K. Allergic Contact Dermatitis from Sorbitans in Beer and Bread. *Cutis* **2019**, *104*, 184–186.
70. Ebo, D.G.; Schuerwegh, A.; Stevens, W.J. Anaphylaxis to Starch. *Allergy* **2000**, *55*, 1098–1099. [CrossRef]
71. De Groot, A.C.; van der Meeren, H.L.; Weyland, J.W. Cosmetic Allergy from Stearic Acid and Glyceryl Stearate. *Contact Dermat.* **1988**, *19*, 77–78. [CrossRef]
72. Sweatman, M.C.; Tasker, R.; Warner, J.O.; Ferguson, M.M.; Mitchell, D.N. Oro-Facial Granulomatosis. Response to Elemental Diet and Provocation by Food Additives. *Clin. Allergy* **1986**, *16*, 331–338. [CrossRef]

Publikacja 3 - materiały dodatkowe

Supplementary Data

Table S1. Medicinal products registered in Poland and containing acetylsalicylic acid as an active pharmaceutical ingredient together with the corresponding excipients, divided into those for which the search revealed or do not revealed data on related to them hypersensitivity reaction or immune response.

Pharmaceutical form	Medicinal product	Excipients	
		with reported hypersensitivity	without data on hypersensitivity
Effervescent tablets	Alka-Prim	Citric acid, Glycine	Sodium bicarbonate
Effervescent tablets	Alka-Seltzer	Citric acid, Povidone, Sodium benzoate	Calcium silicate, Dimethicone, Lemon flavor, Lime flavor, Lime flavor, Sodium bicarbonate, Sodium docusan, Sodium saccharin
Effervescent tablets	Aspirin musująca	Citric acid	Sodium bicarbonate, Sodium carbonate, Sodium citrate
Effervescent tablets	Ultrapiryna Fast	Citric acid, Mannitol, Povidone	Simethicone, Sodium bicarbonate, Sodium carbonate, Sodium citrate, Sodium dihydrogen citrate, Sodium docusate
Enteric-coated tablets	Abrea	Carmine, Colloidal silica, Macrogol, Polysorbate 80, Potato starch, Sunset yellow, Titanium dioxide	Aluminum lake, Lactose monohydrate, Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, Microcrystalline cellulose, Polyvinyl alcohol, Sodium dodecyl sulfonate, Talc, Triacetin
Enteric-coated tablets	Acard	Colloidal silica, Corn starch, Hypromellose, Titanium dioxide	Acryleze, Anti-foaming emulsion, Methacrylic acid copolymer, Powdered cellulose, Sodium bicarbonate, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triethyl citrate
Enteric-coated tablets	Acecardin	Colloidal silica, Hypromellose, Macrogol, Gelatinized starch, Stearic acid, Titanium dioxide,	Lactose monohydrate, Methacrylic acid copolymer, Microcrystalline cellulose, Powdered cellulose, Sodium bicarbonate, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triacetin
Enteric-coated tablets	Acetylsalicylic Acid Sandoz	Colloidal silica, Corn starch, Polysorbate 80, Stearic acid	Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, Microcrystalline cellulose, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triethyl citrate
Enteric-coated tablets	Acoren	Colloidal silica, Corn starch, Hypromellose, Stearic acid, Titanium dioxide	Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, Microcrystalline cellulose, Sodium bicarbonate, Sodium carboxymethyl starch, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triacetin, Triethyl citrate
Enteric-coated tablets	Alepton	Carmine, Colloidal silica, Macrogol, Potato starch, Sunset yellow Titanium dioxide	Aluminum lake, Lactose monohydrate, Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, Microcrystalline cellulose, Opadry ii yellow, Polyvinyl alcohol, Pomry II pink, Talc, Triacetin
Enteric-coated tablets	Anacard medica protect	Colloidal silica, Hypromellose, Gelatinized starch, Titanium dioxide	Acryleze, Fallout ys-1-7027 white, Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, Microcrystalline cellulose, Sodium bicarbonate, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triacetin, Triethyl citrate

Enteric-coated tablets	Asapirine 150 mg	Colloidal silica, Corn starch, Hypromellose, Stearic acid, Titanium dioxide	Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, Microcrystalline cellulose, Sodium bicarbonate, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triacetin, Triethyl citrate
Enteric-coated tablets	Aspicont	Colloidal silica, Corn starch, Hypromellose, Stearic acid, Titanium dioxide	Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, Microcrystalline cellulose, Sodium bicarbonate, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triacetin, Triethyl citrate
Enteric-coated tablets	Bonacard	Colloidal silica, Hypromellose, Gelatinized starch, Macrogol, Stearic acid, Titanium dioxide	Lactose monohydrate, Methacrylic acid copolymer, Microcrystalline cellulose, Powdered cellulose, Sodium bicarbonate, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triacetin
Enteric-coated tablets	Cardiopirin	Colloidal silica, Corn starch, Polysorbate 80, Stearic acid	Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, Microcrystalline cellulose, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triethyl citrate
Enteric-coated tablets	Cardioteva	Colloidal silica, Corn starch, Polysorbate 80, Stearic acid	Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, Microcrystalline cellulose, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triethyl citrate
Enteric-coated tablets	Encopirin Cardio 81	Colloidal silica, Potato starch, Titanium dioxide	Aqua polish white, Aqua polish, Microcrystalline cellulose, Talc
Enteric-coated tablets	Etopiryna PRO	Cochineal red, Colloidal silica, Corn starch, Hypromellose, Titanium dioxide	Methacrylic acid copolymer, Sodium bicarbonate, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triethyl citrate
Enteric-coated tablets	Eubiocard	Colloidal silica, Hypromellose, Gelatinized starch, Macrogol, Stearic acid, Titanium dioxide	Lactose monohydrate, Methacrylic acid copolymer, Microcrystalline cellulose, Powdered cellulose, Sodium bicarbonate, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triacetin
Enteric-coated tablets	Lecardi	Hydroxypropyl cellulose, Hypromellose, Gelatinized starch, Titanium dioxide	Aqua polish clear, Aqua polish, Carmellose sodium, Hydrogenated cottonseed oil, Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, Microcrystalline cellulose, Talc, Triethyl citrate
Enteric-coated tablets	Polocard	Cochineal red, Colloidal silica, Corn starch, Hypromellose, Titanium dioxide	Methacrylic acid copolymer, Powdered cellulose, Sodium bicarbonate, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triethyl citrate
Enteric-coated tablets	Polopiryna Max	Cochineal red, Colloidal silica, Corn starch, Hypromellose, Titanium dioxide	Methacrylic acid copolymer, Sodium bicarbonate, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triethyl citrate
Enteric-coated tablets	Proficar	Corn starch, Povidone, Titanium dioxide	Iron oxide yellow, Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, Microcrystalline cellulose, Talc, Triethyl citrate
Enteric-coated tablets	Ultrapiryna	Colloidal silica, Hypromellose, Titanium dioxide	Acryleze, Fallout ys-1-7027, Methacrylic acid copolymer, Microcrystalline cellulose, Sodium bicarbonate, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triacetin, Triethyl citrate
Enteric-coated tablets	Ultrapiryna Forte	Corn starch, Povidone, Titanium dioxide	Iron oxide yellow, Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, Microcrystalline cellulose, Talc, Triethyl citrate

Film coated tablets	Aspirin 300	Corn starch, Polysorbate 80	Methacrylic acid copolymer, Powdered cellulose, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triethyl citrate
Film coated tablets	Aspirin Cardio	Corn starch, Polysorbate 80	Methacrylic acid copolymer, Sodium lauryl sulfate, Talc, Triethyl citrate
Film coated tablets	Aspirin Pro	Colloidal silica, Hypromellose	Sodium carbonate
Tablets	Acard	Corn starch	Microcrystalline cellulose, Powdered cellulose
Tablets	Acesan	Cochineal red, Stearic acid	Microcrystalline cellulose, Sodium carboxymethyl starch
Tablets	Aspirin	Corn starch	Cellulose
Tablets	Bonapiryna	Gelatinized starch, Stearic acid	Microcrystalline cellulose, Powdered cellulose
Tablets	Eupirin	Gelatinized starch, Stearic acid	Microcrystalline cellulose, Powdered cellulose
Tablets	Gripblocker	Corn starch	Microcrystalline cellulose, Powdered cellulose, Talc
Tablets	Maxipirin	Corn starch	Powdered cellulose
Tablets	Polopiryna S	Corn starch	Microcrystalline cellulose

Table S2. Medicinal products registered in Poland and containing acetaminophen as an active pharmaceutical ingredient together with the corresponding excipients, divided into those for which the search revealed or do not revealed data on related to them hypersensitivity reaction or immune response.

