

Ishodi testiranja preosjetljivosti na peniciline u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju

Ivaniš, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:354540>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Anja Ivaniš

**ISHODI TESTIRANJA
PREOSJETLJIVOSTI NA PENICILINE U
DNEVNOJ BOLNICI ZA KLINIČKU
FARMAKOLOGIJU**

Diplomski rad

Osijek, 2020.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Anja Ivaniš

**ISHODI TESTIRANJA
PREOSJETLJIVOSTI NA PENICILINE U
DNEVNOJ BOLNICI ZA KLINIČKU
FARMAKOLOGIJU**

Diplomski rad

Osijek, 2020.

Rad je ostvaren u: Dnevna bolnica za kliničku farmakologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
KBC Osijek

Mentor rada: doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović, dr. med.

Rad ima 32 lista i 9 tablica.

Predgovor

Zahvaljujem dragoj mentorici doc. dr. sc. Suzani Mimici Matanović, dr. med., za sav uloženi trud, strpljenje i pomoć prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji te dugogodišnjem dečku Krešimiru koji su mi bili najveća podrška kako sada, tako i tijekom cjelokupnog studiranja, kao i svim prijateljima koji su učinili cijeli ovaj put lakšim i ljepšim.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Struktura i klasifikacija penicilina	1
1.2. Tipovi reakcija preosjetljivosti i njihove kliničke manifestacije	1
1.3. <i>In vitro</i> testiranje preosjetljivosti na peniciline	2
1.4. <i>In vivo</i> testiranje preosjetljivosti na peniciline	3
1.5. Utjecaj vremenskog razmaka i tipa primarne reakcije na ishod testiranja	6
1.6. Čimbenici rizika iz osobne anamneze u osoba s prijavljenom preosjetljivosti na peniciline	6
1.7. Križna preosjetljivost penicilina i cefalosporina	8
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	9
3. ISPITANICI I METODE.....	10
3.1 Ustroj studije.....	10
3.2 Ispitanici	10
3.3 Metode	10
3.4 Statističke metode.....	10
4. REZULTATI.....	11
5. RASPRAVA	18
6. ZAKLJUČAK	25
7. SAŽETAK.....	26
8. SUMMARY	27
9. LITERATURA.....	28
10. ŽIVOTOPIS	32

POPIS KRATICA

ACE – engl. *Angiotensin-converting enzyme*

angiotenzin-konvertirajući enzim

AGEP – engl. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*

BAT – engl. *Basophil Activation Test*

DIHS – engl. *Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome*

DRESS – engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

EKG – elektrokardiogram

FEIA – engl. *Flourescent Enzyme Immunoassay*

FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi

RAST – engl. *Radio Allergo Sorbent Test*

POPIS TABLICA

Tablica 1. Raspodjela ispitanika prema učinjenim testovima i ishodu testiranja.....	11
Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema spolu i ishodu testiranja.....	12
Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema postojanju primarne reakcije, primjeni penicilina/ drugih antibiotika u odnosu na ishod testiranja.....	13
Tablica 4. Ispitanici prema manifestacijama primarne reakcije na peniciline u odnosu na ishod testiranja.....	14
Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema tipu primarne reakcije preosjetljivosti i ishodu testiranja	15
Tablica 6. Preosjetljivost na druge alergene u odnosu na ishod testiranja	15
Tablica 7. Prisutnost komorbiditeta s obzirom na ishod testiranja.....	16
Tablica 8. Raspodjela ispitanika prema obiteljskoj anamnezi i ishodu testiranja	16
Tablica 9. Karakteristike ispitanika s pozitivnim ishodom testiranja	17

1. UVOD

1.1. Struktura i klasifikacija penicilina

Penicilini spadaju u skupinu β -laktamskih antibiotika uz cefalosporine, monobaktame, karbapeneme i inhibitore β -laktamaze. Nazvani su po β -laktamskom prstenu kao dijelu njihove kemijske strukture. On nosi sekundarnu amino-grupu (RNH-) zamjenom čijeg R-ostatka se omogućuje vezanje različitih postraničnih lanaca. Uz β -laktamski prsten, u kemijskoj strukturi penicilina, nalazi se i tiazolidindionski prsten s kojim zajedno čini jezgru 6-aminopenicilanske kiseline. Klasifikacija penicilina se bazira na opisanoj kemijskoj strukturi, točnije supstituentima i postraničnim lancima (R-ostacima) vezanima za β -laktamski prsten zbog čega se oni međusobno razlikuju po temeljnim farmakološkim i antibakterijskim svojstvima (1).

Spektar djelovanja penicilina se povećavao kroz razvoj novih formulacija. Počevši od benzilpenicilina (penicilina G), koji je primarno djelotvoran protiv gram-pozitivnih bakterija, došlo je do potrebe za penicilinima šireg spektra djelovanja zbog početka razvoja bakterijskih gena za β -laktamazu koja ima sposobnost hidrolizirati β -laktamski prsten na peniciloinisku kiselinu koja nema bakterijsku aktivnost. Tada su razvijeni polusintetski, na β -laktamazu rezistentni penicilini, poput metecilina te nafcilina, nazvani i antistafilokokni lijekovi zbog učinkovitijeg učinka na stafilokoke. Proširenjem spektra djelovanja prema gram-negativnim bakterijama, nastali su aminopenicilini s predstavnicima ampicilinom i amoksicilinom. Naposljetku, razvijeni su i karboksipenicilini (karbenicilin) te ureidopenicilini (piperacilin, mezlocilin, azlocilin) s najširim spektrom djelovanja i potentnošću i prema *Pseudomonas aeruginosa* zbog čega su poznati i kao antipseudomonasni penicilini (1, 2).

1.2. Tipovi reakcija preosjetljivosti i njihove kliničke manifestacije

Razlikujemo 4 tipa reakcija preosjetljivosti. Tip I je IgE protutijelima posredovana reakcija, tip II je citotoksična reakcija posredovana IgG ili IgM protutijelima, tip III je reakcija posredovana imunim kompleksima koji se talože u tkivima i aktiviraju komplement te reakcija tipa IV koja je kasni, odgođeni tip posredovan staničnim imunim mehanizmima, točnije T-limfocitima, ali moguće i eozinofilima, monocitima i neutrofilima (3, 4). U slučaju reakcije preosjetljivosti na penicilin, dva glavna tipa reakcija su tip I kao rana reakcija i tip IV kao kasna, odgođena reakcija. Rana reakcija se najčešće događa unutar sat vremena od uzimanja lijeka, a kasna nakon sat vremena. Međutim, ponekad razdoblje između 1 i 6 sati nakon zadnjeg uzimanja lijeka može biti problematično te reakcije u tom razdoblju mogu biti

posredovane i IgE protutijelima i T-limfocitima. Utjecaj može imati i način primjene lijeka s obzirom da se reakcija najčešće rapidnije javlja kod parenteralne primjene u odnosu na oralnu, posebno ukoliko ulogu ima i formiranje metabolita lijeka (5). Kliničke manifestacije reakcije preosjetljivosti tipa I uključuju urtikariju, angioedem, bronhospazam, laringealni edem te anafilaksiju. S druge strane, reakcije tipa IV mogu se manifestirati u obliku ekcema, makulopapuloznog osipa ili pak urtikarije ili angioedema s kasnim nastupom. Teži oblici ovog tipa preosjetljivosti uključuju Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (*DRESS*) odnosno sindrom preosjetljivosti uzrokovan lijekom (*DIHS*) te akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (*AGEP*) (3, 4, 6). Reakcije preosjetljivosti tipa II i tipa III, znatno su rjeđe u slučaju primjene penicilina, ali su ipak moguće. Reakcije tipa II uključuju anemiju i trombocitopeniju te im je vrijeme pojavnosti od trenutka uzimanja lijeka vrlo varijabilno. S druge strane, reakcije tipa III uključuju reakciju tipa serumske bolesti, vaskulitis, vrućicu i artralgiju te se javljaju kroz 1 – 3 tjedna od uzimanja lijeka (3, 4).

U slučaju reakcija preosjetljivosti na peniciline, antigensku determinantu čine penicilinski razgradni produkti, primarno peniciloińska kiselina te produkti alkalne hidrolize koji se zatim vežu za proteine domaćina (1). Najčešće kliničke manifestacije su kožne (urtikarija, makulopapulozni osip) i gastrointestinalne (dijareja, mučnina, povraćanje) dok se u težim slučajevima javljaju angioedem, bronhospazam, dispneja, tahikardija, hipotenzija i anafilaksija (6). Danas vrlo rijetko mogu se pojaviti i edemi oko zglobova, svrbež i lezije u ustima te intersticijski nefritis, eozinofilija, hemolitička anemija i vaskulitis kao autoimuna reakcija na penicilin-proteinski kompleks (1).

1.3. *In vitro* testiranje preosjetljivosti na peniciline

Prva *in vitro* metoda za testiranje preosjetljivosti na peniciline bio je indirektni test degranulacije bazofilnih granulocita (ITDBG) ili Shelleyev test. Rezultat testa se procjenjivao postotkom degranuliranih bazofilnih granulocita porijekla kunića uz dodatak seruma pacijenta te nakon kontakta s određenim antigenom tj. lijekom. Međutim, problemi u njegovoj primjeni proizlazili su iz poteškoća objektivnog mikroskopskog očitavanja testa u laboratorijima (7). Stoga je danas taj test opsolentan.