Pharmaceutical form	Medicinal product	Excipients	
		with reported hypersensitivity	without data on hypersensitivity
Tablets	Paracetamol Accord	Colloidal silica, Corn starch, Gelatine, Starch	Magnesium stearate, Talc
Tablets	Paracetamol Aflofarm	Corn starch, Gelatinized starch, Povidone, Stearic acid, Titanium dioxide	Crospovidone, Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer (1: 1), Microcrystalline cellulose, Talc
Tablets	Paracetamol APTEO MED	Potato starch, Povidone, Sorbitol, Starch	Magnesium stearate
Tablets	Paracetamol Aurovitas	Colloidal silica, Gelatinized starch, Hydroxypropyl cellulose	Magnesium stearate, Talc
Tablets	Paracetamol Biofarm	Croscarmellose sodium, Povidone, Gelatinized starch, Stearic acid	Crospovidone, Magnesium stearate, Microcrystalline cellulose
Tablets	Paracetamol DOZ	Colloidal silica, Corn starch, Povidone, Starch	Magnesium stearate
Tablets	Paracetamol Filofarm	Polyvinylpyrrolidone, Starch, Stearic acid	-
Tablets	Paracetamol Polfa-Łódź	Gelatinized starch, Povidone, Stearic acid	-
Tablets	Paracetamol Synoptis	Gelatinized starch, Povidone, Stearic acid	-

Tablets	Paracetamol Teva	Colloidal silica, Corn starch, Croscarmellose sodium, Povidone, Starch	Magnesium stearate, Microcrystalline cellulose, Talc
Tablets	Paracetamolum Farnalider	Gelatinized starch, Povidone, Stearic acid	Crospovidone, Magnesium stearate, Microcrystalline cellulose
Tablets	Acenol	Croscarmellose sodium, Povidone, Starch, Stearic acid	-
Tablets	Apap	Croscarmellose sodium, Hypromellose, Gelatinized starch, Macrogol, Povidone, Stearic acid	Carnauba wax
Tablets	Codipar	Colloidal silica, Potato starch, Povidone, Starch	Magnesium stearate, Microcrystalline cellulose, Talc
Tablets	Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol	Potato starch, Povidone, Sorbitol, Starch	Magnesium stearate
Tablets	Panacit	Povidone, Gelatinized starch, Starch, Stearic acid	-
Tablets	Panadol	Corn starch, Gelatinized starch, Hypromellose, Povidone, Starch, Stearic acid	Carnauba wax, , Potassium sorbate, Triacetin
Tablets	Paramax Rapid 500 mg	Povidone, Starch, Stearic acid	Magnesium stearate, Microcrystalline cellulose
Effervescent tablets	Paracetamol Aristo	Citric acid, Maltodextrin, Povidone, Sodium benzoate, Sorbitol	Copovidone, Lemon flavor, Sodium bicarbonicum, Sodium carbonate, Sodium cyclamate, Sodium dihydrogen citrate, Sodium docusate, Sodium saccharin
Effervescent tablets	Efferalgan	Citric acid, Povidone, Sodium benzoate, Sorbitol,	Sodium bicarbonicum, Sodium carbonate, Sodium docusate, Sodium saccharin
Effervescent tablets	Megapar	Alpha-tocopherol, Citric acid, Macrogol, Maltodextrin, Povidone, Sorbitol	Arabic gum, Corn maltodextrin, Lemon flavor, Simethicone, Sodium bicarbonicum, Sodium carbonate, Sodium saccharin
Film coated tablets	Paracetamol Biofarm	Croscarmellose sodium, Gelatinized starch, Hypromellose, Povidone, Stearic acid	Aquapolish clear, Crospovidone, Glycerol, Magnesium stearate, Talc
Film coated tablets	Paracetamol Hasco	Corn starch, Hypromellose, Maltodextrin, Povidone, Starch, Titanium dioxide	Magnesium stearate, Polydextrose, Potassium sorbate, Talc, Triglycerides of medium chain saturated fatty acids
Film coated tablets	Panadol Sprint	Colloidal silica, Hypromellose, Gelatinized starch, Macrogol, Polysorbate 80, Povidone, Starch, Titanium dioxide	Alginate acid, Calcium carbonate, Carnauba wax, Crospovidone, Magnesium stearate, Opadry white
Film coated tablets	Panaprex	Colloidal silica, Croscarmellose sodium,	Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer (1: 1), Polyvinyl alcohol, Sodium carbonate, Sodium stearyl fumarate, Talc

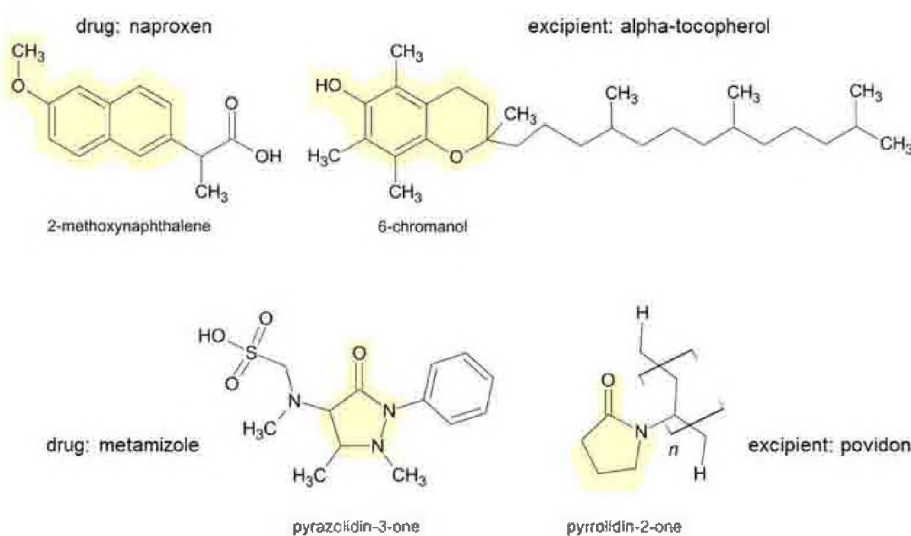
Orally disintegrating tablets (ODT)	Trosicam	Aspartame, Citric acid, Mannitol, Povidone, Sorbitol	Crospovidone, Forest fruit aroma, Magnesium stearate, Sodium lauryl sulfate, Talc, Yoghurt flavor
-------------------------------------	-----------------	--	---

Table S1. Medicinal products registered in Poland and containing diclofenac as an active pharmaceutical ingredient together with the corresponding excipients, divided into those for which the search revealed or do not revealed data on related to them hypersensitivity reaction or immune response.