Prema hrvatskim smjernicama za *in vitro* dijagnostiku preosjetljivosti posredovane IgE protutijelima iz 2015., za lijekove se provode dva tipa *in vitro* testiranja. Jedan od njih je test aktivacije bazofilnih leukocita (*BAT*), koji za razliku od Shelleyevog testa, koristi metodu

protočne citometrije te mjeri ekspresiju markera aktivacije na površini bazofila nakon vezanja IgE protutijela i degranulacije (8, 9). Prepreka je ta što ima visoku osjetljivost i specifičnost na nutritivne i inhalacijske alergene, ali daje lošije rezultate kod alergija na lijekove, moguće zbog šireg spektra potencijalnih kliničkih manifestacija, ali i činjenice da njihov mehanizam nastanka nije ograničen samo na ranu reakciju preosjetljivosti (9). U slučaju β -laktama osjetljivost mu iznosi oko 50 %, a specifičnost oko 93 % (10). Ovaj test bi mogao biti jedina dijagnostička metoda u slučajevima kada bi kožno testiranje ili test ekspozicije doveli do previsokog rizika od anafilaksije, a specifični IgE ne bi uspio obuhvatiti i lijek i njegove metabolite potencijalno odgovorne za reakciju (9).

Osim *BAT*-a, prema smjernicama se koristi i određivanje vrijednosti specifičnog IgE-a (sIgE). Najstarija metoda za određivanje je *RAST* u kojoj se kao biljezi koriste radioaktivni izotopi. Međutim, otad su se razvile bolje varijante, te se danas preferira fluoroenzimoinmunokemijska sendvič metoda (*FEIA*). Njome se može odrediti koncentracija sIgE na više od 500 alergena. Koncentracija se izražava u klasama (I-VI) ili koncentracijom sIgE (kU/L) (8). Određuje se sIgE na penicilin G, penicilin V, amoksicilin i ampicilin (11). Usporedbom *RAST*-a u odnosu na *FEIA* u slučaju β -laktama, pokazala se veća osjetljivost (između 42.9 % i 75 %), ali manja specifičnost (između 66.7 % i 88.3 %) (12). Iako su metode određivanja sIgE manje osjetljive, ali više specifične u odnosu na kožne testove, ipak se u nekim slučajevima biraju kao glavne. Kao kod *BAT*-a, daje im se prednost kod pacijenata s visokim rizikom od razvoja anafilaksije (8). Uz sIgE može se mjeriti i ukupni IgE, iako u praksi rjeđe u slučaju preosjetljivosti na peniciline, koji također može biti povišen prilikom reakcije preosjetljivosti i nakon nje, a zatim se s vremenom snižava kao i u slučaju sIgE-a. Vrlo je bitno da je taj zaključak izveden iz istraživanja na ispitanicima koji nemaju povijest atopije kod koje je inače uobičajeno IgE povišen (13).

1.4. *In vivo* testiranje preosjetljivosti na peniciline

Primarni i glavni način utvrđivanja (ne)postojanja stvarne preosjetljivosti na peniciline kod osoba s pozitivnom anamnezom je testiranje preosjetljivosti na peniciline. Ono se provodi u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju KBC Osijek od 2016. godine. Prethodno testiranju pacijent mora obaviti pregled kod kliničkog farmakologa te učiniti specifična IgE protutijela na penicilinske antibiotike (penicilin V, penicilin G, amoksicilin, ampicilin). Ukoliko su vrijednosti sIgE protutijela negativne, pacijenta se naručuje na testiranje. Nužno je prekinuti terapiju antihistaminicima tjedan dana prije testiranja te beta blokatorima i ACE

inhibitorima barem 24 h prije testiranja. Prekid terapije antihistaminicima je potreban iz razloga što su sposobni zamaskirati moguću reakciju zbog supresije kožne reaktivnosti 1 – 7 dana od zadnje primjene lijeka, a beta blokatorima i ACE inhibitorima jer bi mogli interferirati s lijekovima koji se primjenjuju u slučaju anafilaksije (adrenalin) (14 – 16). Kontraindikacije za testiranje su određena dermatološka stanja (kronična urtikarija, kožna mastocitoza) zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata te nedavna anafilaksija ili teži oblik odgođene reakcije na peniciline poput TEN-a. (14, 15, 17). Pacijenta se ne može testirati niti ako postoji bilo kakav aktivni znak alergije ili virusna infekcija respiratornog trakta. Nadalje, pri dolasku, pacijentu se uzimaju anamnestički podaci, učini se klinički pregled i EKG, izmjeri krvni tlak i FEV1 pomoću mjerača vršnog protoka zraka (peak flow metar) te se postavi intravenska kanila u slučaju potrebe za primjenom antialergijskog lijeka. Trajanje testiranja je približno 6 h za vrijeme kojega je pacijent cijelo vrijeme monitoriran od strane liječnika i medicinske sestre.

Nakon obavljene pripreme slijedi kožno testiranje na penicilinske metabolite s obzirom da je većina pacijenata alergična upravo na produkte razgradnje penicilina, a ne na intaktne molekule penicilina (17). Stoga, kožno testiranje se primarno provodi s glavnom determinantom – PPL (peniciloil-polilizin, 6×10^{-5} M) i mješavinom dodatnih determinanti – MDM (*minor determinant mixture*) koja se najčešće sastoji od penicilina G (benzilpenicilin, 10000 IU/ml), (benzil)peniciloata i (benzil)peniloata (oba 0.01 M) (13, 16). U našem slučaju koristi se Penicilin DAP test. Osim navedenih reagensa, mogu se koristiti i aminopenicilini – ampicilin i/ili amoksicilin (3 – 25 mg/ml) kod pacijenata sa sumnjom na raniju reakciju preosjetljivosti upravo na te lijekove i/ili u slučaju kada postoji indikacija za njihovu primjenu. Također, može se ispitanika testirati i na klavulansku kiselinu s obzirom na fiksne kombinacije amoksicilina s klavulanskom kiselinom kao inhibitorom β -laktamaze. Ipak, to se rijetko provodi jer je priprema nje kao reagensa komplicirana, stoga se najčešće indirektno, isključivanjem preosjetljivosti na penicilin i amoksicilin, dođe do zaključka kako postoji preosjetljivost upravo na klavulansku kiselinu (14, 17). Uz Penicilin DAP test, u našem slučaju se za ostale navedene reagense koristi Amoxicillin DAP i Clavulanic DAP test te razrijeđeni ampicilin.

Prvi korak kožnog testiranja je epikutani prick test na volarnoj strani desne podlaktice. Provodi se s nerazrijeđenim alergenima (1:1) uz histamin kao pozitivnu kontrolu (10 mg/ml) i razrijeđenu fiziološku otopinu s glicerinom kao negativnu kontrolu (14, 17). Nakon što se koža očisti alkoholom, postavi se po kap alergena na kožu te se vrhom lancete lagano ubode.

Pozitivna reakcija se sastoji u pojavi površinskog edema uz eritem (urtika) na mjestu uboda lancetom s mogućom pojavom svrbeža zbog aktivacije mastocita (17). Rezultati epikutanog prick testa mjere se ravnalom i očitavaju nakon 15 minuta te se pozitivnim rezultatom smatra pojava urtike promjera ≥ 3 mm u odnosu na negativnu kontrolu (14, 15, 17). Njegova osjetljivost je niska u odnosu na idući, intradermalni test te može iznositi svega 50 % (15).

Ukoliko pacijent ne razvije pozitivnu reakciju tijekom epikutanog prick testa, kožno testiranje se nastavlja s intradermalnim testom na volarnoj strani lijeve podlaktice koji se provodi s istim alergenima u tri različita razrjeđenja zbog veće osjetljivosti testa – 1:100, 1:10 i 1:1 uz jednaku pozitivnu (0.01 ml u razrjeđenju od 1:1000) i negativnu kontrolu (14, 18). Injicira se onoliko alergena koliko je potrebno za nastanak mjehurića veličine 2 – 3 mm (0.02 – 0.05 ml). Oko svakog mjehurića, kemijskom olovkom ili markerom, mogu se ocrtati njegove margine kako bi se sa sigurnošću odredilo postojanje pozitivne reakcije (15). 15 – 20 minuta nakon svakog pojedinog injiciranja alergena u određenom razrjeđenju, mjere se i očitavaju rezultati. Pozitivan rezultat je povećanje reakcije na mjestu već postojećeg mjehurića, odnosno pojava urtike promjera ≥ 3 mm u odnosu na negativnu kontrolu (17). S obzirom da je ovaj test 100 – 1000 puta osjetljiviji u odnosu na skin prick test, ima i višu negativnu prediktivnu vrijednost (15).

Zadnji korak, u slučaju da je kožno testiranje koje uključuje epikutani prick test i intradermalni test negativno, predstavlja jednostruko slijepi test peroralne ekspozicije. U najboljem slučaju, izbor lijeka bi trebao odgovarati onome iz primarne reakcije, ukoliko je to moguće (17). Neovisno o izboru lijeka, test peroralne ekspozicije se provodi u nekoliko koraka u različitim dozama. Obično se kreće od 1/10000 do 1/1000 pune pojedinačne doze ovisno o težini primarne reakcije, iako se kod pacijenata niskog rizika može krenuti i od 1/100 do 1/10 pune doze (14, 16). Na taj način se osigurava da simptomi, ukoliko se pojave, budu blagi. Nakon toga, primjenjuje se deseterostruko povećana doza svakih 30 – 60 min do pune pojedinačne doze ili do pojave ikakve reakcije. Povećanje doze može ići u 1 – 2 koraka, ovisno o početnoj dozi. Također, u test ekspozicije može se dodati i placebo što je visoko preporučljivo, posebno u ispitanika s anksioznim poremećajem ili drugim subjektivnim reakcijama kako bi se isključila mogućnost lažno pozitivnih reakcija (16). U našem slučaju, pacijent prvo dobiva placebo, a nakon toga određeni penicilin s početnom dozom od 1/100 pune pojedinačne doze, zatim 1/10 pune doze te na kraju punu pojedinačnu dozu. Primarno se primjenjuje amoksicilin u dozama od 5 mg, 50 mg i 500 mg, ali se može primijeniti i penicilin V u dozama od 10000 IJ, 500000 IJ te 500000 + 500000 IJ.

1.5. Utjecaj vremenskog razmaka i tipa primarne reakcije na ishod testiranja

Procjena ishoda testiranja, iako ne uvijek sasvim pouzdano, bazira se na anamnezi pacijenta. Primarno se uzima u obzir tip reakcije preosjetljivosti na penicilin, klinička manifestacija i težina te manifestacije, kao i vremensko razdoblje između reakcije i testiranja. Vrlo je bitan pacijentov detaljan opis primarne reakcije, koliko je vremena prošlo od uzimanja antibiotika do same reakcije te je li istodobno uzimao i neku drugu terapiju koja je mogla uzrokovati sličnu reakciju. Primarna reakcija nam omogućuje da razlučimo pacijente koji su više vjerojatni da imaju preosjetljivost na penicilin u odnosu na one koji su manje vjerojatni, ali ne može sa sigurnošću jamčiti kakav će biti ishod testiranja i status pacijentove preosjetljivosti (19). Reakcije koje se povezuju s većom vjerojatnošću postojanja preosjetljivosti su primarno rane reakcije preosjetljivosti tipa I poput anafilaksije, angioedema ili urtikarije (20, 21).

Osim oblika kliničke manifestacije i njene težine u primarnoj reakciji na peniciline, bitno je razmotriti i vrijeme od primarne reakcije do testiranja. Postoji mogućnost da osjetljivost na peniciline pada ili se čak gubi kroz godine iako točni mehanizmi kojima se to događa nisu dovoljno istraženi. Moguće je da se afinitet IgE protutijela za antigene smanjuje što dovodi do izostanka reakcije u kasnijoj dobi (22). U istraživanjima u kojima se i nije pokazala značajna razlika vremena proteklog od primarne reakcije do trenutka testiranja u odnosu na ishod testiranja, svejedno se mogao zamijetiti trend opadanja broja pozitivnih testova kroz godine (21, 23). Dakle, navedene čimbenike svakako treba uzeti u obzir kod procjene postojanja reakcije preosjetljivosti, ali oni ne trebaju biti jedina točka orijentacije s obzirom da tip reakcije kao i vrijeme proteklo od nje ne mogu garantirati već samo povećati ili smanjiti vjerojatnost postojanja reakcije preosjetljivosti.

1.6. Čimbenici rizika iz osobne anamneze u osoba s prijavljenom preosjetljivošću na peniciline

Određeni čimbenici mogu stvarati veći rizik za postojanje stvarne preosjetljivosti na peniciline. Za početak, dob se danas još ne smatra značajnim i neovisnim čimbenikom rizika i nije jasno je li incidencija preosjetljivosti na lijekove zaista niža u dječjoj dobi (16, 24). Čini se da su reakcije preosjetljivosti u djetinjstvu, posebno one blaže, prolazne odnosno ponavljaju se u manjem broju slučajeva kod ponovnog izlaganja istom lijeku u odnosu na odraslu dob (16).

Sljedeći potencijalni čimbenik rizika je spol. Ženski spol je, čini se, pod većim rizikom od reakcija preosjetljivosti na određene lijekove iz nejasno definiranih razloga, npr. u slučaju lokalnih anestetika (16, 24). Kada su u pitanju penicilini to još nije potpuno jasno, s obzirom da istraživanja pokazuju različite rezultate. U većini slučajeva se može naći visok postotak ispitanika ženskog spola i u cijelom uzorku i među pozitivnim ishodima testiranja, no nije u svakome ta povezanost spola i ishoda testiranja značajna (18, 25, 26).

S obzirom da je jedan od mogućih tipova preosjetljivosti na peniciline tip I posredovan IgE protutijelima, u središte interesa dolaze i geni odgovorni za kodiranje tih protutijela (27). Time se počinje uzimati u obzir i moguća genetska podloga preosjetljivosti na peniciline. Gen za IL-4, i njegovi različiti polimorfizmi, je najbolji kandidat jer je glavni citokin koji potiče limfocite B na sintezu IgE protutijela i time je jedan od najvažnijih citokina koji reguliraju ranu preosjetljivost (27). Kao kod spola, istraživanja pokazuju različite rezultate. U pojedinima je pronađena povezanost između preosjetljivosti na peniciline i anamnestičkih podataka o preosjetljivosti na peniciline u obitelji, posebno prvog koljena, a u nekima ipak nije (23, 27).

Također, mogući čimbenik rizika mogu biti i određeni genetski ili konstitucijski čimbenici poput atopijske diateze, odnosno određene atopijske bolesti poput astme, alergijskog rinitisa, atopijskog dermatitisa, itd. Atopija se može definirati kao naslijeđeni fenotip koji uključuje predispoziciju razvoja sIgE na određene alergene. Pacijenti s atopijskim bolestima su pod povećanim rizikom i od razvoja preosjetljivosti na lijekove. Dakle, moguća je povezanost između preosjetljivosti na peniciline i anamnestičkih podataka atopije (27). Međutim, postoji i mogućnost da pozitivni ishod testiranja na peniciline nije češći u atopičkih pojedinaca, već je povijest atopije značajan čimbenik rizika za težinu reakcije na peniciline, posebno za teške i potencijalno fatalne anafilaktičke reakcije (16, 28, 29).

Zadnji potencijalni čimbenici rizika su i postojeći komorbiditeti pacijenta. Određena stanja mogu predisponirati razvoj reakcija preosjetljivosti na lijekove modificiranjem metaboličkih putova te poticanjem varijacija u imunološkom odgovoru na lijekove (28). Posebno je potrebno obratiti pažnju na autoimune bolesti jer postoji mogućnost da je u prisutnosti neke od njih, npr. reumatoidnog artritisa ili Sjögrenovog sindroma, povećana i incidencija reakcija preosjetljivosti na lijekove, uključujući peniciline (30).

1.7. Križna preosjetljivost penicilina i cefalosporina

Križna preosjetljivost postoji kako između svih penicilina, tako i između penicilina i drugih antibiotika iz skupine β -laktama sa sličnim strukturama. Primarno se to odnosi na cefalosporine, i to prve generacije, za koje se smatra da postoji križna preosjetljivost s penicilinima između 5 i 10 % (1). U početku se ona tumačila postojanjem jedinstvene β -laktamske jezgre, međutim kasnije se dokazalo kako je za to ipak odgovoran jezgrin postranični lanac. Posljedično, rizik od reakcije preosjetljivosti na cefalosporine kod osobe koja je preosjetljiva na peniciline je nizak, ukoliko njihovi postranični lanci nisu slični (6). Kroz skupine cefalosporina rizik od križne preosjetljivosti se smanjuje, stoga treba imati na umu kako ona nije efekt klase te kako treba biti evaluirana, ne samo s obzirom na specifični penicilin koji je prepisan, već i s obzirom na razvijenu kliničku manifestaciju na taj penicilin te njenu težinu (6). Istraživanjima je dokazano kako je najveći rizik za križnu preosjetljivost između penicilina i cefalosporina 1. generacije te u manjoj mjeri 2. generacije dok je u slučaju 3. i 4. generacije rizik zanemariv (31).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja bio je ispitivanje povezanosti ishoda testiranja preosjetljivosti na peniciline sa spolom i dobi ispitanika, vremenskim razmakom između reakcije preosjetljivosti i testiranja, s oblikom primarne reakcije preosjetljivosti (reakcija tipa I ili tipa IV) i njenom kliničkom manifestacijom, primijenjenim antibiotikom u primarnoj reakciji, postojanjem preosjetljivosti na druge alergene osim lijekova, postojećim komorbiditetima te obiteljskom anamnezom na peniciline.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno po načelu presječnog (*cross-sectional*) istraživanja (32).

3.2 Ispitanici

U ispitivanje su uključeni svi pacijenti koji su bili podvrgnuti testiranju preosjetljivosti na peniciline, kožnim testovima i testom ekspozicije, u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Osijek između 1. 1. 2016. i 31. 12. 2019. Svi ispitanici stariji su od 18 godina.

3.3 Metode

Podaci su se prikupljali iz arhivske medicinske dokumentacije u razdoblju od 1. 1. 2016. do 31. 12. 2019. u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju. Prikupljeni su demografski podaci (dob, spol), podaci o *in vitro* testiranjima (ukupni IgE i specifični IgE na peniciline), podaci o ishodima testiranja preosjetljivosti na peniciline (kožni testovi i test ekspozicije), podaci o primarnoj reakciji na peniciline te vremenskom razmaku između reakcije i testiranja, podaci o postojanju reakcija preosjetljivosti na druge alergene, podaci o komorbiditetima i ostalim lijekovima koje su pacijenti uzimali te o obiteljskoj anamnezi na peniciline.