Pharmaceutical form	Medicinal product	Excipients	
		with reported hypersensitivity	without data on hypersensitivity
Enteric-coated tablets	Diclac 50	Colloidal silica, Corn starch, Titanium dioxide	Calcium hydrogen phosphate dihydrate, Eudragit, Iron oxide yellow, Lactose monohydrate, Magnesium stearate, Microcrystalline cellulose, Sodium carboxymethyl starch, Talc, Triethyl citrate
Enteric-coated tablets	Majamil PPH	Corn starch, Dimethicone, Polysorbate 80, Sorbic acid, Titanium dioxide	Gelatinized starch, Iron oxide red, Iron oxide yellow, Lactose monohydrate, Macrogol, Magnesium stearate, Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, Microcrystalline cellulose, Sodium carboxymethyl starch, Talc
Enteric-coated tablets	Voltaren	Colloidal silica, Corn starch, Hypromellose, Povidone, Titanium dioxide	Anti-foaming emulsion, Glyceryl hydroxystearate, Iron oxide red, Iron oxide yellow, Lactose monohydrate, Macrogol, Magnesium stearate, Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, Microcrystalline cellulose, Sodium carboxymethyl starch, Talc
Prolonged release tablets	Diclac 150 Duo	Colloidal silica, Corn starch, Hypromellose	Calcium hydrogen phosphate dihydrate, Iron oxide red, Lactose monohydrate, Magnesium stearate, Microcrystalline cellulose, Sodium carboxymethyl starch
Prolonged release tablets	Diclorem retard	Hydroxypropyl cellulose, Povidone, Titanium dioxide	Diethyl phthalate, Ethyl cellulose, Magnesium stearate, Talc
Prolonged release tablets	Majamil prolongatum	Colloidal silica, Hypromellose, Povidone, Propylene glycol, Sunset yellow, Titanium dioxide	Cellulose, powder, Eudragit, Macrogol, Magnesium stearate, Talc
Prolonged release tablets	Voltaren SR 100	Cetyl alcohol, Colloidal silica, Hypromellose, Polysorbate 80, Povidone, Titanium dioxide	Iron oxide red, Macrogol, Magnesium stearate, Saccharose, Talc
Film coated tablets	Cataflam 50	Calcium phosphate, Colloidal silica, Corn starch, Povidone, Titanium dioxide	Iron oxide red, Macrogol, Magnesium stearate, Saccharose, Sodium carboxymethyl starch, Talc
Film coated tablets	Diclomax	Colloidal silica, Croscarmellose sodium, Titanium dioxide	Calcium hydrogen phosphate dihydrate, Gelatinized starch, Iron oxide black, Iron oxide red, Iron oxide yellow, Macrogol,

			Magnesium stearate, Polyvinyl alcohol, Pregelatinized corn starch, Talc
Film coated tablets	Dicloream	Povidone, Titanium dioxide	Cellulose acetate phthalate, Diethyl phthalate, Gelatinized starch, Lactose monohydrate, Magnesium stearate
Film coated tablets	Dicuno	Cochineal red, Colloidal silica, Croscarmellose sodium, Titanium dioxide	Calcium hydrogen phosphate dihydrate, Gelatinized starch, Iron oxide red, Iron oxide yellow, Macrogol, Magnesium stearate, Polyvinyl alcohol, Pregelatinized corn starch, Talc
Film coated tablets	Olfen 25	Colloidal silica, Hypromellose, Quinoline yellow, Titanium dioxide	Iron oxide yellow, Macrogol, Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, Sodium carboxymethyl starch, Sodium stearyl fumarate, Talc, Triethyl citrate
Film coated tablets	Voltaren Acti	Colloidal silica, Corn starch, Hypromellose, Povidone, Stearic acid, Titanium dioxide	Lactose monohydrate, Magnesium stearate, Sodium carboxymethyl starch
Film coated tablets with prolonged release	Olfen 75 SR	Hypromellose, Titanium dioxide	Iron oxide red, Lactose monohydrate, Macrogol, Magnesium stearate, Talc
Film coated tablets with prolonged release	Olfen UNO	Colloidal silica, Hydrogenated castor oil, Hypromellose, Mannitol	Ethyl cellulose, Iron oxide yellow, Magnesium stearate, Sodium starch gliconate, Talc

Figure S1. Comparison of the similarity of the structures of the exemplary analgesics and excipients. Chemical formulas were created with the ChemSketch software, 2018.2.1. (Advanced Chemistry Development Inc., Ontario, Canada).



Rozdział w monografii - pełny tekst

Treatments, Mechanisms, and Adverse Reactions of Anesthetics and Analgesics

The Neuroscience of Pain, Anesthetics,
and Analgesics

Edited by

Rajkumar Rajendram

Department of Medicine, King Abdulaziz Medical City, King Abdulaziz International Medical Research Center, Ministry of National Guard - Health Affairs, Riyadh, Saudi Arabia

College of Medicine, King Saud bin Abdulaziz University of Health Sciences, Riyadh, Saudi Arabia

Vinood B. Patel

Centre for Nutraceuticals, School of Life Sciences, University of Westminster, London, United Kingdom

Victor R. Preedy

King's College London, London, United Kingdom

Colin R. Martin

Institute for Health and Wellbeing, University of Suffolk, United Kingdom



ACADEMIC PRESS

An imprint of Elsevier

Academic Press is an imprint of Elsevier
125 London Wall, London EC2Y 5AS, United Kingdom
525 B Street, Suite 1650, San Diego, CA 92101, United States
50 Hampshire Street, 5th Floor, Cambridge, MA 02139, United States
The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford OX5 1GB, United Kingdom

Copyright © 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher. Details on how to seek permission, further information about the Publisher's permissions policies and our arrangements with organizations such as the Copyright Clearance Center and the Copyright Licensing Agency, can be found at our website: www.elsevier.com/permissions.

This book and the individual contributions contained in it are protected under copyright by the Publisher (other than as may be noted herein).

Notices

Knowledge and best practice in this field are constantly changing. As new research and experience broaden our understanding, changes in research methods, professional practices, or medical treatment may become necessary.

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds, or experiments described herein. In using such information or methods they should be mindful of their own safety and the safety of others, including parties for whom they have a professional responsibility.

To the fullest extent of the law, neither the Publisher nor the authors, contributors, or editors, assume any liability for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

A catalog record for this book is available from the Library of Congress

British Library Cataloguing-in-Publication Data

A catalogue record for this book is available from the British Library

ISBN 978-0-12-820237-1

SET ISBN 978-0-12-821066-6

For information on all Academic Press publications
visit our website at <https://www.elsevier.com/books-and-journals>

Publisher: Nikki Levy
Acquisitions Editor: Natalie Farra
Editorial Project Manager: Timothy Bennett
Production Project Manager: Paul Prasad Chandramohan
Cover Designer: Miles Hitchen

Typeset by STRAIVE, India



Adverse events associated with analgesics: A focus on paracetamol use

Iwona Popiolek^a and Grzegorz Porebski^b

^aToxicology Clinic, University Hospital in Krakow, Krakow, Poland; ^bDepartment of Clinical and Environmental Allergology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Abbreviations

[APAP] _p	acetaminophen serum concentration
AC	activated charcoal
ALF	acute liver failure
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine transaminase
APAP	<i>N</i> -acetyl- <i>p</i> -aminophenol, paracetamol, acetaminophen
AST	aspartate transaminase
ATP	adenosine triphosphate
DILI	drug induced liver injury
DRESS	drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
FDE	fixed drug eruption
GI	gastrointestinal
GSH	glutathione
GST	glutathione <i>S</i> -transferases
IV	intravenous
Ltx	liver transplantation
MPE	maculopapular eruption
NAC	<i>N</i> -acetylcysteine
NAPQI	<i>N</i> -acetyl- <i>p</i> -benzoquinone imine
NSAID	nonsteroidal antiinflammatory drugs
OTC	over the counter
ROS	reactive oxygen species
SJS/TEN	Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis
SULT	sulfotransferase
UGT	uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase
ULN	upper limit norm

Introduction

Paracetamol is worldwide used antipyretic and analgesic drug. It exhibits weak peripheral antiinflammatory and antiplatelet activity through the inhibition of prostaglandin and thromboxane synthesis (Thompson, Bundell, & Lucas, 2019). Despite of its excellent safety profile, excessive dose may cause toxicity targeted to liver and kidneys. Whereas hepatotoxicity due to paracetamol overdose is a well-known problem, hypersensitivity reactions induced by this drug are much less common in clinical practice. As the meaning of the title term “adverse event” is changing over the time, we follow here the definition of “adverse drug event”, as it is described below in the section “Mini-dictionary of terms.”

Epidemiology of APAP intoxication varies in different parts of the world. The countries of the highest number of publication describing acetaminophen use or overdose are the United States, the United Kingdom, Denmark, and Australia (Gunnell, Murray, & Hawton, 2000). Only in United States, APAP misuse cases are responsible for 26,000 hospitalizations, and 500 deaths per year (Agrawal & Khazaeni, 2020). Furthermore, the number of APAP intentional overdose incidence in

United States rise every year, especially in population 10–19 year old (Gummin et al., 2019). Easy access to this OTC drug combined with poor level of medical education creates the danger of accidental poisoning with this agent. Although the majority of patients experience mild adverse reactions, acetaminophen-related hepatotoxicity is generally estimated to account for approximately 45% of ALF cases in North America.