3.4 Statističke metode

Kategorijski podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Numerički podaci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona (33). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020) i IBM 26 SPSS Statistics 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 50 ispitanika među kojima je bilo 8 (16 %) muškaraca i 42 (84 %) žene. Medijan dobi ispitanika bio je 44 godine (interkvartilnog raspona od 28 do 61 godine) u rasponu od 19 do 85 godina. Kod 9 (18 %) ispitanika prije testiranja učinjen je ukupni IgE, koji je kod 3 (33 %) bio povišen. Prije testiranja kod 38 (76 %) ispitanika učinjena su sIgE protutijela koja su kod svih bila negativna, a za 30 (79 %) ispitanika je poznato na koje peniciline je test učinjen. Skin prick test je učinjen kod 49 (98 %) ispitanika koji je kod svih bio negativan i nije bilo sistemske reakcije. Intradermalni test je učinjen kod 49 (98 %) ispitanika koji je kod 16 (33 %) ispitanika bio pozitivan, a kod jednog (2 %) ispitanika se bilježi sistemska reakcija u vidu svrbeža kože u predjelu abdomena i vrata. Test ekspozicije učinjen je kod 32 (64 %) ispitanika, a pozitivan je bio samo u jednom slučaju uz pojavu crvenila lica. Pozitivan ishod testiranja zabilježen je kod 18 (36 %) ispitanika (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela ispitanika prema učinjenim testovima i ishodu testiranja

	Broj (%) ispitanika
Učinjen ukupni IgE prije testiranja	9 (18)
Ukupni IgE povišen	3 (33)
Učinjen specifični IgE prije testiranja	38 (76)
Poznato na što je učinjen specifični IgE	30 (79)
Penicilin V	30 (60)
Penicilin G	30 (60)
Amoksicilin	23 (46)
Ampicilin	17 (34)
Specifični IgE negativan	38 (100)
Učinjen skin prick test	49 (98)
Negativan skin prick test	49 (100)
Nije bilo sistemske reakcije	49 (100)
Učinjen intradermalni test	49 (98)
Pozitivan intradermalni test	16 (33)
Bilo je sistemske reakcije	1 (2)
Učinjen test ekspozicije	32 (64)
Pozitivan test ekspozicije	1 (3)
Testiranje pozitivno	
Ne	32 (64)
Da	18 (36)

Nema značajne razlike u ishodu testiranja s obzirom na spol i dob (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema spolu i ishodu testiranja

	Broj (%) ispitanika prema rezultatu testiranja			P*
	Nije pozitivno	Pozitivno	Ukupno	
Spol				
Muški	6 (19)	2 (11)	8 (16)	0,69
Ženski	26 (81)	16 (89)	42 (84)	
Dob				
18 – 28	10 (31)	4 (22)	14 (28)	0,67
19 – 39	7 (22)	2 (11)	9 (18)	
40 – 50	4 (12)	4 (22)	8 (16)	
51 – 61	5 (16)	3 (17)	8 (16)	
62 – 72	6 (19)	4 (22)	10 (20)	
≥ 73	0 (0)	1 (6)	1 (2)	
Ukupno	32 (100)	18 (100)	50 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Primarna reakcija je postojala i poznata je u 48 (96 %) slučajeva, a u 1 (2 %) slučaju nije postojala ili je nepoznato je li se dogodila zbog ispitanikovih brojnih reakcija na različite lijekove koji nisu za svaku od njih dobro poznati. Kod 23 (48 %) ispitanika reakcija se dogodila unutar 5 godina od testiranja. U primarnoj reakciji primijenjen je u 12 (25 %) slučajeva amoksisicilin ili amoksisicilin/ klavulanska kiselina. U 2 (4 %) slučaja primijenjen je drugi antibiotik koji je bio iz skupine cefalosporina (cefaleksin, cefazolin). Ne postoji značajna razlika između primijenjenog penicilina ili drugih antibiotika u primarnoj reakciji u odnosu na ishod testiranja. U vrijeme primjene antibiotika, druge lijekove (osim antibiotika) je uzimalo 13 (27 %) ispitanika, bez značajne razlike u odnosu na ishod testiranja (Tablica 3). Kod većine ispitanika penicilini su bili kombinirani u terapiji za eradikaciju *H. pylori* uz inhibitore protonske pumpe (esomeprazol, pantoprazol) te klaritromicin, metronidazol ili doksiciklin. Kod jednog ispitanika su kombinirani uz analgetike (ibuprofen, paracetamol) te kod jednog uz streptomycin.

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema postojanju primarne reakcije, primjeni penicilina/
drugih antibiotika u odnosu na ishod testiranja

	Broj (%) ispitanika prema rezultatu testiranja			P*
	Nije pozitivno (n=32)	Pozitivno (n=18)	Ukupno (n=50)	
Postojanje primarne reakcije	31 (97)	17 (94)	48 (96)	0,60
Vrijeme od primarne reakcije do testiranja				
manje od 5 godina	13 (42)	10 (59)	23 (48)	0,22
5 – 10 godina	4 (13)	0 (0)	4 (8)	
10 – 15 godina	0 (0)	1 (6)	1 (2)	
15 – 20 godina	5 (16)	0 (0)	5 (11)	
20 – 25 godina	2 (6)	2 (12)	4 (8)	
25 – 30 godina	2 (6)	1 (6)	3 (6)	
više od 30 godina	3 (10)	3 (17)	6 (13)	
nepoznato	2 (7)	0 (0)	2 (4)	
Primijenjeni penicilin/ drugi antibiotik u primarnoj reakciji				
Penicilin V	4 (13)	3 (17)	7 (15)	0,79
Penicilin G	3 (10)	0 (0)	3 (6)	
Amoksicilin	8 (26)	4 (24)	12 (25)	
Amoksicilin/klavulanska kiselina	6 (19)	6 (35)	12 (25)	
i.m. penicilin (benzatin/prokain)†	6 (19)	3 (18)	9 (19)	
Drugo	2 (6)	0 (0)	2 (4)	
Nepoznat	2 (7)	1 (6)	3 (6)	
Antibiotik kombiniran s drugim lijekovima u vrijeme primjene				
Ne	21 (68)	11 (65)	32 (67)	> 0,99
Da	8 (26)	5 (29)	13 (27)	
Nepoznato	2 (6)	1 (6)	3 (6)	
Ukupno	31 (100)	17 (100)	48 (100)	

*Fisherov egzakti test; †intramuskularni

Najučestalija manifestacija primarne reakcije na peniciline je kod 26 (54 %) ispitanika osip (sitnotočkasti/makulopapulozni). Po 5 (10 %) ispitanika imalo je svrbež ili otežano disanje/stezanje u prsima. Angioedem su značajnije imali ispitanici kojima je pozitivan ishod testiranja u odnosu na ispitanike s negativnim ishodom testiranja (Fisherov egzakti test, $P = 0,04$) (Tablica 4).

Među ispitanicima koji su imali ostale reakcije na peniciline troje je razvilo edeme, troje je razvilo nespecifične reakcije u djetinjstvu koje opisuju tako što im se „kočilo tijelo“, „poplavjeli su“ ili izgubili svijest, a po jedan ispitanik navodi slabost i porast tlaka, trnce, tzv. „baboon sindrom“, fotoalergijsku reakciju na lijekove, slabost i malaksalost, omaglicu, vezikulozne kožne promjene te bol u zglobovima.

Tablica 4. Ispitanici prema manifestacijama primarne reakcije na peniciline u odnosu na ishod testiranja

Manifestacije primarne reakcije	Broj (%) ispitanika prema rezultatu testiranja			P*
	Nije pozitivno	Pozitivno	Ukupno	
Urtikarija	1 (3)	3 (18)	4 (8)	0,12
Osip (sitnotočkasti/makulopapulozni)	16 (52)	10 (59)	26 (54)	0,77
Crvenilo	4 (13)	2 (12)	6 (13)	> 0,99
Svrbež	3 (10)	2 (12)	5 (10)	> 0,99
Otežano disanje/stezanje u prsima	2 (7)	3 (18)	5 (10)	0,33
Angioedem	1 (3)	4 (23)	5 (10)	0,04
GI simptomi †	1 (3)	0	1 (2)	> 0,99
Ostalo	11 (36)	4 (24)	15 (31)	0,52

*Fisherov egzakti test; †gastrointestinalni

Primarna reakcija preosjetljivosti je prema anamnestičkim podacima kod 30 (63 %) ispitanika bila tipa IV dok je kod 3 (6 %) ispitanika bila tipa I, bez značajne razlike u odnosu na ishod testiranja (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema tipu primarne reakcije preosjetljivosti i ishodu testiranja

Tip reakcije preosjetljivosti	Broj (%) ispitanika prema rezultatu testiranja			P*
	Nije pozitivno	Pozitivno	Ukupno	
I	1 (3)	2 (12)	3 (6)	0,39
IV	21 (68)	9 (53)	30 (63)	
Nedefinirano	9 (29)	6 (35)	15 (31)	
Ukupno	31 (100)	17 (100)	48 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Na druge alergene preosjetljivo je 36 (72 %) ispitanika, od čega njih 24 (67 %) na lijekove, a 17/ 24 ispitanika na antibiotike. Na nutritivne alergene osjetljivo je 8/36 (22 %) ispitanika, na inhalacijske 13/36 (35 %) ispitanika, na kemijske tvari njih 7/36 (19 %), dok je na ostale alergene osjetljivo 3/36 (8 %) ispitanika, bez značajne razlike u odnosu na ishod testiranja (Tablica 6). Od ostalih alergena, po jedan ispitanik je osjetljiv na vitamin B1, otrov pčele i sunce.

Tablica 6. Preosjetljivost na druge alergene u odnosu na ishod testiranja

	Broj (%) ispitanika prema rezultatu testiranja			P*
	Nije pozitivno	Pozitivno	Ukupno	
Preosjetljivost na druge alergene	22 (69)	14 (78)	36 (72)	0,74
Lijekovi	16/22	8/14	24 (67)	0,47
Antibiotici	10/16	7/8	17/24	0,35
Cefalosporini	2/10	4/7	6/17	0,16
1 generacija	1/2	3/4	4/6	> 0,99
2 generacija	1/2	1/4	2/6	
Makrolidi	3/10	1/7	4/17	0,60
Klindamicin	4/10	1/7	5/17	0,34
Tetraciklini	1/10	0	1/17	> 0,99
Fluorokinoloni	2/10	3/7	5/17	0,59
Kortimoksazol	3/10	2/7	5/17	> 0,99
Nitrofurantoin	0	1/7	1/17	0,41
Nutritivni alergeni	3/22	5/15	8 (22)	0,23
Inhalacijski alergeni	7/22	6/15	13 (35)	0,73
Kemijske tvari	2/22	5/15	7 (19)	0,09
Ostalo	2/22	1/15	3 (8)	> 0,99

*Fisherov egzaktni test

Komorbidity su prisutni kod 26 (52 %) ispitanika od kojih njih 23 (88 %) ima vrijednost Charlson Comorbidity Index-a manju ili jednaku 3. Po 9 ispitanika (18 %) ima autoimune bolesti, ili atopijsku dijatezu, a 6 (12 %) ispitanika astmu / alergijski rinitis, bez značajne razlike u odnosu na ishod testiranja (Tablica 7).

Tablica 7. Prisutnost komorbiditeta s obzirom na ishod testiranja

	Broj (%) ispitanika prema rezultatu testiranja			P*
	Nije pozitivno	Pozitivno	Ukupno	
Komorbidity				
Ne	18 (56)	6/18	24 (48)	0,15
Da	14 (44)	12/18	26 (52)	
Charlson Comorbidity Index				
0 – 3	13/26	10/26	23/26	0,22
4 – 7	0/26	2/26	2/26	
8 – 11	0/26	1/26	1/26	
Autoimune bolesti				
Ne	27 (84)	14/18	41 (82)	0,71
Da	5 (16)	4/18	9 (18)	
Atopijska dijateza				
Ne	29 (91)	12/18	41 (82)	0,06
Da	3 (9)	6/18	9 (18)	
Astma/ alergijski rinitis				
Ne	29 (91)	15/18	44 (88)	0,65
Da	3 (9)	3/18	6 (12)	

*Fisherov egzakti test

Pozitivna obiteljska anamneza zabilježena je u 13 (26 %) slučajeva, bez značajne razlike u odnosu na ishod testiranja (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela ispitanika prema obiteljskoj anamnezi i ishodu testiranja

	Broj (%) ispitanika prema rezultatu testiranja			P*
	Nije pozitivno	Pozitivno	Ukupno	
Obiteljska anamneza na penicilin				
Negativna	2 (6)	3 (17)	5 (10)	0,36
Pozitivna	10 (31)	3 (17)	13 (26)	
Nema podatka	20 (63)	12 (67)	32 (64)	
Ukupno	32 (100)	18 (100)	50 (100)	

*Fisherov egzakti test

U Tablici 9. prikazane su karakteristike svakog pojedinog ispitanika s pozitivnim ishodom testiranja, odnosno ispitanikova dob, spol, test koji je bio pozitivan i je li se pritom javila sistemska reakcija, manifestacije primarne reakcije te vrsta penicilina koji je tada korišten, vrijeme koje je prošlo od primarne reakcije do testiranja te postojanje atopijske dijateze.

Tablica 9. Karakteristike ispitanika s pozitivnim ishodom testiranja

	Dob	Spol	Pozitivan test	Sistemska reakcija	Manifestacije primarne reakcije	Penicilin u primarnoj reakciji	Vrijeme od primarne reakcije do testiranja	Atopijska dijateza
1	29	Ž*	-	+ (IDT)‡	osip	i.m. penicilin§	> 25 g.	-
2	61	Ž	IDT	-	osip, edem šaka	amoksicilin/ klavulanska kiselina	15 g.	-
3	45	Ž	IDT	-	urtikarija, angioedem	amoksicilin	4,8 g.	-
4	22	Ž	IDT	-	sitnotočkasti osip	penicilin V	4 g.	+
5	42	M†	IDT	-	osip, trnci	amoksicilin/ klavulanska kiselina	2 – 3 g.	+
6	65	Ž	Test ekspozicije	+	osip	nepoznato	> 50 g.	-
7	40	Ž	IDT	-	urtikarija, angioedem	amoksicilin	4 mj.	+
8	67	Ž	IDT	-	urtikarija	amoksicilin/ klavulanska kiselina	1,2 g.	+
9	51	Ž	IDT	-	crvenilo, svrbež	penicilin V	25 g.	-
10	67	Ž	IDT	-	angioedem	i.m. penicilin	> 30 g.	+
11	59	M	IDT	-	makulozni osip	amoksicilin/ klavulanska kiselina	1 g.	-
12	28	Ž	IDT	-	angioedem, otežano disanje, crvenilo, svrbež	amoksicilin	1,5 g.	-
13	85	Ž	IDT	-	nepoznato	nepoznato	nepoznato	-
14	38	Ž	IDT	-	„kočenje tijela“, cijanoza	i.m. penicilin	> 25 g.	-
15	49	Ž	IDT	-	sitnotočkasti osip, stezanje u prsima	amoksicilin/ klavulanska kiselina	> 20 g.	-
16	26	Ž	IDT	-	makulopapulozni osip	penicilin V	5 mj.	+
17	66	Ž	IDT	-	stezanje u vratu	amoksicilin	2,2 g.	-
18	25	Ž	IDT	-	sitnotočkasti osip	amoksicilin/ klavulanska kiselina	6 mj.	-

*ženski spol; †muški spol; ‡intradermalni test; §intramuskularni

5. RASPRAVA

Preosjetljivost na peniciline, kao jednu od najprepisivanijih skupina antibiotika, je posebno iz tog razloga vrlo važno dokazati ili isključiti. Testiranjem pacijenata sa sumnjom na potencijalnu preosjetljivost koja će time biti potvrđena ili odbačena, dugoročno se omogućuje učinkovitije liječenje sa što manje neželjenih posljedica. Od početka testiranja preosjetljivosti na peniciline u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju KBC-a Osijek, 50 ispitanika je obavilo testiranje. Čak 84 % od ukupnog broja ispitanika te 89 % od ispitanika s pozitivnim ishodom testiranja je ženskog spola, što bi uputilo na mogućnost da se preosjetljivost na peniciline češće javlja kod žena u odnosu na muškarce. Međutim, nije nađena značajna povezanost spola u odnosu na ishod testiranja. S obzirom na provedena istraživanja daje se zaključiti kako spol kao čimbenik rizika i dalje ostaje otvoreno pitanje te još uvijek nije jasno definirano kakvog bi on mogao imati utjecaja na razvoj preosjetljivosti. Povezanost nije pronađena niti u drugim pojedinim istraživanjima poput istraživanja iz 2016. godine gdje je 65.5 % od ukupno 84 ispitanika te 75 % od ispitanika s pozitivnim ishodom testiranja ženskog spola (25). Također, značajna povezanost nije dokazana ni u istraživanju iz 2014. godine u kojemu je 68.5 % od ukupno 124 ispitanika te 69.6 % od ispitanika s pozitivnim testiranjem ženskog spola (26). S druge strane, istraživanje iz 2017. sa 100 ispitanika od kojih je 54 % bilo ženskog spola, pokazalo je značajnu razliku spola u odnosu na ishod testiranja. Točnije, među ispitanicima s pozitivnim ishodom testiranja njih čak 78.9 % je bilo ženskog spola (18). Iako se u našem istraživanju pokazao još viši postotak ispitanika ženskog spola među ispitanicima s pozitivnim ishodom testiranja, njegovo ograničenje je sam uzorak, koji osim što je manji u odnosu na ostala navedena istraživanja, ima neravnomjeran udio ispitanika ženskog i muškog spola kojega je samo 16 %. Dob ispitanika također nije pokazala značajnu razliku u odnosu na ishod testiranja kao u istraživanju iz 2006. godine (23). S obzirom da su svi ispitanici u našem istraživanju iznad 18 godina, nije se mogla ispitati dosad još uvijek nejasna mogućnost snižene incidencije reakcija preosjetljivosti u dječjoj dobi (16, 24).

In vitro testiranje, točnije određivanje specifičnog IgE, odrađeno je kod 76 % ispitanika te je kod svih bilo negativno. Slično, u istraživanju iz 2014. godine, među svim ispitanicima kojima je mjereno sIgE, samo kod jednoga je povišen, a u istraživanju iz 2016. godine kod troje ispitanika koji su imali i pozitivan ishod testiranja (25, 26). Uzevši u obzir postotak pozitivnih ishoda testiranja u istraživanjima koji u našoj iznosi 36 %, a u dvije prethodno navedene 37.1 %, odnosno 28.6 %, određivanje sIgE bez obzira na visoku

specifičnost, nema i visoku osjetljivost, što je kroz istraživanja i dokazano (11, 12, 25, 26). Posljedično tome, u ustanovama u kojima su se provodila navedena istraživanja, ova metoda se prestala koristiti ili je metoda izbora u pacijenata s teškim ranim reakcijama preosjetljivosti gdje bi provođenje kožnih testiranja bilo rizično (8, 25, 26). Bez obzira na nisku osjetljivost, mjerenje sIgE-a je korisno upravo u takvim slučajevima. Kod teških reakcija na peniciline *in vivo* testiranje se može potpuno izbjeći kako se pacijenta ne bi dovodilo u nepotreban rizik jer reakcija sama po sebi sugerira na veću vjerojatnost postojanja preosjetljivosti. Tada se može učiniti sIgE kao najmanje rizična metoda na osnovi koje se potvrđuje preosjetljivost na peniciline te se pacijenta ne mora podvrgavati daljnjem testiranju. Kod vrlo malog broja ispitanika, svega 9 (18 %), je učinjen i ukupni IgE i samo kod troje je bio povišen. S obzirom na tako nizak postotak ispitanika s povišenim ukupnim IgE-om te unatoč visokom postotku ispitanika koji su reakciju imali unutar 5 godina od testiranja, ali i vrlo niskom postotku onih koji su ju imali prije više od 5 godina, o čemu će riječ biti kasnije, nije se moglo ispitati je li ukupni IgE povišen određeno vrijeme nakon reakcije, a iza toga pada kako je prikazano u istraživanju iz 1977. godine (13).