The strongest evidence on the prevalence of paracetamol hypersensitivity is difficult to obtain, as prescription data for OTC drugs are scarce. Nevertheless, the incidence of such reactions was estimated to be less than 1 per 100,000 in population of children under 15 years old, which is the common target group for this drug (Lee, 2017).

Mechanism of toxicity

Acetaminophen is easily and almost completely absorbed via the oral route and its maximum concentration is reached in 4 h after ingestion typically. The active substance from the tablet reaches central compartment after 45 min from the administration. Very high doses of paracetamol cause gastrointestinal irritating symptoms, but without elevated risk of GI bleeding (Bannwarth, 2004).

Scheme of APAP metabolism is presented on Fig. 1. Over 90% of absorbed acetaminophen goes to the reaction of the second phase with SULT and UGT resulting in conjugated products, eliminated by urine.

APAP hepatotoxicity occurs because of the formation of the noxious NAPQI metabolite through metabolism of the first phase. *N*-Acetyl-*p*-benzoquinone imine as a toxic compound is produced in hepatic and renal cytochromes, especially CYP2E1 but also CYP3A4, CYP2A6, CYP1A2 (Nelson, 2019). Then, in normal condition, NAPQI is quickly bounded by GSH forming nontoxic conjugates. In case of overdose, large amount of NAPQI is released into the cytoplasm, which cannot be detoxified by available glutathione. Subsequently, this reactive compound binds to –SH group from cysteine containing proteins, especially in mitochondria. This results in uncoupled mitochondria cytochrome reaction chain, breakdown of cellular respiration and activation the cascades of MAP kinases or other mechanisms leading to cellular necrosis. NAPQI forms also adducts proteins, which are released to the circulatory system and can be detected in serum. These products also may bind to nonsulfur compounds, for example mitochondrial proteins, promote forming of reactive oxygen species and finally decrease of ATP production resulting in cells death. These malfunctioning in mitochondrial metabolism led to acidosis and systemic hyperlactatemia. Histologically, the largest necrosis area is hepatic zone III, probably due to the highest cytochrome activity at this location. NAPQI is also produced in renal microsomes and the same mechanism is recognized as a cause for acute renal failure after APAP overdose independently from liver failure (Kennon-McGill & McGill, 2017).

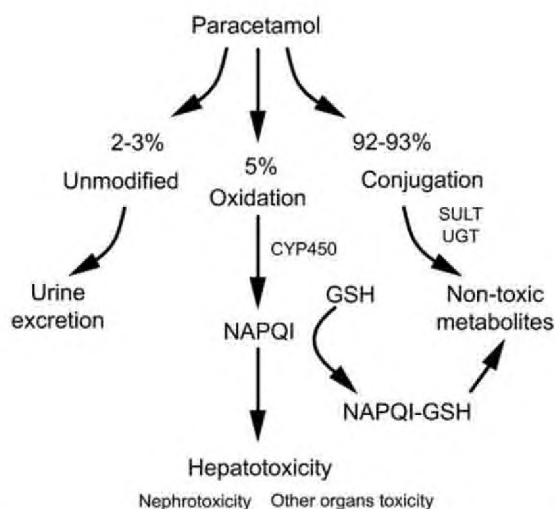


FIG. 1 Metabolic pathways of paracetamol. Diagram shows the pathophysiology of paracetamol toxicity. After absorption, a predominant part of the dose is conjugated in phase II pathway with sulfuric or glucuronic acid giving inactive metabolites excreted in the urine. A small percentage of drug is oxidized in microsomal systems of liver and kidney to NAPQI—a toxic metabolite, which can be neutralized by glutathione. A minority of the total dose is eliminated unmodified.

Clinical and laboratory manifestations of hepatotoxicity

The natural course of acute APAP toxicity can be divided into four stages. Firstly, the earliest major symptoms are from the gastrointestinal tract: nausea, vomiting, abdominal pain. Weakness, pallor, altered mental status, disturbance of consciousness, although rare, also may occur. In very massive overdose, metabolic acidosis with coma is possible, but other possible causes, for example mixed poisoning by popular combination with opioid, have to be excluded.

During the second phase, in next days after exposure, GI symptoms relieves, but liver damage develops. Hepatocellular indication parameters of acute liver failure such as serum aminotransferase activity are raising. The third phase starts usually after 2 days and represents the critical point—either hepatotoxicity will develop until acute liver failure with standard complications and a requirement for liver transplantation, or the symptoms get self-limiting and resolve completely. Death from acute liver failure occurs between 3 and 5 days after exposure. Acute APAP intoxication does not induce chronic liver failure.

Paracetamol induced liver injury is directly related with cellular necrosis. And for that reason, this type liver injury is associated with a large increase in aminotransferases activity, ALT and AST. During first 24 h all results are usually in normal range, except cases of very massive overdoses. Hepatotoxicity is defined as an elevation of AST or ALT over 1000 U/L. This cut-off was established as a marker of significant hepatocytes' necrosis. Another widely available laboratory tests like prothrombin time, bilirubin level, arterial gasometry, creatinine level, or total blood count in the majority of cases have supportive role, but they are vital during qualification for urgent liver transplantation during severe intoxications. Another risk predictor, reserved only for those, who were treated by NAC is the multiplication result of ALT and serum paracetamol concentration (Wong & Graudins, 2017).

Risk factors of liver injury

The important factor for assessing hepatotoxicity is obviously ingested dose (Burns, Friedman, & Larson, 2020). This determines the amount of produced NAPQI, when the reactions of the second phase are saturated. The next key risk factor is the time from ingestion to start of treatment ("time to NAC"). NAC restores the substrate for NAPQI quick neutralization before necrosis begins (Wong & Graudins, 2017). The highest risk of hepatotoxic outcome occurs when the production of NAPQI is increased while detoxification mechanisms are impaired. Furthermore, greater risk of hepatotoxicity is associated with serum paracetamol concentration above the treatment thresholds on the paracetamol nomogram, the early increase in prothrombin time and chronic liver disease (Wong & Graudins, 2017). Both obesity and NAFLD are associated with increased CYP2E1 activity rising the risk. Ethanol is CYP1A2 substrate, so may compete with APAP lowering its toxicity, but an induced activity of cytochromes worsens prognosis during APAP overdose in alcoholic patients.

Children below 5 years are less susceptible for acetaminophen poisoning because of immaturity of the liver microsomal system, while in the opposite, older age is correlated with worse outcome because of depleted GSH stores. Finally, also genetically predisposition may alter the prognosis—for example patients with Gilbert syndrome have a high risk of liver injury after APAP overdose (Esteban & Pérez-Mateo, 1999). The summary of risk factors of liver injury after paracetamol poisoning is presented in Table 1.

TABLE 1 Risk factors paracetamol-induced hepatotoxicity divided into groups related to exposure, patient's medical history and laboratory results.

Risk of hepatotoxicity	Risk factors related to intoxication circumstances	Risk factors related to information from patient's history and examination	Risk factors related to laboratory findings at admission
Higher	<ul style="list-style-type: none"> – High dose of paracetamol (≥ 40 g) – Co-ingestion of other hepatotoxic substances – Multiple overdoses 	<ul style="list-style-type: none"> – Chronic alcohol intake – Malnutrition – Chronic liver disease – Obesity – Gilbert's syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> – Elevated ALT, AST during admission – Prolonged prothrombin time at admission – ALT \times
Lower	<ul style="list-style-type: none"> – "Time to NAC" shorter than 8 h – Early GI tract decontamination 	<p>[APAP]_p > 10,000 mg/L \times IU/L</p> <ul style="list-style-type: none"> – Simultaneous alcohol consumption 	<ul style="list-style-type: none"> – [APAP]_p within normal range – Prothrombin time within normal range

The table summarizes factors which used for risk assessment (Burns et al., 2020; Chiew et al., 2017; Chomchai & Chomchai, 2018; Wong & Graudins, 2017; Wong, Sivilotti, & Graudins, 2017; Youn, Babar, Choudhary, Kutner, & Pyrsopoulos, 2016).

Management of acute poisoning

Risk estimation of liver toxicity after a single overdose can be obtained using Rumack-Matthew nomogram (Rumack, 1981). This is semilogarithmic graph of modeled APAP concentration during the time after ingestion (Fig. 2). Maximal APAP concentration in this model starts at 4 h after ingestion, when absorption is likely to be completed, at 150 mg/L (“treatment line”), and at 200 mg/L for “probable hepatotoxicity line.” If $[APAP]_P$ in specific time after exposure is above treatment line, this is an indication for NAC administration. This evaluation is quick and easy to apply and it is widely used until today. The main disadvantage of this nomogram is that its accuracy diminishes after time-point 16 h.

Gastrointestinal tract decontamination should be performed after single ingestion as soon as possible, but it is the most effective within the first 2 h. Activated charcoal in single dose absorbs acetaminophen, however repeated doses of AC are not recommended (Chiew, Gluud, Brok, & Buckley, 2018).

Antidote treatment is based on *N*-acetylcysteine was (Chiew et al., 2018), which is most often given intravenously. IV regime includes 21-h infusion with variable rate: first hour 150 mg/kg/h; then 4 h of rate 12.5 mg/kg/h and rest with 6.25 mg/kg/h. If hepatotoxicity occurs, the last infusion is prolonged until symptoms improvement or liver transplantation. Recently, it was proven that 12 h regime of NAC is noninferior to 21 h regime in hepatic injury prevention (Pettie et al., 2019). The most common side effects of NAC are nausea, and vomiting.

APAP is a small compound, which can be easily removed by means of extracorporeal elimination. Indications for this treatment include: (1) paracetamol serum concentration >1000 mg/L (6620 $\mu\text{mol/L}$) and an antidote is not administered; (2) paracetamol serum concentration >700 mg/L, the antidote is not administered and patient has one of following symptoms: altered mental status, metabolic acidosis with hyperlactatemia; (3) patient receives antidote but paracetamol serum concentration is over 900 mg/L and patient has one of following symptoms: altered mental status, metabolic acidosis with hyperlactatemia. For paracetamol poisoning, intermittent hemodialysis is recommended (Gosselin et al., 2014).

Patients with acute liver failure should be monitored and considered for liver transplantation. Criteria for LTx after paracetamol poisoning are: (1) Acidemia—pH below 7.3 or lactate over 3.0 mM after fluid resuscitation and (2) coagulopathy with INR over 6.5 or encephalopathy grade III or IV or creatinine level over 3.3 mg/dL. Patient with severe liver injury after paracetamol exposure should be managed in specialty medical centers (Yoon et al., 2016).

Chronic poisoning

Even a daily dose below 4 g/day, but repeated for a prolonged time may induce DILI (Zimmerman & Maddrey, 1995). The diagnosis of paracetamol-induced liver injury after chronic exposure is mostly based on exclusion of other causes, unless the history of excessive intake is clear. The latency period is several days after high therapeutic or supratherapeutic doses.

Some patients are more susceptible—especially those with a history of alcohol chronic consumption, malnutrition, and intensive weight loss. Chronic ethanol consumption induces CYP2E1, which increases the production of NAPQI

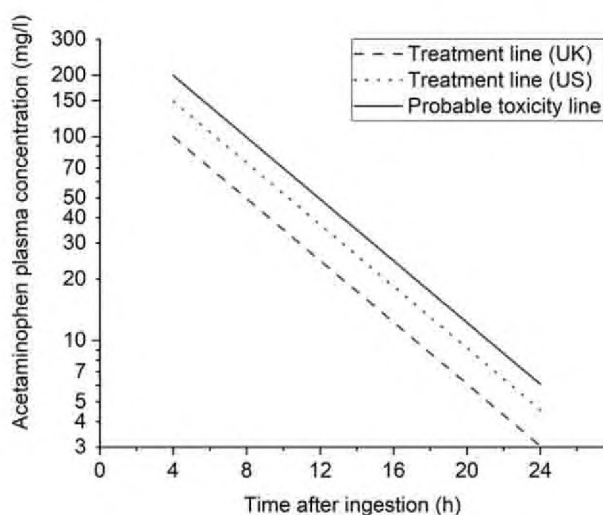


FIG. 2 Rumack-Matthew nomogram. Rumack-Matthew nomogram with treatment line and probable toxicity line. These lines are function graphs of $y = 200 \cdot 0,86^x$ (dashed line), $y = 300 \cdot 0,86^x$ (dotted line), and $y = 400 \cdot 0,86^x$ (solid line). They are called: treatment line (United Kingdom), treatment line (United States), probable toxicity line, respectively.

(Nelson, 2019). Additionally, chronic alcoholics are at risk of malnutrition, with depleted hepatic glutathione stores and its impaired intracellular transportation. Finally, excessive alcohol consumption impairs the ability to correctly recognize danger and may delay seeking medical assistance.

Immediate hypersensitivity

Paracetamol-induced hypersensitivity reactions are heterogeneous in clinical presentation and underlying mechanisms. When immediate reactions to paracetamol occur in subjects cross-reacting to NSAIDs (more details—see the section “Application to other areas”), the suggested mechanism is related to its pharmacological effect, namely weak inhibition of cyclooxygenase-1, which results in alteration in arachidonic acid metabolism followed by overproduction of cysteinyl leukotrienes (Thompson et al., 2019). Whereas, an immediate hypersensitive reaction is reported in patient who is tolerant of NSAIDs, it implies alternative mechanism that stems from immune—IgE-dependent reaction. Such reaction is selective in nature and relies on production of drug-specific IgE at initial exposures in susceptible individuals. Subsequent treatments result in binding drug to IgE attached to its high-affinity receptors on mastocytes and basophils, degranulation of these cells and releasing vasoactive mediators, such as histamine and tryptase (Lee, 2017). Finally, when considering the mechanisms of immediate hypersensitivity, one should keep in mind, that different paracetamol commercial formulations commonly contain a number of excipients, like preservatives or colorings, which may be a cause of hypersensitivity by themselves (Lee, 2017).

The listed above mechanisms may be responsible for multiple clinical presentations of hypersensitivity, involving skin, mucosa, gastrointestinal tract, cardiovascular, and respiratory systems. They develop usually within 1 h after drug ingestion. The most common manifestations are urticaria and angioedema, bronchospasm with breathlessness. Hypotension, tachycardia, and anaphylactic shock are much less common. Abdominal pain, nausea, vomiting, and diarrhea are also possible. The severity ranges from the local symptom or sign to anaphylaxis. Obviously, previous tolerance of paracetamol does not protect from hypersensitivity reaction at subsequent exposure. Although immediate hypersensitivity to paracetamol is thought to be low, clinicians should be aware of it, particularly because of potentially severe outcomes including anaphylaxis (Thompson et al., 2019).

It is also worth to mention, that maternal paracetamol use during pregnancy has been accused of increasing the risk of childhood asthma. Meta-analyses dedicated to this issue showed increased odds of wheezing and asthma in infants, but the point of criticism was high heterogeneity across the analyzed surveys. Therefore, however existing data suggest an association between prenatal use of paracetamol and childhood asthma, there is a need for more well-designed, prospective, interventional studies to confirm it (Castro-Rodriguez, Forno, Rodriguez-Martinez, & Celedón, 2016).

Delayed hypersensitivity

Delayed reactions to paracetamol arise after T-cells response, which involves various effector cells responsible for hypersensitivity type IVa–IVc according to revised Gell-Coombs classification (Lee, 2017). Paracetamol is known to induce mild exanthemas (maculopapular eruption, MPE; fixed drug eruption, FDE) and severe cutaneous adverse reactions (Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, SJS/TEN; drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) (Lee et al., 2019).

MPE is one of the most common delayed drug hypersensitivity reactions. Clinical picture corresponds to morbilliform exanthem, which spreads on the trunk and limbs about 7 days after the start of drug administration. Its immunologic mechanism is driven by specific CD4 cells, and to the lesser extent CD8 cells releasing perforin and granzyme B. Paracetamol often induces also FDE: solitary, well-demarcated, red to brown macules, which occur within a few hours after drug intake anywhere on the skin with a predilection to lips, groin, genitalia, hands, and feet. Skin signs are mediated by drug-specific CD8 T cells, which are located intraepidermally. DRESS is characterized by widespread maculopapular exanthema with accompanying peripheral blood eosinophilia, low-grade fever and organ dysfunction, usually liver injury. Symptoms typically develop within 2–6 weeks of treatment initiation. Pathologically, DRESS is related to eosinophilic inflammation with IL-5 and IL-4 predominance. Paracetamol may be also a culprit drug in SJS/TEN, but induces relatively mild symptoms. SJS/TEN starts with influenza-like symptoms followed by target-like skin lesions, blisters, mucosal ulcerations, conjunctivitis, and laboratory abnormalities (particularly anemia and lymphopenia). Loss of fluids and electrolytes due to extensive skin detachment may result in severe complications including hypovolemic shock and multiple organs failure. Therefore, SJS/TEN is potentially life-threatening condition with mortality rate reaching 45% in the most severe cases. Cell-mediated cytotoxicity plays a key role in its pathogenesis. Massive apoptosis of the keratinocytes is mediated by Fas/Fas ligand interaction and perforin, granzysin, and granzyme B released from cytotoxic CD8 cells and NK cells. The latency period

between treatment initiation and onset of symptoms in SJS/TEN ranges from 4 to 28 days, but for paracetamol is usually short—a few days (Demoly et al., 2014; Lee, 2017; Porebski, Gschwend-Zawodniak, & Pichler, 2011).

Diagnosis and management of paracetamol-induced hypersensitivity reactions

A suspected drug has to be properly identified, as paracetamol has many trade names. Anamnesis should involve detailed information about time relationships between drug intake and symptoms (when they started, how long they persist), subsequent exposures to paracetamol (substances tolerated on the next occasion after the episode of hypersensitivity is unlikely to be a culprit), other drugs taken with paracetamol at the same time (other possible causative agents, single- or cross-reactions to NSAIDs). Also reaction induced by excipients, instead of an active substance, has to be taken into account. In case of SJS/TEN, it may happen that influenza-like prodromes are treated by antipyretic (e.g., paracetamol), but in fact a reaction is induced by a drug taken previously, what may result in causative misdiagnosis. Differential diagnosis at anamnesis includes, first of all skin symptoms of common diseases such as viral infections or chronic urticaria (Lee, 2017).

Skin prick test can be applied to detect IgE-mediated paracetamol allergy, but its sensitivity is low. A negative result may be also due to non-IgE-dependent mechanism of immediate hypersensitivity. Blood testing for specific IgE to paracetamol has been used in research, but it performed poorly (de Paramo et al., 2000; Thompson et al., 2019). Delayed reading of intradermal tests and patch tests with paracetamol may be helpful in diagnosing delayed reactions. These tests are specific, but not sensitive. The lymphocyte transformation test is an *in vitro* assay recommended in delayed reactions, but again it is used mostly for research purposes (Lee, 2017; Porebski et al., 2011).

Considering the above, drug provocation test with paracetamol turns out a reference diagnostic tool for formal causal diagnosis of hypersensitivity. Provocation should be carried out under supervision of the experienced clinicians in the setting that ensure the safety of patients re-exposed to paracetamol. Protocols can be individually adjusted depending on the severity of the initial hypersensitivity reaction. The initial dose usually ranges from 1/10 to 1/4 of the therapeutic dose and is followed by incremental doses with the maximal dose established at adult therapeutic dose. If hypersensitivity symptoms occur, the test is stopped and considered positive. Challenges are contraindicated during pregnancy, in patients with severe hypersensitivity reaction in anamnesis (SJS/TEN, DRESS, severe anaphylaxis, severe organ specific reactions, e.g., hepatitis), or with severe concomitant diseases (Kidon et al., 2018).

In the management of hypersensitivity reactions, suspected drugs should be stopped until the causal diagnostic work-up is performed. Later on, avoidance of substance confirmed as a culprit drug is necessary. This general rules apply also to hypersensitivity to paracetamol. Immediate reactions are usually treated with antihistamines, and depending on leading symptoms and their severity, with inhaled beta-mimetics, corticosteroids, oxygen, intravenous fluids, and intramuscular adrenaline. Therapy of delayed reactions is based on symptomatic treatment involving systemic corticosteroids and management in intensive care units in the most severe manifestations (e.g., SJS/TEN). As a patient hypersensitive to paracetamol often tolerates other antipyretics and painkillers, an alternative drug should be proposed, when its safety is confirmed by oral challenge. Management of cross-reactivity between paracetamol and NSAIDs is discussed more in details in the next section (Lee, 2017).

Applications to other areas

Acetaminophen poisoning is an example of intrinsic DILI. This type of dose related liver injury may also occur after exposure to high doses of other agents, for example niacin, aspirin, cocaine, IV amiodarone, anabolic steroids, cyclosporine, valproic acid, statins, IV methotrexate, and other cancer chemotherapy (Andrade et al., 2019; Hoofnagle & Björnsson, 2019). Exclusive ALT elevation after drug exposure might be also a phenotype of idiosyncratic DILI (Andrade et al., 2019). Non-APAP, idiosyncratic DILI is the second most common etiology of ALF and accounts for 10%–20% of ALF in developed countries (Stravitz & Lee, 2019).

In everyday practice, immediate hypersensitivity to paracetamol is often considered in conjunction with NSAIDs hypersensitivity, as paracetamol and NSAIDs have similar indications and mechanisms of action. Cyclooxygenases inhibition by NSAIDs accounts for their cross-reactive reactions, while paracetamol is only a weak inhibitor of cyclooxygenases. In clinic, it is reflected by the fact that up to 90% of NSAIDs hypersensitive patients tolerate paracetamol up to 500 mg. They usually tolerate also preferential and selective cyclooxygenase-2 inhibitors (such as meloxicam and celecoxib, respectively). Only a minority of hypersensitive patients (2%–10%) cross-react to paracetamol and NSAIDs. On the other hand, a patient with selective IgE-dependent allergy to paracetamol, may tolerate all NSAIDs. From a clinical point of view, hypersensitivity reactions related to IgE and to cyclooxygenase inhibition are often indistinguishable. Therefore, after positive oral challenge with paracetamol, a subsequent provocation with aspirin, playing a role of a NSAIDs representative, is

necessary. If aspirin is tolerated, patients must avoid paracetamol, but will be able to tolerate NSAIDs. Patients presenting hypersensitivity reactions in both provocation tests, with paracetamol and aspirin, pose a management dilemma. They may be challenged under medical supervision with celecoxib, as a potential safe alternative (Gabrielli, Langlois, & Ben-Shoshan, 2018; Kowalski et al., 2011; Thompson et al., 2019).

Other agents of interest

Paracetamol is a specific compound which has the direct hepatotoxicity effect. Prevalence of liver injury due to other non-opioid analgesic drugs is not so high, but it also should be taken into account. In case of opioids, only combination these drugs with paracetamol increase the probability of liver injury (*LiverTox*, 2012).

Acetylsalicylic acid—Long-term therapy with high doses may result in elevations of ALT levels. Risk of hepatotoxicity rises when dose exceeds 100 mg/kg. This condition is often clinically asymptomatic. Acetylsalicylic acid is also associated with the occurrence of Rey's syndrome. This severe condition usually develops in children and young adults and clinical picture include metabolic acidosis, hepatic encephalopathy, and coma with high mortality. Nowadays, thanks to increasing awareness, this syndrome is incidental (*LiverTox*, 2012).

Diclofenac—15% of patients during chronic therapy have elevated serum aminotransferases levels, but clinically detectable liver function impairment is rare. Interestingly, diclofenac is able to cause clinical states very similar to chronic hepatitis due to its long latency period (Sriuttha, Sirichanchuen, & Permsuwan, 2018).

Celecoxib is able to induce both hepatocellular and cholestatic liver injury including prolonged jaundice and pruritus, but its prevalence is incidental. The mechanism of injury probably has an immune background (*LiverTox*, 2012).

Mini-dictionary of terms

Adverse drug event. An injury resulting from a medical occurrence related to a drug and including medication errors, hypersensitivity reactions and overdoses.

Anaphylaxis. An acute and potentially life-threatening systemic hypersensitivity reaction caused by mediators released from mastocytes and basophils.

Antidote. A substance used for reversing the effect of the toxin. Antidotes can be specific, with a particular way of acting, for example naloxone for opioid overdose, or unspecific such as activated carbon which binds a large group of toxins preventing them from absorption to central compartment.

Extracorporeal elimination. It is a way of accelerating the elimination of a drug or toxin from the bloodstream using special tools that cleanse the blood outside the patient's body. Hemodialysis, hemoperfusion, and hemofiltration are the main methods of extracorporeal elimination. They differ in the efficiency of removing various substances from the blood. Each procedure requires a dialysis catheter or other vascular access that provides proper blood flow through the filter or absorption column.

Acute hepatic failure. It is rapid onset of symptoms of liver failure with coagulopathy, encephalopathy, and jaundice developed in short period in the absence of chronic liver disease. It is caused by paracetamol, hepatic ischemia, hepatitis (viral and autoimmune) and other hepatotoxic agents, drugs, industrial, or natural compounds. This condition has a 30% mortality (Stravitz & Lee, 2019).

Nomogram. It is a graph prepared for quick, simple and approximate determination (without any calculation) of the variable value. Such an example is the Rumack-Matthew nomogram, where, knowing the time from abuse and the concentration of paracetamol, the information about the risk of hepatotoxicity can be easily obtained.

Drug hypersensitivity reactions. Drug-induced reactions clinically resembling allergy, which are divided into **immune (allergic)** and **nonimmune (nonallergic)** reactions. Evidence for the immunological mechanism (either drug-specific T cells or antibodies) is demonstrated in allergic reactions. Whereas in nonallergic reactions, immunological mechanism is not confirmed or another background (e.g., nonspecific histamine release from mastocytes and basophiles, alternation in arachidonate metabolism related to cyclooxygenase inhibition) is suggested.

Immediate and nonimmediate drug hypersensitivity reactions. They are defined depending on the time of onset. Immediate reactions occur within 1–6 h after drug intake (e.g., urticaria, angioedema, bronchospasm). Nonimmediate reactions take place any time as from 1 h after exposition to drug, but usually after many days of treatment (e.g., maculopapular exanthema, Stevens-Johnson syndrome).

Key facts of paracetamol-induced toxicity and hypersensitivity

- Paracetamol in great majority is conjugated with sulfuric and glucuronic acids, but 5% of the absorbed dose is oxidized mostly by CYP2E1 producing toxic metabolite NAPQI.
- Acute poisoning presents four clinical stages: I—gastrointestinal symptoms; II—development of liver injury with a resolution of GI symptoms; III—clinically apparent liver failure; IV—outcome: death, liver transplantation or full recovery.
- *N*-Acetylcysteine administration, according to as an antidote is the most important intervention after paracetamol overdose. NAC provides –SH groups for glutathione regeneration. GSH reacts with NAPQI forming nontoxic conjugates.
- Evaluation of hepatotoxicity risk and antidote treatment indications after a single overdose can be obtain from Rumack-Matthew nomogram.
- Chronic poisoning may occur even with supratherapeutic doses, ingested for a prolonged time in specific, susceptible populations.
- The majority of patients hypersensitive to NSAIDs tolerate paracetamol up to 500 mg.
- Immediate reactions, including anaphylaxis can be manifestations of selective hypersensitivity to paracetamol.
- Paracetamol is known to induce SJS/TEN with a mild clinical course.

Summary points

- Paracetamol poisoning is common all over the world and in some regions is an important public health problem.
- Mechanism of hepatotoxicity is related to the presence of *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine, which impairs mitochondrial metabolism leading to hepatocytes necrosis.
- Nausea and vomiting are early symptoms of overdose, followed by an increase in ALT and AST levels.
- Management of acute poisoning relies on gastrointestinal tract decontamination with activated charcoal, antidote (*N*-acetylcysteine) IV administration according to Rumack-Matthew nomogram, and when necessary, extracorporeal removal of paracetamol and liver transplantation.
- Outcomes of paracetamol poisoning are very different—from complete recovery to death.
- Hypersensitivity to paracetamol involve immediate reactions such as urticaria, bronchospasm, anaphylaxis, and delayed reactions, including the most the most severe one—SJS/TEN.
- As skin tests and *in vitro* assays perform poorly, a supervised oral provocation is usually required for the diagnosis of hypersensitivity reactions to paracetamol.
- Management of paracetamol hypersensitivity is based on long-term drug avoidance and finding a safe alternative antipyretics.

References

- Agrawal, S., & Khazaeni, B. (2020). *Acetaminophen toxicity*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing(2020). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>.
- Andrade, R. J., Aithal, G. P., Björnsson, E. S., Kaplowitz, N., Kullak-Ublick, G. A., Larrey, D., et al. (2019). EASL clinical practice guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*, 70(6), 1222–1261. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>.
- Bannwarth, B. (2004). Gastrointestinal safety of paracetamol: Is there any cause for concern? *Expert Opinion on Drug Safety*, 3(4), 269–272. <https://doi.org/10.1517/14740338.3.4.269>.
- Burns, M. J., Friedman, S. L., & Larson, A. M. (2020). *Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Pathophysiology, presentation, and evaluation*. In J. Grayzel (Ed.), *UpToDate*(2020). <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation>.
- Castro-Rodriguez, J. A., Forno, E., Rodriguez-Martinez, C. E., & Celedón, J. C. (2016). Risk and protective factors for childhood asthma: What is the evidence? *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 4, 1111–1122.
- Chiew, A. L., Gland, C., Brok, J., & Buckley, N. A. (2018). Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003328.pub3>.
- Chiew, A. L., Isbister, G. K., Kirby, K. A., Page, C. B., Chan, B. S. H., & Buckley, N. A. (2017). Massive paracetamol overdose: An observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). *Clinical Toxicology*, 55(10), 1055–1065. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1334915>.
- Chomchai, S., & Chomchai, C. (2018). Being overweight or obese as a risk factor for acute liver injury secondary to acute acetaminophen overdose. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 27(1), 19–24. <https://doi.org/10.1002/pds.4339>.

- de Paramo, B., Gancedo, Q., Cuevas, M., Camo, I., Martín, J., & Cosmes, E. (2000). Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 85, 508–511.
- Demoly, P., Adkinson, N. F., Brockow, K., Castells, M., Chiriac, A. M., Greenberger, P. A., et al. (2014). International consensus on drug allergy. *Allergy*, 69, 420–437.
- Esteban, A., & Pérez-Mateo, M. (1999). Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert's syndrome. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 24(1), 9–13. <https://doi.org/10.1007/BF03190005>.
- Gabrielli, S., Langlois, A., & Ben-Shoshan, M. (2018). Prevalence of hypersensitivity reactions in children associated with acetaminophen: A systematic review and meta-analysis. *International Archives of Allergy and Immunology*, 176(2), 106–114.
- Gosselin, S., Jutrlink, D. N., Kielstein, J. T., Ghannoum, M., Lavergne, V., Nolin, T. D., et al. (2014). Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clinical Toxicology*, 52(8), 856–867. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.946994>.
- Gummin, D. D., Mowry, J. B., Spyker, D. A., Brooks, D. E., Beuhler, M. C., Rivers, L. J., et al. (2019). 2018 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th annual report. *Clinical Toxicology*, 57(12), 1220–1413. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1677022>.
- Gunnell, D., Murray, V., & Hawton, K. (2000). Use of paracetamol (acetaminophen) for suicide and nonfatal poisoning: Worldwide patterns of use and misuse. *Suicide & Life-Threatening Behavior*, 30(4), 313–326.
- Hoofnagle, J. H., & Björnsson, E. S. (2019). Drug-induced liver injury—Types and phenotypes. *New England Journal of Medicine*, 381(3), 264–273. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1816149>.
- Keunon-McGill, S., & McGill, M. (2017). Extrahepatic toxicity of acetaminophen: Critical evaluation of the evidence and proposed mechanisms. *Journal of Clinical and Translational Research*. <https://doi.org/10.18053/jctres.03.201703.005>.
- Kidon, M., Blanca-Lopez, N., Gomes, E., Terreehorst, I., Tanno, L., Ponvert, C., et al. (2018). EAACI/ENDA position paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatric Allergy and Immunology*, 29(5), 469–480.
- Kowalski, M. L., Makowska, J. S., Blanca, M., Bavbek, S., Bochenek, G., Bousquet, J., et al. (2011). Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – Classification, diagnosis and management: Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy*, 66, 818–829.
- Lee, Q. U. (2017). Hypersensitivity to antipyretics: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Hong Kong Medical Journal*, 23, 395–403.
- Lee, S.-Y., Nam, Y. H., Koh, Y.-I., Kim, S. H., Kim, S., Kang, H.-R., et al. (2019). Phenotypes of severe cutaneous adverse reactions caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 11(2), 212–221.
- LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury*. (2012). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2012). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.
- Nelson, L. (Ed.). (2019). *Goldfrank's toxicologic emergencies*. (11th ed.). McGraw-Hill Education.
- Pettie, J. M., Caparotta, T. M., Hunter, R. W., Morrison, E. E., Wood, D. M., Durgan, P. J., et al. (2019). Safety and efficacy of the SNAP 12-hour acetylcysteine regimen for the treatment of paracetamol overdose. *EClinicalMedicine*, 11, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.04.005>.
- Porebski, G., Gschwend-Zawodniak, A., & Pichler, W. J. (2011). In vitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy. *Clinical and Experimental Allergy*, 41(4), 461–470.
- Rumack, B. H. (1981). Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Archives of Internal Medicine*, 141(3), 380–385. <https://doi.org/10.1001/archinte.141.3.380>.
- Sriuttha, P., Sirichanchuen, B., & Permsuwan, U. (2018). Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of Hepatology*, 2018, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2018/5253623>.
- Stravitz, R. T., & Lee, W. M. (2019). Acute liver failure. *The Lancet*, 394(10201), 869–881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31894-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31894-X).
- Thompson, G., Bundell, C., & Lucas, M. (2019). Paracetamol allergy in clinical practice. *Australian Journal of General Practice*, 48(4), 216–219.
- Wong, A., & Graudins, A. (2017). Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clinical Toxicology*, 55(8), 879–892. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1317349>.
- Wong, A., Sivilotti, M. L. A., & Graudins, A. (2017). Accuracy of the paracetamol-aminotransferase multiplication product to predict hepatotoxicity in modified-release paracetamol overdose. *Clinical Toxicology*, 55(5), 346–351. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1290253>.
- Yoon, E., Babar, A., Choudhary, M., Kutner, M., & Prysopoulos, N. (2016). Acetaminophen-induced hepatotoxicity: A comprehensive update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 4(2), 131–142. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2015.00052>.
- Zimmerman, H. J., & Madkrey, W. C. (1995). Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology*, 22(3), 767–773.

Oświadczenia współautorów

Publikacja 1

Kraków, dnia 11.05.2022

Dr n. med. Katarzyna Piotrowicz-Wójcik

.....
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

*Hypersensitivity Reactions in Serious Adverse Events Reported for Paracetamol in the
EudraVigilance Database, 2007-2018*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

nadzór merytoryczny, pomoc w przygotowaniu manuskryptu i przygotowaniu bazy danych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Iwony Popiołek przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Katarzyna Piotrowicz-Wójcik
.....
/podpis współautora/

Kraków, dnia 11.05.2022

Dr hab. n. med. Grzegorz Porębski

.....
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

*Hypersensitivity Reactions in Serious Adverse Events Reported for Paracetamol in the
EudraVigilance Database, 2007-2018*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie
i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

nadzór merytoryczny, pomoc w przygotowaniu manuskryptu i przygotowaniu bazy danych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy
wykazuje indywidualny wkład lek. Iwony Popiołek przy opracowywaniu koncepcji,
wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



.....
/podpis współautora/

Publikacja 2

Kraków, dnia 06.05.2022

Dr n. med. Piotr Hydzik
Kierownik Kliniki Toksykologii i Chorób Środowiskowych
Katedry Toksykologii i Chorób Środowiskowych

.....
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Risk Factors for Hepatotoxicity Due to Paracetamol Overdose in Adults

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:
nadzór merytoryczny, pomoc w przygotowaniu manuskryptu i przygotowaniu bazy danych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Iwony Popiołek przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

BC KIEROWNIKA
Kliniki Toksykologii i Chorób Środowiskowych MS CM

.....
dr n. med. Piotr Hydzik

/podpis współautora/

Kraków, dnia 13.10.2021

dr n. o zdr. Paweł Jagielski
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy

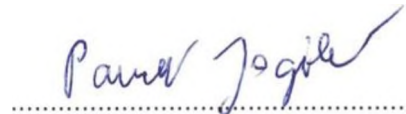
pt. Risk Factors for Hepatotoxicity Due to Paracetamol Overdose in Adults

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

przygotowanie obliczeń statystycznych.

Procentowy udział w jego powstanie określłam na 5%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Iwony Popiołek przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



/podpis współautora/

Lek Monika Śródkowska
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

Kraków, dnia 04 10 21

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy

pt. Risk Factors for Hepatotoxicity Due to Paracetamol Overdose in Adults

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

Przygotowanie bazy danych

Procentowy udział w jego powstanie określam na 5%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Iwony Popiołek przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Monika Śródkowska

/podpis współautora/

Kraków, dnia 27.10.21...

lek. Karol Mystelc
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy

pt. Risk Factors for Hepatotoxicity Due to Paracetamol Overdose in Adults

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

przygotowanie i opracowanie bazy danych

Procentowy udział w jego powstanie określłam na 5%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Iwony Popiołek przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Karol Mystelc

/podpis współautora/

Kraków, dnia 11.05.2022

Dr hab. n. med. Grzegorz Porębski

.....
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Risk Factors for Hepatotoxicity Due to Paracetamol Overdose in Adults

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

nadzór merytoryczny, pomoc w przygotowaniu manuskryptu i przygotowaniu bazy danych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Iwony Popiołek przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



.....
/podpis współautora/

Publikacja 3

Kraków, dnia 22.12.2022

lek. Magdalena Błasiak

.....
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

*Diagnostic Value of Oral Provocation Tests in Drug Hypersensitivity Reactions Induced by
Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Paracetamol*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

współudział w gromadzeniu danych i przygotowaniu manuskryptu.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Iwony Popiołek przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Magdalena Błasiak

.....
/podpis współautora/

lek. Aleksandra Kozak - *Luciana Kozak*
lek. Aleksandra Kozak

Kraków, dnia 22.12.2022

.....
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

*Diagnostic Value of Oral Provocation Tests in Drug Hypersensitivity Reactions Induced by
Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Paracetamol*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: współudział w gromadzeniu danych i przygotowaniu manuskryptu.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Iwony Popiołek przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

A. Kozak
.....
/podpis współautora/

Kraków, dnia 07.12.2022

lek. Ewelina Piętał

.....
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

*Diagnostic Value of Oral Provocation Tests in Drug Hypersensitivity Reactions Induced by
Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Paracetamol*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

współudział w gromadzeniu danych i przygotowaniu manuskryptu.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Iwony Popiołek przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Ewelina Piętał.....

/podpis współautora/

Kraków, dnia 07.12.2022

Dr n. med. Małgorzata Bulanda

.....
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

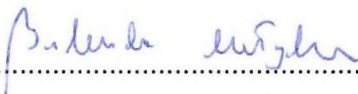
Jako współautor pracy pt.

*Diagnostic Value of Oral Provocation Tests in Drug Hypersensitivity Reactions Induced by
Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Paracetamol*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

współudział w analizie danych i przygotowaniu manuskryptu.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Iwony Popiołek przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....

/podpis współautora/

Kraków, dnia 13.03.2023

Dr hab. n. med. Grzegorz Porębski

.....
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE


Jako współautor pracy pt.

*Diagnostic Value of Oral Provocation Tests in Drug Hypersensitivity Reactions Induced by
Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Paracetamol*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

nadzór merytoryczny, pomoc przy sporządzeniu manuskryptu i przygotowaniu bazy danych

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Iwony Popiołek przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



.....
/podpis współautora/

Rozdział w monografii

Kraków, dnia 13.03.2023

Dr hab. n. med. Grzegorz Porębski

.....
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor rozdziału pt.

*Adverse Events Associated with Analgesics: A Focus on Paracetamol Use
w monografii pt. Treatments, Mechanisms, and Adverse Reactions of Anesthetics
and Analgesics*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie rozdziału w monografii to: nadzór merytoryczny i pomoc przy sporządzeniu tekstu.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. monografii wykazuje indywidualny wkład lek. Iwony Popiołek przy opracowywaniu koncepcji, zebrania i interpretacji danych potrzebnych do przygotowania tej pracy.



.....
/podpis współautora/