Ispitanici s negativnim rezultatom sIgE-a su nastavili *in vivo* testiranje. Od 50 ispitanika, 36 % je imalo pozitivan ishod testiranja što ujedno znači da se 64 % ispitanika omogućila nesmetana primjena penicilina u budućnosti uz nepotrebno doživotno izbjegavanje. Kod 98 % ispitanika učinjen je skin prick test koji je kod svih bio negativan te intradermalni test koji je u 33 % slučajeva bio pozitivan te se u 1 (2 %) slučaju, bez obzira na lokalno negativan test, pojavila sustavna reakcija zbog čega je testiranje prekinuto. Test ekspozicije učinilo je 64 % ispitanika te je bio pozitivan samo u jednom slučaju (3 %). Dakle, kako je istraživanjima dokazano, osjetljivost skin prick testa je puno manja u odnosu na intradermalni test (15). To dokazuju i rezultati ovog istraživanja s obzirom da je trećina pacijenata s negativnim skin prick testom, imala pozitivan intradermalni test. Nadalje, iako je intradermalni test osjetljiviji, njegova osjetljivost ipak ne dostiže 100 % zbog čega je zlatni standard test ekspozicije. Najbolje rješenje je kombinacija ovih metoda kožnog testiranja i ekspozicije čime se sa 100 %-tnom sigurnošću dokazuje (ne)postojeća preosjetljivost na peniciline (18). U usporedbi s drugim istraživanjima, naše ima puno viši postotak pozitivnih testiranja u odnosu na uobičajeno zabilježenih 10 – 20 %, što ga čini najbližim rezultatima istraživanja iz 2014. godine s pozitivnih 37.1 % testiranja (19, 26). Među njima je puno viši postotak pozitivnih skin prick testova (12.1 %) u odnosu na naše istraživanje, ali je on i tu niži od postotka pozitivnih intradermalnih testova (23.4 %), dok je broj ispitanika s pozitivnim

testom ekspozicije jednak našem istraživanju (26). Ti rezultati također potkrjepljuju činjenicu da je skin prick test manje osjetljivosti u odnosu na intradermalni test. Prilog tomu je i istraživanje iz 2016. godine s također visokim postotkom pozitivnih testiranja (28.6 %) od kojih je samo 4.8 % pozitivnog skin prick testa, 21.4 % intradermalnog testa te u samo dva slučaja (2.4 %) testa ekspozicije (25). Suprotno tomu, pojedina druga istraživanja se uklapaju u uobičajeno zabilježenih 10 – 20 % pozitivnih testiranja, poput istraživanja iz 1993. godine gdje je taj postotak čak i značajno niži (7.1 %) te iz 2017. godine gdje iznosi 19 %, ali s konzistentno manjim udjelom skin prick testa u odnosu na intradermalni test među pozitivnim testiranjima (18, 21). Relativno visok postotak pozitivnih ishoda testiranja u ovom istraživanju treba alarmirati liječnike na pažljivo uzimanje u obzir svih prethodnih reakcija i potencijalne preosjetljivosti te ih potaknuti na upućivanje pacijenata na testiranje. To je važno iz razloga što je testiranjima isključeno 64 % ispitanika koji mogu nastaviti s uzimanjem penicilina bez ograničenja, a godinama prije su u tome bili spriječeni. U usporedbi s navedenim istraživanjima, kod nas, čini se, testiranja preosjetljivosti na peniciline se još nisu široko implementirala kao rutinska s obzirom da u jednakom vremenskom razdoblju, pa čak i dužem, imamo puno manji broj ispitanika. Ovdje je prije svega riječ o (za sada) ograničenim kapacitetima za testiranje na lijekove u KBC Osijek (samo jedan liječnik specijalist kliničke farmakologije s toksikologijom).

Primarna reakcija je postojala i poznata je u 48 (96 %) slučajeva. Vrijeme proteklo od primarne reakcije na peniciline do testiranja nije pokazalo značajnu povezanost s ishodom testiranja iako se vidi neravnomjeran pad s proteklom vremenom u odnosu na prvi interval, točnije primarnu reakciju unutar 5 godina od trenutka testiranja u kojoj je najveći broj ispitanika (48 %). U usporedbi s istraživanjem iz 1993. godine u kojemu je pak najveći broj ispitanika imao primarnu reakciju unazad godinu dana od trenutka testiranja, također se vidi pad ispitanika s obzirom na proteklo vrijeme od primarne reakcije koji također nije statistički značajan (21). S druge strane, istraživanje iz 1981. godine pokazalo je konzistentan i značajan pad kroz testiranja u tri različita razdoblja, unutar godinu dana od primarne reakcije, 1 – 10 godina te 10 ili više godina nakon nje (34). Mogući razlog zbog kojega nismo našli statističku značajnost među ovim varijablama je mali uzorak ispitanika te činjenica da ih je većina imala reakciju unazad 5 godina zbog čega se ne može provjeriti smanjuje li se preosjetljivost s vremenom. To bi se moglo daljnje ispitati ponavljanjem testiranja kao u prethodno navedenom istraživanju ili bi se istraživanje moglo provesti na starijoj populaciji s reakcijom na peniciline u osobnoj anamnezi, poput istraživanja iz 2019. godine na ispitanicima starije

dobi gdje je incidencija pozitivnih testiranja u ispitanika starijih od 80 godina iznosila samo 5.4 % (22).

Primijenjeni penicilini u primarnoj reakciji su u najvećem broju slučajeva bili amoksisicilin (25 %) ili amoksisicilin/ klavulanska kiselina (25 %) bez značajne razlike u odnosu na ishod testiranja. Takvi rezultati su dobiveni i u istraživanju iz 2016. Godine, osim što su amoksisicilin (42.5 %) i amoksisicilin/ klavulanska kiselina (32.5 %) primijenjeni u još većoj mjeri. Razlika u odnosu na to istraživanje je što se nešto više od polovice ispitanika nije sjećalo točne vrste penicilina primijenjenog u primarnoj reakciji tako da je pokazano kako ispitanici s pozitivnim ishodom testiranja u većem broju slučajeva identificiraju penicilin iz primarne reakcije (25). U našem slučaju samo 7 % ispitanika nije znalo koji penicilin je bio u pitanju, stoga se ova povezanost nije mogla ispitati. Penicilini primijenjeni tijekom primarne reakcije su bili kombinirani s drugim lijekovima u 27 % slučajeva bez značajne povezanosti s ishodom testiranja. Dakle, ta kombinacija nije značajno umanjila mogućnost da uzročnik razvijene reakcije preosjetljivosti bude baš primijenjeni penicilin. Međutim, ono što se može detaljnije ispitati je preosjetljivost na amoksisicilin/ klavulansku kiselinu. Novija istraživanja su pokazala kako bi klavulanska kiselina mogla biti odgovorna za do čak 30 % reakcija na tu kombinaciju antibiotika (35). Tomu ide u prilog i ranije navedeno istraživanje u kojemu su ispitanike pozitivne na klavulansku kiselinu u kožnom testu, podvrgnuli testu ekspozicije amoksisicilinom koji je kod svih bio negativan (25). Stoga bi bilo dobro osobe s reakcijom na kombinaciju amoksisicilina i klavulanske kiseline testirati i izolirano na klavulansku kiselinu. To nije ušlo u praksu vjerojatno zbog već spomenute komplicirane pripreme reagensa za testiranje te visoke cijene komercijalnog alergena (14).

Najveći broj ispitanika je kao manifestaciju primarne reakcije na peniciline opisao osip (sitnotočkasti/ makulopapulozni), njih čak 54 %. Manifestacija koja je značajnije povezana s pozitivnim ishodom testiranja je angioedem kojega je imalo 23 % ispitanika pozitivnog ishoda testiranja. Slično tomu, istraživanje iz 1977. godine je pokazalo kako je incidencija pozitivnih kožnih testova značajno viša kod pacijenata s angioedemom (18 %), ali za razliku od našeg istraživanja i s anafilaksijom (46 %) te urtikarijom (16 %). Također, slične rezultate su pokazala i istraživanja iz 1993. te 2016. godine (21, 25). Anafilaksiju nismo mogli ispitati s obzirom da ju niti jedan ispitanik nije imao u anamnezi dok je urtikariju imao vrlo mali broj ispitanika. Važan čimbenik kod diferencijacije kožnih promjena je to što ispitanici nerijetko teže razlikuju različite promjene, pa je moguće da će urtikariju pripisati nekom drugom obliku osipa ili obrnuto. Također, moguće je da liječnici neće slati na testiranje pacijente za koje

prema obliku i težini reakcije smatraju da zasigurno imaju preosjetljivost. Tu se ubrajaju većinom opisane reakcije rane preosjetljivosti poput angioedema, anafilaksije, urtikarije ili pak otežanog disanja. Međutim, kako je spomenuto ranije, te manifestacije samo ukazuju da je za osobu više vjerojatno da ima preosjetljivost, ali ne i sigurno. Bez obzira na strah od izlaganja riziku testiranja takvog pacijenta, on i dalje može obaviti već opisano mjerenje sIgE-a.

Osim po samoj manifestaciji primarne reakcije, ispitanike smo podijelili i po tipu primarne reakcije preosjetljivosti. Najučestaliji je tip IV kojega je imalo 63 % ispitanika, a tip I se mogao prepoznati samo u 6 % slučajeva. S obzirom da se kod ostatka ispitanika na temelju anamneze tip reakcije preosjetljivosti nije mogao diferencirati, to je vjerojatno imalo utjecaja i na izostanak značajne razlike ove varijable u odnosu na ishod testiranja. U istraživanju iz 2018. godine 12 % ispitanika je imalo reakciju tipa I te 28 % ispitanika tipa IV dok je ostatak bio nedefiniran što je puno veći udio u odnosu na naše istraživanje. Međutim, bez obzira na to te na podjednak postotak reakcija tipa I i tipa IV među pozitivnim testiranjima, nađena je značajna razlika u odnosu na negativna testiranja (36). Ograničavajući čimbenici za podjelu u kategorije tipova reakcija preosjetljivosti bili su ili izostanak detaljnog opisa manifestacija primarne reakcije ili nepostojanje podatka o vremenu proteklom od uzimanja penicilina do pojave reakcije. Taj podatak je posebno važan u slučajevima kada se određene manifestacije mogu pojaviti kod oba tipa, pr. angioedem ili urtikarija ranog (tip I) ili kasnog (tip IV) nastupa.

Preosjetljivost na druge alergene osim penicilina prijavilo je 72 % ispitanika od kojih je 67 % imalo reakciju na lijekove, a od kojih je 71 % reakciju na antibiotike. Pored lijekova, druga najčešća skupina alergena bili su inhalacijski alergeni (35 %). Nije pronađena značajna razlika u odnosu na ishod testiranja. U usporedbi s istraživanjem iz 2006. godine, ono je imalo puno niži postotak ispitanika s reakcijom na druge lijekove osim penicilina (19 %), ali također nije pronađena statistička značajnost u odnosu na ishod testiranja (23). Najveći broj ispitanika u našem istraživanju je među antibioticima prijavio reakciju na cefalosporine, primarno prve i druge generacije. Čak 2 (4 %) ispitanika od cijelog uzorka nisu primala peniciline zbog primarne reakcije na cefalosporine i straha liječnika od križne reakcije iako reakciju na peniciline nikada nisu niti imali. Bez obzira na križnu preosjetljivost između penicilina i cefalosporina I. generacije koja iznosi svega 5 – 10 %, vidljivo je da liječnici i dalje izbjegavaju prepisivanje penicilina, ukoliko se dogodila reakcija na bilo koji cefalosporin, a vjerojatno i obrnuto (1). U istraživanju iz 2012. godine postotak križne preosjetljivosti je pao

na 1 %, ali recentni podaci iz 2019. godine pokazuju znatno višu brojku od 16.45 % (31, 37). Iako je moguće da je ta vrijednost precijenila stvarno stanje, dva navedena ekstrema indiciraju da liječnici i dalje trebaju biti na oprezu kod prepisivanja penicilina i cefalosporina, ali u granicama razumnosti. Najbolje rješenje bi bilo pacijente poslati na testiranje, a alternativa bi bila pacijentu s reakcijom na peniciline nastaviti prepisivati one antibiotike iz skupine cefalosporina kod kojih je rizik križne preosjetljivosti zanemariv (III. i IV. generacija) bez izbjegavanja cijele skupine (31). Nije bilo moguće odrediti razinu križne preosjetljivosti u našem istraživanju s obzirom da ispitanici s opisanom reakcijom na peniciline i/ili cefalosporine nisu testirani i na cefalosporine. To bi se moglo daljnje istražiti u budućnosti.

Komorbiditeti su zabilježeni kod 52 % ispitanika, a prema Charlson Comorbidity Index-u najviše slučajeva je njegov iznos u intervalu od 0 – 3, bez značajne razlike u odnosu na ishod testiranja. Podjednak broj ispitanika je naveo postojanje autoimune bolesti ili atopijske dijateze (18 %), a u nešto manjoj mjeri astme/ alergijskog rinitisa (12 %). Ograničavajući čimbenik je svakako taj što je svega nekoliko ispitanika imalo CCI veći od 3, stoga se nije moglo jasno diferencirati u kojoj mjeri postojanje komorbiditeta različitog intenziteta utječe na ishod testiranja. Također, po pitanju autoimunih bolesti, atopijske dijateze te astme/ alergijskog rinitisa, postoji jednaka prepreka, odnosno to što se u uzorku nalazi mali broj ispitanika s navedenim stanjima. S obzirom da još nije sasvim sigurno je li atopija povezana s većim rizikom od razvoja preosjetljivosti na lijekove ili samo s većim rizikom od pojave težeg oblika reakcije preosjetljivosti, i istraživanja pokazuju različite zaključke u odnosu na ishod testiranja (16, 27 – 29). U istraživanjima iz 1993. te 2016. godine također nije nađena statistička značajnost između atopije i ishoda testiranja, ali za razliku od našeg bio je veći udio ispitanika s tim stanjima (21, 25). U prvom navedenom istraživanju atopijom se smatralo postojanje astme, alergijskog rinitisa i ekcema dok smo mi ta stanja promatrali kao posebnu varijablu. Tu se također pokazalo i da su ispitanici sa zabilježenom reakcijom na peniciline u značajno većoj mjeri imali i atopiju u anamnezi u odnosu na one koji nisu imali reakciju na peniciline (21). U našem istraživanju se to nije moglo ispitati s obzirom da samo jedan ispitanik nije imao reakciju na peniciline u osobnoj anamnezi. S druge strane, istraživanje iz 2008. godine koje je imalo iste uvjete za atopiju kao gore navedeno iz 1993., je pokazalo značajnu višu razinu atopije kod pozitivnih ishoda testiranja (27). S obzirom na oprečne rezultate i ograničenja našeg istraživanja u vidu postojanja atopije kod ispitanika, ovaj čimbenik je dobar kandidat za detaljnije istraživanje.

Obiteljska anamneza, odnosno ranije zabilježena reakcija na peniciline u obitelji, je bila pozitivna u 26 % ispitanika, a negativna u samo 10 % bez statističke značajnosti u odnosu na ishod testiranja. Jednak je udio ispitanika s pozitivnom, odnosno negativnom obiteljskom anamnezom među pozitivnim ishodima testiranja. Slično, istraživanje iz 2006. godine, poput našeg, nije našlo statističku značajnost između navedenih varijabli te je isto tako imalo vrlo mali udio ispitanika s pozitivnom obiteljskom anamnezom među pozitivnim ishodima testiranja (23). Obično se može naslijediti sklonost k alergijama, odnosno ranije opisana atopija, ali u većini slučajeva ne i preosjetljivost na točno određeni lijek. Međutim, s obzirom da je kroz određena istraživanja u slučaju penicilina opisana genetska predispozicija, značajno je ispitati i ovaj čimbenik. Jedno od njih je istraživanje iz 2008. godine koje je za razliku od našeg pokazalo kako je obiteljska anamneza pozitivna značajno više kod ispitanika s pozitivnom ishodom testiranja, i to kod rodbine prvog koljena (27). Otežavajuća okolnost u našem istraživanju je to što za više od pola ispitanika nije bilo podataka o obiteljskoj anamnezi. Moguće je da bi te informacije promijenile razinu značajnosti u odnosu na ishod testiranja. Međutim, činjenica da jedan (2 %) ispitanik nije nikada primao peniciline zbog pozitivne obiteljske anamneze pokazuje kako je to vrlo bitan čimbenik kojega liječnici uzimaju u obzir kod određivanja postojanja preosjetljivosti. To nije potpuno krivo s obzirom da su istraživanja pokazala moguću genetsku predispoziciju za peniciline, ali uzevši u obzir da postoje i ona s oprečnim zaključcima, takve pacijente je potrebno daljnje testirati. Nije moguće sa 100 %-tnom sigurnošću znati postoji li preosjetljivost ili ne ako pacijent nikada nije uzimao peniciline.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Iako je većina ispitanika u cjelokupnom uzorku kao i među pozitivnim ishodima testiranja ženskog spola, ipak ne postoji značajna razlika spola u odnosu na ishod testiranja.
2. Ne postoji značajna povezanost dobi ispitanika s ishodom testiranja.
3. Nije nađena značajna povezanost između vremenskog razmaka od reakcije preosjetljivosti na peniciline do trenutka testiranja i ishoda testiranja iako je više od polovine pacijenata pozitivnog ishoda imalo reakciju unutar 5 godina od primarne reakcije do testiranja.
4. Tip reakcije preosjetljivosti na peniciline nije pokazao značajnu razliku u odnosu na ishod testiranja.
5. Angioedem, moguća klinička manifestacija reakcije preosjetljivosti na peniciline, značajno više je evidentiran u ispitanika s pozitivnim ishodom testiranja.
6. Penicilini primijenjeni u primarnoj reakciji u polovine ispitanika su amoksicilin ili amoksicilin/ klavulanska kiselina, ali ipak nije nađena značajna razlika primijenjenog penicilina u primarnoj reakciji u odnosu na ishod testiranja.
7. Ne postoji značajna razlika postojanja preosjetljivosti na druge alergene osim lijekova u odnosu na ishod testiranja.
8. Postojeći komorbiditeti ispitanika, uključujući autoimune bolesti te astmu/ alergijski rinitis, ne razlikuju se značajno u odnosu na ishod testiranja.
9. Nije nađena značajna povezanost između postojeće atopije kod ispitanika i ishoda testiranja.
10. Obiteljska anamneza ispitanika na peniciline nije značajno više pozitivna među pozitivnim ishodima testiranja u odnosu na negativne.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je ispitati povezanost ishoda testiranja preosjetljivosti na peniciline s demografskim obilježjima ispitanika, karakteristikama primarne reakcije na peniciline, postojanjem preosjetljivosti na druge alergene, postojećim komorbiditetima te obiteljskom anamnezom na peniciline.

Nacrt studije: Istraživanje je provedeno kao presječna studija.

Ispitanici i metode: Ispitanici su pacijenti testirani na preosjetljivost na peniciline u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Osijek u razdoblju od 1. 1. 2016. do 31. 12. 2019. Podaci za ukupno 50 ispitanika su prikupljeni iz arhivske medicinske dokumentacije. Prikupljeni podaci uključujući demografske, ishode *in vitro* i *in vivo* testiranja na peniciline, podatke o primarnoj reakciji te o drugim postojećim alergijama, komorbiditetima i obiteljskoj anamnezi na peniciline te su analizirani u odnosu na ishod testiranja.

Rezultati: Od 50 ispitanika, njih 36 % imalo je pozitivan ishod testiranja preosjetljivosti na peniciline (kožni test ili test ekspozicije). Angioedem kao moguća klinička manifestacija primarne reakcije je značajno više evidentiran u pacijenata s pozitivnim ishodom testiranja. Dob, spol, karakteristike primarne reakcije uključujući tip reakcije preosjetljivosti, kliničku manifestaciju uz izuzetak angioedema, primijenjeni antibiotik i vrijeme proteklo do testiranja, postojanje komorbiditeta i preosjetljivosti na druge alergene te obiteljska anamneza na peniciline, nisu pokazali značajnu razliku u odnosu na ishod testiranja.

Zaključak: S obzirom da je 36 % ispitanika imalo pozitivan ishod testiranja, važno je da se ovim testiranjima ostatku ispitanika omogućila sigurna primjena penicilina u budućnosti. Osobna anamneza i karakteristike ispitanika nisu se pokazali visoko prediktivnima prema ishodu testiranja.

Ključne riječi: dnevna bolnica; klinička farmakologija; kožni test; penicilin; preosjetljivost

Outcomes of penicillin hypersensitivity testing in Clinical Pharmacology outpatient clinic

8. SUMMARY

Objectives: The aim of this study was to evaluate the relationship between the results of penicillin hypersensitivity testing and the demographic characteristics of the subjects, the characteristics of the primary reaction to penicillins, the existence of hypersensitivity to other allergens, existing comorbidities and family history of penicillin hypersensitivity.

Study design: The study was conducted as a cross-sectional study.

Subjects and methods: The subjects were patients tested for hypersensitivity to penicillins in Clinical Pharmacology outpatient clinic at the Clinic for Internal Diseases as a part of Clinical Hospital Center in Osijek, in the period from January 1, 2016 to December 31, 2019. Data for a total of 50 subjects were collected from archival medical records. The collected data, including demographic, outcomes of *in vitro* and *in vivo* testing for penicillins, data on the primary reaction and other existing allergies, comorbidities and family history of penicillin hypersensitivity, were analyzed in relation to the outcome of testing.

Results: Out of the 50 subjects, 36 % had a positive penicillin hypersensitivity test (skin test or drug provocation test). Angioedema as a possible clinical manifestation of the primary reaction was significantly more recorded in patients with a positive test outcome. Age, sex, primary reaction characteristics including the type of hypersensitivity reaction, clinical manifestation with the exception of angioedema, administered antibiotic and time passed until testing as well as existing comorbidities and hypersensitivity to other allergens and family history of penicillin hypersensitivity did not show a significant difference in relation to the outcome of testing.

Conclusion: Given that 36% of the subjects had a positive test outcome, it is important that this hypersensitivity testing allowed the rest of the subjects to use penicillin safely in the future. Personal history and characteristics of the subjects did not prove to be highly predictive towards the outcome of testing.

Keywords: clinical pharmacology; hypersensitivity; penicillin; outpatient clinic; skin test

9. LITERATURA

1. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
2. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future?. 2017. Dostupno na adresi:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5369031/>. Datum pristupa: 23.02.2020.
3. Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, Cardinale F, Crisafulli G, Liotti L, i sur. Mechanisms of hypersensitivity reactions induced by drugs. 2019. Dostupno na adresi:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6502177/>. Datum pristupa: 02.04.2020.
4. Warrington, R, Silviu-Dan F. Drug allergy. *All Asth Clin Immun.* 2011;7(1):S10.
5. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. 2016. Dostupno na adresi:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27960170>. Datum pristupa: 22.04.2020.
6. Bhattacharya S. The facts about penicillin allergy: a review. 2010. Dostupno na adresi:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3255391/>. Datum pristupa: 02.04.2020.
7. Sela M. *The Antigens. Volume IV.* New York: Academic Press, Inc.; 1977.
8. Stipić Marković A, Ivković-Jureković I, Dodig S, Batišta I, Zrinski-Topić R, Barberić M, i sur. Hrvatske smjernice za in vitro dijagnostiku preosjetljivosti posredovane IgE protutijelima. *Acta Med Croatica;* 2015; 69(2):75-96.
9. Hemmings O, Kwok M, McKendry R, Santos AF. Basophil Activation Test: Old and New Applications in Allergy. 2018. Dostupno na adresi:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6244909/>. Datum pristupa: 25.04.2020.
10. Sanz ML, Gamboa PM, Antépara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Avilés C, i sur. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. 2002. Dostupno na adresi:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11929494>. Datum pristupa: 25.04.2020.
11. Sanz ML, García BE, Prieto I, Tabar A, Oehling A. Specific IgE determination in the diagnosis of beta-lactam allergy. 1996. Dostupno na adresi:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8727264>. Datum pristupa: 27.04.2020.
12. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, i sur. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. 2007. Dostupno na adresi:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17156341>. Datum pristupa: 27.04.2020.

13. Kraft D, Roth A, Mischer P, Pichler H, Ebner H. Specific and total serum IgE measurements in the diagnosis of penicillin allergy. A long term follow-up study. *Clin Allergy*. 1977;7(1):21-28.
14. Stanić BeniĆ M, Vlahović-Palčvevski V. Dijagnostičko-terapijski pristup pacijentu sa sumnjom na alergiju na penicilin. *Medicina fluminensis*. 2016;52(1):28-36.
15. Nolte H, Kowal K, Lawrence D. Overview of skin testing for allergic disease. 2011. Dostupno na adresi: <http://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?2/4/2113>. Datum pristupa: 21.05.2020.
16. Pichler WJ. An approach to the patient with drug allergy. 2018. Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/an-approach-to-the-patient-with-drug-allergy>. Datum pristupa: 20.05.2020.
17. Solensky R. Penicillin skin testing. 2019. Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/penicillin-skin-testing>. Datum pristupa: 20.05.2020.
18. Marwood J, Aguirrebarrena G, Kerr S, Welch SA, Rimmer J. De-labelling self-reported penicillin allergy within the emergency department through the use of skin tests and oral drug provocation testing. 2017. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28378949>. Datum pristupa: 02.04.2020.
19. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. 2001. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11368703>. Datum pristupa: 02.04.2020.
20. Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. A cooperative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. 1977. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/925260>. Datum pristupa: 02.04.2020.
21. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. 1993. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8230623>. Datum pristupa: 07.04.2020.
22. Jimenez-Rodriguez TW, Blanca-Lopez N, Ruano-Zaragoza M, Soriano-Gomis V, Esteban-Rodriguez A, Riera-Sendra G, i sur. Allergological Study of 565 Elderly Patients Previously Labeled as Allergic to Penicillins. 2019. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31853189>. Datum pristupa: 02.04.2020.

23. Wong BB, Keith PK, Wasserman S. Clinical history as a predictor of penicillin skin test outcome. 2006. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16937746>. Datum pristupa: 02.04.2020.
24. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. 2011. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3093074/>. Datum pristupa: 25.05.2020.
25. Meng J, Thursfield D, Lukawska JJ. Allergy test outcomes in patients self-reported as having penicillin allergy: Two-year experience. 2016. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27613461>. Datum pristupa: 03.04.2020.
26. Al-Ahmad M, Rodriguez Bouza T, Arifhodzic N. Penicillin allergy evaluation: experience from a drug allergy clinic in an Arabian Gulf Country, Kuwait. 2014. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24809016>. Datum pristupa: 02.04.2020.
27. Apter AJ, Schelleman H, Walker A, Addya K, Rebbeck T. Clinical and Genetic Risk Factors of Self-Reported Penicillin Allergy. 2008. Dostupno na adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18538381/>. Datum pristupa: 24.05.2020.
28. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. 1968. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2554321/>. Datum pristupa: 24.05.2020.
29. Adkinson NF Jr. Risk factors for drug allergy. 1984. Dostupno na adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6491103/>. Datum pristupa: 23.05.2020.
30. Williams BO, St Onge RA, Young A, Nuki G, Dick WC, Whaley K. Penicillin allergy in rheumatoid arthritis. With special reference to Sjogren's syndrome. 1969. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1031295/>. Datum pristupa: 16.06.2020.
31. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. 2012. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742459>. Datum pristupa: 02.05.2020.
32. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
33. Ivanković D. Osnovne statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
34. Sullivan TJ, Wedner TJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. 1981. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6267115>. Datum pristupa: 15.05.2020.

35. Torres MJ, Ariza A, Mayorga C, Doña I, Blanca-Lopez N, Rondon C, i sur. Clavulanic Acid Can Be the Component in Amoxicillin-Clavulanic Acid Responsible for Immediate Hypersensitivity Reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):502-505.
36. Mohamed OE, Beck S, Huissoon A, Melchior C, Heslegrave J, Baretto R, i sur. A Retrospective Critical Analysis and Risk Stratification of Penicillin Allergy Delabeling in a UK Specialist Regional Allergy Service. 2018. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29883754>. Datum pristupa: 02.04.2020.
37. Picard M, Robitaille G, Karam F, Daigle JM, Bédard F, Biron É, i sur. Cross-Reactivity to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients: Two Systematic Reviews and Meta-Analyses. 2019. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31170539>. Datum pristupa: 02.05.2020.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Anja Ivaniš

Medicinski fakultet Osijek

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

e-mail: anja0503@gmail.com

Mjesto i datum rođenja: Sombor, 5. ožujka 1996.

Obrazovanje:

2002. – 2010. – Osnovna škola Darda

2010. – 2014. – III. gimnazija Osijek

2014. – 2020. – Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku