

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KATJA PLUT
MAGISTRSKA NALOGA
ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KATJA PLUT

**PREGLED UPORABE EPIKUTANIH KRPIČNIH TESTOV PRI BOLNIKIH S
SUMOM NA PREOBČUTLJIVOST ZA ZDRAVILA NA UNIVERZITETNI
KLINIKI ZA PLJUČNE BOLEZNI IN ALERGIJO GOLNIK**

**REVIEW OF THE USE OF PATCH TESTS IN PATIENTS WITH DRUG
HYPERSENSITIVITY SUSPICION AT UNIVERSITY CLINIC OF
RESPIRATORY AND ALLERGIC DISEASES GOLNIK**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2016

Magistrsko naložko sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Mojce Kerec Kos, mag. farm. ter na Kliniki Golnik pod somentorstvom Maje Jošt, mag. farm., spec.

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem mentorici izr. prof. dr. Mojci Kerec Kos, mag. farm. za možnost opravljanja magistrske naloge ter za prijaznost in nasvete ob pisanju naloge. Zahvala gre tudi somentorici Maji Jošt, mag. farm., spec., ki si je kljub napornemu urniku vzela čas in me z nasveti ter predajanjem znanja vodila skozi raziskovalno delo.

Še posebej bi se rada zahvalila svojim staršem in fantu Mitji, ki so ves čas študija in pisanja magistrske naloge verjeli vame, me vzpodbjali in podpirali.

Hvala tudi vam Janja, Lucija, Jerneja, Nina, Ines in Tina za prelepa študentska leta, ki smo jih preživele skupaj in za prijateljstva, ki so se stkala med nami.

IZJAVA

Izjavljam, da sem magistrsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorice izr. prof. dr. Mojce Kerec Kos, mag. farm. in somentorice Maje Jošt, mag. farm., spec.

Katja Plut

Magistrska komisija:

Predsednik komisije: prof. dr. Danijel Kikelj

Članica: doc. dr. Alenka Zvonar Pobirk

VSEBINA

1. UVOD.....	1
1.1. NEŽELENI UČINKI ZDRAVIL.....	1
1.2. PATOFIZIOLOGIJA ZAKASNJENE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE	2
1.3. DEJAVNIKI TVEGANJA PRIALERGIJIZA ZDRAVILA	4
1.4. PRISTOPKBOLNIKUSSUMOMNAPREOBČUTLJIVOST	5
1.5. DIAGNOSTIČNI TESTI ZA TESTIRANJE PREOBČUTLJIVOSTNIH REAKCIJ	7
1.5.1. EPIKUTANI KRPIČNI TESTI.....	8
1.5.1.1. Koncentracija ZU in izbira podlage pri pripravi PT.....	8
1.5.1.2. Namestitev PT na kožo.....	9
1.5.1.3. Odčitavanje in interpretacija rezultata PT	10
1.5.2. PERORALNI PROVOKACIJSKI TEST	12
1.6. VREDNOTENJE REZULTATOV EPIKUTANIH KRPIČNIH TESTOV	12
2. NAMEN DELA	15
3. METODE	16
3.1. RETROSPEKTIVNA ANALIZA	16
3.2. PREGLED LITERATURE.....	17
4. REZULTATI IN RAZPRAVA	19
4.1. REZULTATI RETROSPEKTIVNE ANALIZE	19
4.1.1. REZULTATI CELOKUPNO IZVEDENIH EPIKUTANIH TESTOV	19
4.1.1.1. IZVEDENI EPIKUTANI TESTI GLEDE NA SPOL IN STAROST.....	19
4.1.1.2. IZVEDENI EPIKUTANI TESTI PO LETIH.....	20
4.1.1.3. IZVEDENI EPIKUTANI TESTI GLEDE NA ATC KLASIFIKACIJO	22
4.1.1.4. IZVEDENI EPIKUTANI TESTI GLEDE NA ZU	24
4.1.2. REZULTATI EPIKUTANIH TESTOV S POZITIVNIM IZIDOM	25
4.1.2.1. POZITIVNI EPIKUTANI TESTI GLEDE NA SPOL IN STAROST.....	25

4.1.2.2. POZITIVNI EPIKUTANI TESTI PO LETIH.....	26
4.1.2.3. POZITIVNI EPIKUTANI TESTI GLEDE NA ATC KLASIFIKACIJO ...	27
4.1.2.4. POZITIVNI EPIKUTANI TESTI GLEDE NA POSAMEZNE ZU	28
4.1.3. REZULTATI NADALJNJIH DIAGNOSTIČNIH TESTOV	31
4.1.3.1. 1. skupina: PT z negativnim izidom in brez nadaljnjih testiranj	32
4.1.3.2. 2. skupina: PT z negativnim izidom, ki jim sledijo dodatni diagnostični testi	32
4.1.3.3. 3. skupina: PT s pozitivnim izidom, ki jim sledijo dodatni diagnostični testi	34
4.1.3.4. 4. skupina: PT s pozitivnim izidom brez nadaljnjih testiranj	35
4.2. PREGLED LITERATURE.....	37
4.2.1. SMERNICE ZA IZVEDBO EPIKUTANEGA TESTIRANJA.....	37
4.2.2. PRIMERJAVA IZVEDENE ANALIZE Z LITERATURNIMI PODATKI	45
5. SKLEP	50
6. LITERATURA	52
PRILOGA 1	56

KAZALO SLIK

Slika 1: Koncept haptena, ki predstavlja specifično prepoznavanje kompleksa ZU-protein s strani T celic (APC-antigen predstavljena celica, GHK-glavni histokompatibilnostni kompleks, TCR-T-celični receptor).....	3
Slika 2: P-i koncept, ki predstavlja stimulacijo T celic brez vezave na nosilni protein. (APC-antigen predstavljena celica, GHK-glavni histokompatibilnostni kompleks, TCR-T-celični receptor).....	4
Slika 3: Primer kontaktnega dermatitisa in fiksnega medikamentoznega eksantema	6
Slika 4: Primer makulopapuloznega izpuščaja in primer bolnika s Stevens-Johnsonovim sindromom	6
Slika 5: Prikaz priprave in namestitve PT ter odčitavanje rezultatov.....	10
Slika 6: Slikovni prikaz pozitivnih reakcij epikutanega testa.....	10
Slika 7: Prikaz vseh testiranih bolnikov glede na starostno skupino in spol.....	20
Slika 8: Delež izvedenih PT glede na terapevtsko skupino ZU, ki so bila testirana	23
Slika 9: Število izvedenih PT za največkrat testirane ZU	24
Slika 10: Prikaz pozitivnih rezultatov testiranih bolnikov glede na starostno skupino in spol	26
Slika 11: Delež pozitivnih testov glede na terapevtsko skupino ATC klasifikacije zdravil	27
Slika 12: Razvrstitev izvedenih PT glede na nadaljnja testiranja.....	32
Slika 13: Delež dodatnih diagnostičnih testov, ki so sledili negativnemu PT	33
Slika 14: Delež dodatnih diagnostičnih testov, ki so sledili pozitivnemu PT	35
Slika 15: Odstotek v literaturi najdenih podatkov o ZU glede na skupino ATC klasifikacije	38

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Gell-Coombs klasifikacija preobčutljivostnih reakcij.....	2
Preglednica II: Primeri kliničnih manifestacij glede na tip preobčutljivostne reakcije.....	6
Preglednica III: Število izvedenih PT in število različnih ZU, uporabljenih v PT.....	20
Preglednica IV: Najpogosteje testirane ZU v letih od 2013 do 2015.....	22
Preglednica V:Število izvedenih PT glede na ATC klasifikacijo za leta 2013, 2014 in 2015	24
Preglednica VI: Število pozitivnih PT po letih in delež pozitivnih PT glede na število izvedenih PT	26
Preglednica VII: Pregled deležev pozitivnih PT glede na vse izvedene teste po skupinah ATC klasifikacije zdravil.....	28
Preglednica VIII: Pozitivni rezultati epikutanih testov glede na ZU.....	29
Preglednica IX: Literurni podatki o izvedbi PT za ZU, uporabljene na Kliniki Golnik ..	39
Preglednica X: Razdelitev ZU, za katere literurnih podatkov o izvedbi PT nismo našli, glede na ATC klasifikacijo.....	44
Preglednica XI: Primerjava deležev pozitivnih PT za študijo izvedeno na Kliniki Golnik in na Finskem.....	48

POVZETEK

Pojavnost alergij za zdravila narašča tudi kot posledica vedno večjega predpisovanja zdravil. Ker so simptomi preobčutljivostnih reakcij heterogeni, njihovi mehanizmi pa še ne povsem razumljeni, je iskanje odgovorne zdravilne učinkovine težak diagnostični izziv.

V magistrski nalogi smo izvedli retrospektivno analizo, v katero smo vključili bolnike, ki so jim bili v obdobju med 1.1.2011 in 31.5.2015 na Kliniki Golnik zaradi suma na kasno preobčutljivost za zdravila opravljeni epikutani krpični testi. Podatke o epikutanih testih in bolnikih smo pridobili iz dokumentacije o pripravi magistralnih pripravkov za alergološka testiranja Klinike Golnik ter iz medicinsko-dokumentacijskega sistema BIRPIS. Namen študije je bil ugotoviti celokupno število izvedenih epikutanih krpičnih testov, nabor ZU, s katerimi so bili testi izvedeni, število pozitivnih testov glede na zdravilno učinkovino in terapevtsko skupino ter ugotoviti delež nadalnjih diagnostičnih testov. V magistrski nalogi smo pridobljene podatke iz Klinike Golnik primerjali z literurnimi podatki s področja kasnih preobčutljivostnih reakcij v povezavi z zdravili. V bibliografski bazi podatkov PubMed smo iskali smernice glede izvedbe testov, predvsem podatke glede koncentracij in uporabljenih podlag za posamezne učinkovine in njihovo standardizacijo.

Z izvedeno retrospektivno analizo smo ugotovili, da na Kliniki Golnik izvedejo veliko število epikutanih krpičnih testov z zdravilnimi učinkovinami iz različnih terapevtskih skupin. V izbranem obdobju retrospektivne analize je bilo na Kliniki Golnik izvedenih 296 testov z 109 različnimi zdravilnimi učinkovinami na 109 bolnikih. Najpogosteje so bile testirane ZU iz skupin J, N in C ATC klasifikacije. Med vsemi izvedenimi testi je bilo pozitivnih testov 7%, največ pri uporabi učinkovin klindamicin, natrijev metamizolat in tramadolijev klorid. V več kot polovici izvedenih testov (62,8%) negativnemu testu ni sledil noben nadaljnji diagnostični test. V primeru nadalnjih testiranj je bil največkrat izveden peroralni provokacijski test z isto učinkovino. Pri pozitivnih testih je bil nadaljnji test izведен v 23,8%.

Med testi so prevladovali pripravki v vazelinu v koncentraciji 30%. Ob pregledu literature smo ugotovili pomanjkanje navodil glede standardizirane izvedbe testa pri posameznih zdravilnih učinkovinah. Za 32,8% zdravilnih učinkovin je bila koncentracija testirane učinkovine na Golniku višja v primerjavi z najdenimi podatki v literaturi. Za 25,9% učinkovin sta bili koncentraciji enaki oz. je bila uporabljena koncentracija v literaturi tudi nižja. Za ostale učinkovine podatkov ni bilo mogoče primerjati, saj v dokumentaciji Klinike

Golnik ni bilo zapisa o njihovi koncentraciji. Literatura glede uporabljene podlage navaja testiranje z različnimi podlagami.

Standardizacija izvedbe epikutanih testov s posameznimi učinkovinami je glavna naloga za prihodnost, s čimer bi lahko potrdili njihovo diagnostično uporabnost pri kasnih preobčutljivostnih reakcijah za zdravila.

ABSTRACT

Drug allergy is nowadays more and more present as a result of increasing drug prescribing. Because of the heterogeneous symptoms of hypersensitivity reactions, their mechanisms are still not completely understood. Because of that finding the causative drug is a hard diagnostic challenge.

In the master thesis we performed a retrospective study, in which we included patients, who had been treated at the University Clinic of respiratory and allergic diseases Golnik in a period between 1.1.2011 and 31.5.2015 because of suspected delayed drug hypersensitivity and therefore they were patch tested. Test's and patient's data were collected from documentation of preparing ex tempore preparations for allergy testing at the Clinic Golnik and also from medical-document system BIRPIS. The aim of the study was to determine the total number of performed patch tests, range of used drugs, the number of positive patch tests according to active ingredient and therapeutic group and to determine the proportion of further diagnostic tests. In the master thesis we compared data obtained from Clinic Golnik with literature data in field of delayed drug hypersensitivity reactions. In the bibliographic database PubMed we searched for guidelines regarding performance of patch tests, especially data about concentrations and vehicle used for specific drugs and their standardization.

By performing this retrospective study we have found that there were a lot of patch tests performed at Clinic Golnik, with drugs from different therapeutic groups. In the selected period of our retrospective study 296 patch tests with 109 different drugs on 109 patients were performed at the Clinic Golnik. The most tested drugs were from group J, N and C ATC classification of drugs. Among all performed patch tests 7% were positive, most of them with clindamycin, metamizole sodium and tramadol chloride. In view of further diagnostic tests, a negative patch test in 62,8% did not result in any further test. If further tests were taken, oral provocation test was used most often with the same drug as in the patch test. Among positive patch tests, further tests were taken in 23,8%.

Patch tests were mostly prepared with 30% of the drug in petrolatum. From reviewed literature we noted a lack of guidelines concerning standardized performance of patch tests using specific drugs. For 32,8% of drugs used at Clinic Golnik the concentrations were higher compared to the data from the literature. For 25,9% of the drugs the concentrations were the same or the concentration in the literature was also lower. For other drugs we could not make the comparison because in documentation from Clinic Golnik the used

concentration of the drug was not noted. The literature also recommends using different vehicles in patch tests.

Standardization of performance of patch tests with different drugs is the main task for the future in order to confirm safety of the patch tests and their good diagnostic value with drug hypersensitivity reactions.

KLJUČNE BESEDE

Kasna preobčutljivost, zdravila, epikutani krpični test

SEZNAM OKRAJŠAV

DiHS	z zdravili povzročen sindrom preobčutljivosti
DRESS	kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom
ENDA	Evropska mreža za alergije za zdravila
ESCD	Evropsko združenje za kontaktni dermatitis
IDT	intradermalni test
NNV	negativna napovedna vrednost
OPT	peroralni provokacijski test
PNV	pozitivna napovedna vrednost
PT	epikutani krpični test (patch test)
SJS	Stevens-Johnsonov sindrom
KVT	kožno-vbodni test
TEN	toksična epidermalna nekroliza
ZU	zdravilna učinkovina

1. UVOD

1.1. NEŽELENI UČINKI ZDRAVIL

Neželeni učinki zdravil predstavljajo v današnjem svetu vse večji diagnostični izziv v bolnišnicah in klinikah. Pojavnost neželenih učinkov zdravil je bila z meta analizo ocenjena na približno 15% pri vseh hospitaliziranih bolnikih in 25% pri ambulantnih bolnikih. V analizo je bilo zajetih 30 publikacij in 39 študij iz celega sveta. (1,2)

Neželene učinke zdravil delimo na predvidljive (tip A) in nepredvidljive (tip B). Predvidljivi neželeni učinki predstavljajo večino neželenih učinkov zdravil (75-80%). Večinoma so odvisni od odmerka zdravilne učinkovine (ZU) in povezani s farmakološkim delovanjem same učinkovine. Navadno se pojavijo kot posledica farmakoloških stranskih učinkov, znane toksičnosti učinkovine, interakcij med zdravili, prevelikega odmerjanja. Nasprotno so nepredvidljivi neželeni učinki redkejši (približno 20-25% vseh neželenih učinkov zdravil), neodvisni od odmerka ZU in nepovezani s samim farmakološkim delovanjem učinkovine. Pojavijo se le pri senzibiliziranih posameznikih. Velikokrat ni gotovo, ali je klinična slika zares neželeni učinek zdravila, še zlasti kadar bolniki prejemajo večje število zdravil in je treba ugotoviti, katera ZU je odgovorna za preobčutljivostno reakcijo. Nepredvidljive neželene učinke nadalje delimo na imunološko in neimunološko pogojene. Med neimunološke reakcije uvrščamo intoleranco, psevdialergijske in idiosinkrazijske reakcije na zdravila. Alergije za zdravilo so definirane kot imunološko posredovan odziv na ZU pri senzibilizirani osebi. Ocenuje se, da naj bi bilo 5-10% vseh neželenih učinkov imunološko pogojenih. V ta delež uvrščamo tudi preobčutljivosti za zdravila, povzročene z IgE protitelesi. (2,3)

Za bolj podrobno razdelitev preobčutljivosti za zdravila v splošnem uporabljam t.i. Gell-Coombsovo klasifikacijo, ki opisuje 4 tipe preobčutljivostnih reakcij za zdravila in povezuje mehanizme imunskega sistema s kliničnimi simptomi. (Preglednica I).

Tip preobčutljivostne reakcije	Imunska reakcija	Časovni potek	Mehanizem nastanka
Tip I	IgE	takošnja reakcija - nekaj sekund do 1 ure po zadnjem odmerku	IgE povzročijo aktivacijo maščobnih celic in bazofilcev, sproščanje vazoaktivnih snovi, npr. histamina, prostaglandinov, levkotrienov
Tip II	IgM, IgG	zakasnjena reakcija – dnevi do tedni po začetku zdravljenja	antigen ali hapten se poveže z drugim antigenom, kar povzroči poškodbo tkiva ali celice
Tip III	IgG-protitelo	zakasnjena reakcija – tedni do meseci po začetku zdravljenja	kompleks antigen-protitelo interagira z IgG, kar povzroči aktivacijo komplementa in/ali nabiranje nevtrofilcev
Tip IV	T limfociti	zakasnjena reakcija – vsaj 24–48 ur po začetku zdravljenja, lahko tudi tedne do meseca po začetku	izpostavitev antiga aktivira limfocitne T celice

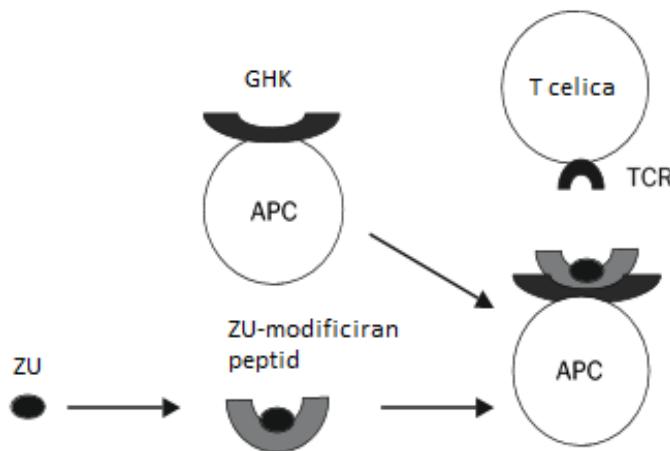
1.2. PATOFIZIOLOGIJA ZAKASNJENE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE

Preobčutljivostna reakcija tipa IV je zakasnjena reakcija, katere mehanizem do danes še ni povsem pojasnjen. Najbolj poznan primer iz skupine zakasnjenih preobčutljivostnih reakcij je kontaktni dermatitis, ki nastane kot posledica imunske reakcije, ki je posredovana s T-celicami. Tovrstno imunsko reakcijo sproži hapten, majhna molekula, ki po vezavi na nosilec-protein izzove imunski odziv. S tem mehanizmom lahko razložimo tudi zakasnjene preobčutljivostne reakcije povzročene z zdravili, saj je pot haptena enaka ne glede na način uporabe zdravila (dermalna ali sistemski). Pri dermalni uporabi namreč hapten preide kožo in pride do dendritičnih celic v koži, pri zaužitju pa ZU po krvnem obtoku potuje do istih dendritičnih celic v koži. Patofiziologijo nastanka zakasnjenih preobčutljivostnih reakcij za zdravila razlagata koncept (pro)haptena ter koncept farmakološke interakcije, imenovan p-i koncept. (5)

- **koncept haptena/prohaptena**

Hapteni so majhne molekule, ki same po sebi ne zmorejo izzvati imunskega odziva. Zmožnost sproženja odziva imunskega sistema ali imunogenost pridobijo šele po vezavi na transportne beljakovine. ZU se zaradi majhne molekulske mase obnašajo kot hapteni.

Prohaptenci so molekule, ki postanejo haptenci z metabolično reakcijo, ko nastane reaktivni metabolit. (6) Mehanizem preobčutljivostne reakcije sestavlja dve fazi: senzibilizacija in izvabljanje (odziv, reakcija). Senzibilizacija (slika 1) nastopi ob prvem stiku kože s haptenom. Ob prehodu haptena skozi povrhnjico, natančneje skozi poroženelo plast kože, se hapten poveže s tkivnimi beljakovinami v notranjosti kože. Kompleks hapten-protein privzamejo dendritične celice v koži, ki so vrsta antigen predstavitev celic (APC). Kompleks tako postane antigen, ki ga imunski sistem lahko prepozna. Kompleks nato potuje do limfatičnega tkiva (bezgavk), kjer je s pomočjo glavnega histokompatibilnostnega kompleksa (GHK) predstavljen na površino antigen predstavitev celic. To prepozna T celice (CD4+ in CD8+), ki se s svojim T-celičnim receptorjem povežejo s kompleksom. T celice se pri tem iz naivnih celic diferenciirajo v efektorsko celico, imenovano Th1. Prekurzorji za T celice tvorijo tudi lastne klone, ki potujejo nazaj v krvni obtok, se pri tem spremenijo v spominske T celice in z difuzijo prehajajo v notranjost kože. Faza senzibilizacije, ki traja 10-15 dni, se tukaj zaključi. Z njo senzitiramo CD4+ in CD8+ limfocite, specifične za ZU (hapten). Ob naslednjem stiku kože z ZU nastopi faza izvabljanja, ki sproži imunski odziv in s tem vnetni proces. Ta faza traja približno 72 ur. (7,8)

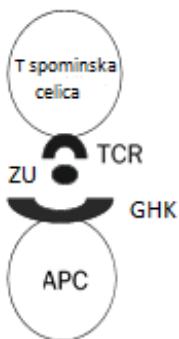


Slika 1: Koncept haptena, ki predstavlja specifično prepoznavanje kompleksa ZU-protein s strani T celic (APC-antigen predstavitev celica, GHK-glavni histokompatibilnostni kompleks, TCR-T-celični receptor), prirejeno po (7)

- p-i koncept

P-i koncept oz. koncept farmakološke interakcije je novost pri razumevanju mehanizmov preobčutljivostnih reakcij za zdravila. Znanstveniki so mnenja, da se v nekaterih primerih

učinkovini ni potrebno povezati z nosilcem (proteinom), ampak ZU že s kovalentno vezavo na receptor za T celice direktno povzroči aktivacijo T celice, kar vidimo na sliki 2. (6)



Slika 2: P-i koncept, ki predstavlja stimulacijo T celic brez vezave na nosilni protein. (APC-antigen predstavljena celica, GHK-glavni histokompatibilnostni kompleks, TCR-T-celični receptor), prizerno po (7)

1.3. DEJAVNIKI TVEGANJA PRIALERGIJIZA ZDRAVILA

Na razvoj alergije za zdravila vplivajo številni faktorji:

- 1) spol: ženske imajo večje tveganje za razvoj preobčutljivostnih reakcij na zdravila. Literatura poroča o 35% višji incidenci kožnih preobčutljivostnih reakcij pri ženskah v primerjavi z moškim spolom
- 2) starost: mladi odrasli naj bi imeli večje tveganje za preobčutljivostne reakcije kot otroci in starostniki
- 3) predhodna zgodovina alergijskih reakcij na zdravila: velja za bolnike, ki so po reakciji prejeli isto ali podobno zdravilo
- 4) ponovna izpostavljenost ZU: pri bolnikih, kjer je potrebna ponovitev terapije (npr. cistična fibroza)
- 5) metabolizem ZU: predpostavka še ni potrjena, obstajajo pa določene študije, ki potrjujejo, da je lahko metabolit odgovoren za preobčutljivostno reakcijo
- 6) genetska predispozicija:
 - obstajajo dokazi o povezavi med izraženostjo določenih tipov alela HLA (človeški levkocitni antigen, angl. human leukocyte antigen) in povečanim tveganjem za resne preobčutljivostne reakcije
 - vrsta resnejše reakcije, npr. Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN), z zdravili povzročen sindrom preobčutljivosti (DiHS)/kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica

zdravljenja z zdravilom (DRESS), je odvisna od populacije (npr. Evropejci, Kitajci), vrste izraženega alela in posamezne ZU

- 7) določena bolezenska stanja predstavljajo povečano tveganje za neželene učinke zdravil:
 - virusne infekcije, kot so okužba s HIV in herpes ustvarijo konstantno provnetno okolje, kar lahko ob uporabi zdravil hitreje privede do reakcij
 - cistična fibroza predstavlja večje tveganje za razvoj reakcij pri uporabi antibiotikov zaradi njihove pogoste uporabe
 - astma predstavlja večje tveganje za razvoj reakcij pri uporabi sulfonamidov
 - sistemski eritemski lupus zaradi svoje avtoimunosti (imunski sistem lastne celice prepozna kot tujek, kar privede do pretiranega odziva imunskega sistema in s tem vnetnih reakcij)
- 8) način uporabe zdravila: dermalna, intramuskularna in intravenska aplikacija hitreje povzročijo preobčutljivostno reakcijo kot peroralna aplikacija zdravil (2,4,9)

1.4. PRISTOP K BOLNIKU S SUMOM NA PREOBČUTLJIVOST

Diagnoza preobčutljivosti za zdravila predstavlja velik izziv zaradi pomanjkanja nabora diagnostičnih testov, s katerimi bi lahko preverili alergijo za zdravila. Laboratorijski testi (npr. test transformacije limfocitov) so skupaj s kožnimi in provokacijskimi testi v pomoč, vendar za večino teh še vedno ni validiranih postopkov. Zaradi tega je diagnoza odvisna predvsem od kliničnih ugotovitev, čeprav se tudi tu srečamo s številnimi kliničnimi simptomi in raznolikimi mehanizmi interakcij, ki so do danes slabo razumljeni. (2)

Strokovnjaki priporočajo, da bi morali sum na preobčutljivostno reakcijo vključiti že v diferencialno diagnostiko bolnikov, ki izkazujejo alergijske simptome anafilaktične reakcije, urtikarije in astme ter bolnikov s simptomi podobnimi serumski bolezni, torej pri kožnem izpuščaju, vročini, eozinofiji, hepatitisu, akutnem intersticijskem nefritisu in pri lupusu podobnih sindromih. (2)

Za dosego tega je zelo pomemben sistematicen pristop k bolniku. Še preden se zdravnik odloči za kakršen koli diagnostični test je pomembno, da se z bolnikom pogovori o simptomih in znakih preobčutljivostne reakcije. Ker večina neželenih učinkov vključuje tudi spremembe na koži, je pomemben natančen pregled in opis kožnih sprememb, če je možno tudi slikovno dokumentiranje. (3,4)

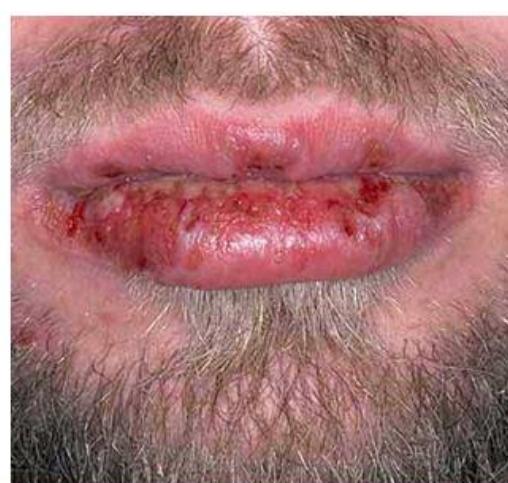
Primeri kliničnih manifestacij glede na tip preobčutljivostne reakcije so podani v preglednici II. Slika 3 prikazuje kontaktni dermatitis in fiksni medikamentozni eksantem, slika 4 pa primer makulopapuloznega izpuščaja in primer bolnika s SJS.

Preglednica II: Primeri kliničnih manifestacij glede na tip preobčutljivostne reakcije (3,4)

Preobčutljivostna reakcija	Klinična manifestacija
Tip I	urtikarija, angioedem, anafilaksa, bronhospazem
Tip II	purpura, hemolitična anemija, trombocitopenija, nevtropenija
Tip III	lupus, purpura, Serumska bolezen, vaskulitis, akutni glomerulonefritis, Arthusova reakcija
Tip IV	kontaktni dermatitis, fiksni medikamentozni eksantem, makulopapulozni izpuščaj, fotosenzitivnost, psoriza, hujša oblika dermatoze (SJS, TEN), akutna generalizirana eksantemska pustuloza, DRESS/ DiHS



Slika 3: Primer kontaktnega dermatitisa (levo) in fiksnega medikamentoznega eksantema (desno) (10,11)



Slika 4: Primer makulopapuloznega izpuščaja (levo) in primer bolnika s Stevens-Johnsonovim sindromom (desno) (12,13)

S pregledom terapije v času izražene simptomatike in trenutne terapije ugotavljamo vzročno povezanost med zdravili in simptomatiko, predvsem glede na znane podatke o toksičnosti in alergenosti posameznih zdravil. Pomemben je tudi časovni vidik med izpostavljenostjo zdravilom in pojavom simptomov, odmerek ZU in podatki o preteklih izpostavitvah zdravilom, ki so lahko udeležena v preobčutljivostno reakcijo. Pogosto bolniki jemljejo več zdravil hkrati, zato je včasih težko ugotoviti, katero zdravilo je povzročilo reakcijo pri konkretnem bolniku. Na koncu zdravnik poskuša določiti odgovorno učinkovino in po opravljenih diagnostičnih postopkih posledično ustavi terapijo ali poskuša zamenjati ZU znotraj iste terapevtske skupine ali z ZU, ki strukturno ni podobna odgovorni ZU. Pri tem moramo biti pozorni na poznane podatke glede navzkrižne preobčutljivosti. (3,4,14)

1.5. DIAGNOSTIČNI TESTI ZA TESTIRANJE PREOBČUTLJIVOSTNIH REAKCIJ

Za diagnosticiranje takojšnjih preobčutljivostnih reakcij uporabljamo kožno-vbodne teste (KVT) ter intradermalne teste (IDT). Oboji zaznajo prisotnost ali odsotnost specifičnih protiteles IgE. Reakcije se pri tem tipu pokažejo znotraj 1 ure po uporabi zdravila, lahko pa se razvijejo tudi šele po 1-6 urah. Vedno se najprej izvede KVT in v kolikor je negativen, se nato izvede še IDT. (15,16,17)

Za zakasnjene preobčutljivostne reakcije uporabljamo epikutane krpične teste (angl. patch test, v nadaljevanju PT), v zadnjem času pa se v diagnostiki uporablja tudi IDT s pozним odčitavanjem. Ob zaužitju ZU se ta absorbira v krvni obtok in potuje do dendritičnih celic v koži, ki učinkovino predstavijo T celicam v bezgavkah. To sproži vnetno reakcijo, kar ovrednotimo kot pozitiven rezultat testa. Podobno se zgodi tudi pri izvedbi IDT s poznim odčitkom, le da je ZU direktno aplicirana v krvni obrok. V primeru negativnega rezultata PT in/ali IDT s poznim odčitkom in nujnosti, da bolnik nadaljuje s terapijo, ki naj bi povzročila preobčutljivostno reakcijo, sledi izvedba provokacijskega testa. Največkrat se provokacija izvede peroralno (gre za peroralni provokacijski test, v nadaljevanju OPT), včasih pa tudi parenteralno. Provokacija se izvede v zdravstveni ustanovi pod zdravniškim nadzorom. Odločitev glede oblike provokacije je odvisna od resnosti preobčutljivostne reakcije ter od dostopnosti ZU, saj se nekatere ZU aplicirajo le intravensko in izvedba OPT v tem primeru ni mogoča. (6,15,16,18)

1.5.1. EPIKUTANI KRPIČNI TESTI

Uporaba PT je varna metoda za potrditev zakasnjenih preobčutljivostnih reakcij. Glede tega, kdaj naj bi bil test izveden, v literaturi obstajajo različne smernice. Evropsko združenje za kontaktni dermatitis (European Society of Contact Dermatitis, ESCD) navaja, da bi moralo miniti od 6 tednov do 6 mesecev od nastopa neželenega učinka pa do izvedbe kožnega testa, medtem ko Evropska mreža za alergije za zdravila (European Network for Drug Allergy, ENDA) navaja, da naj bi bil ta interval kraši, in sicer med 3 tedni in 3 meseci. Ta čas mora preteči zato, ker je v akutni fazi preobčutljivostne reakcije imunski sistem zavrt, kar lahko zmanjša reaktivnost kože in s tem povzroči tveganje za lažno negativen rezultat PT. Hkrati pa lahko zaradi razdražljivosti kože pride do lažno pozitivnega rezultata. Obe organizaciji se razhajata tudi pri priporočilih glede časa odčitavanja testov in pri interpretaciji rezultata. (19,20)

Da bi se izognili lažno pozitivnim in lažno negativnim rezultatom PT, mora pri nekaterih skupinah zdravil preteči določen čas brez njihove uporabe, šele nato lahko test izvedemo. Pri antihistaminikih za lokalno in sistemsko zdravljenje in pri antagonistih adrenergičnih receptorjev beta mora prekinitev zdravljenja trajati vsaj 5 dni. Pri kortikosteroidih za sistemsko zdravljenje mora biti terapija prekinjena vsaj 1 mesec pred testiranjem. Topikalni glukokortikoidi se ne smejo uporabiti na predelu hrbta, ki bo testiran, vsaj 2 tedna pred izvedbo PT, steroidne kreme pa vsaj 3 dni. Prav tako se odsvetuje testiranje, če je bil bolnik v solariju. Bolnik v času testiranja ne sme imeti infekcijskih bolezni, vročine ali vnetnih reakcij. Nosečnicam ter doječim materam se odsvetuje izvedba PT. Testa ne izvedemo, če sumimo, da ima bolnik tip I preobčutljivostne reakcije ter pri avtoimunih boleznih. (6,19,21,22)

1.5.1.1. Koncentracija ZU in izbira podlage pri pripravi PT

Za občutljivost PT je izrednega pomena koncentracija ZU, ki je prisotna v PT in je na razpolago za prehod v kožo, saj je za reakcijo ZU z elementi imunskega sistema v koži potrebna zadostna koncentracija ZU. Smernice navajajo, da moramo izbrati dovolj visoko koncentracijo ZU, da zaznamo šibek odziv PT, hkrati pa koncentracija ne sme biti tako visoka, da bi povzročila iritirajoč oz. toksični učinek. Prenizke koncentracije lahko privedejo do lažno negativnih izidov testa, previsoke pa do lažno pozitivnih rezultatov. Na prehajanje molekul ZU v kožo vpliva njihova velikost ter porazdelitveni koeficient, ki določa

sposobnost porazdelitve ZU med podlago in povrhnjico. Za testiranje je tako pomembna tudi izbira podlage oz. vehikla, ki ZU omogoča razapljanje v takšni meri, da v zadostni količini preide povrhnjico. (6)

Smernice strokovnih alergoloških združenj so enotne glede koncentracij ZU pri izvedbi PT, ki morajo biti takšne, da bodo dosegle vsaj 95% specifičnost testa, hkrati pa morajo biti neiritirajoče. Pri bolj podrobnih navodilih glede priporočenih koncentracij in uporabljenih podlag so priporočila neenotna. Glede na članke iz leta 2013 ESCD priporoča za čiste ZU 0,1%, 1% ali 10% koncentracije, razredčene v vodi. V primeru, ko čista ZU ni na voljo, se lahko PT pripravijo iz fino zdrobljenih tablet (brez filmske obloge), kapsul ali že pripravljenih praškov ali raztopin za peroralno, intravensko ali intramuskularno uporabo. Večina PT je pripravljenih z ZU v vazelinu, ker omogoča dobro okluzijo in stabilnost ZU. Alternativno se PT lahko pripravijo tudi v vodi, fiziološki raztopini ali v primeru nevodotopnih učinkovin v etanolu, acetonu ali dimetilsulfoksidu. Pomembno je, da dobimo homogeno zmes in da je ZU topna v podlagi, da bo optimalno penetrirala v kožo. (1,15,16,23,24)

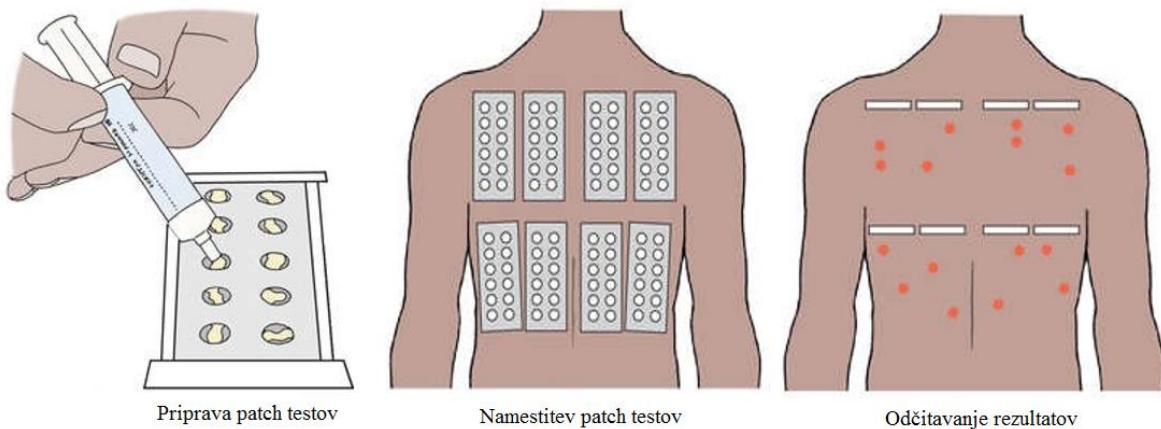
Razpon končnih koncentracij ZU iz pripravljenih farmacevtskih oblik je od 5% do 30%, v vazelinu ali drugi ustrezni podlagi. Nižje koncentracije so priporočene za ZU, pri katerih so študije pokazale, da v večjih koncentracijah dražijo in s tem povzročajo resnejše reakcije. To so npr. aciklovir, karbamazepin, psevdoefedrin, kolhicin in celekoksib. Pri testiranju z glukokortikoidi je pomembno, da ne uporabimo previsoke koncentracije, saj v tem primeru protivnetni proces prevlada in dobimo lažno negativen rezultat PT. (6,17,19)

Če iz literature ni znanih podatkov o priporočeni koncentraciji ZU za PT, je potrebno poiskati podatek za podobno ZU in pripraviti teste z naraščajočimi koncentracijami ter ob tem vključiti tudi kontrolne teste na zdravih prostovoljcih (idealno vsaj 10 zdravih kontrol). (21)

1.5.1.2. Namestitev PT na kožo

Pripravek ZU ustrezne koncentracije v ustrezni podlagi se nanese na kožo. Predel se nato prelepi še z obližem, ki ga po 48 urah odstranimo in nato spremljamo mesto aplikacije. Po smernicah se priporoča izvedba PT na zdravem predelu kože hrbtna, in sicer 2-4 cm od hrbenice. Mesta aplikacije ne razkužujemo ali kako drugače čistimo. Bolniki se v času, ko imajo nalepljen obliž, ne smejo tuširati ali umivati po hrbtnu, svetuje se tudi, da se izogibajo telesni aktivnosti, ki povzroči potenje. Odsvetovano je tudi pretirano izpostavljanje soncu.

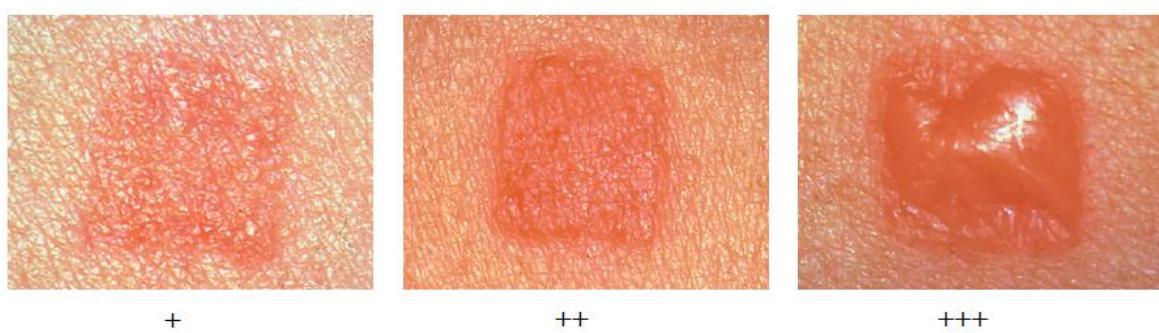
(22,26) Slika 5 prikazuje pripravo PT in njihovo namestitev na hrbet ter odčitavanje rezultatov po odstranitvi PT.



Slika 5: Prikaz priprave in namestitve PT ter odčitavanje rezultatov (prirejeno po 25)

1.5.1.3. Odčitavanje in interpretacija rezultata PT

Za popolno interpretacijo rezultatov PT je pomembno, da poznamo patofiziologijo kože ter farmakološke, farmakokinetične in toksikološke značilnosti testirane spojine. Literatura navaja različne časovne intervale odčitavanja rezultatov testa. Navadno se rezultat prvič odčita, ko je test odstranjen (to je po 48 urah) in nato še 2 dni kasneje (po 72 urah). Slika 6 ponazarja prikaz pozitivne reakcije PT. Pri ovrednotenju rezultata PT se uporablja ocena intenzitete reakcije (+, ++ ali +++). V primeru negativnega rezultata se svetujejo dodatna odčitavanja v poznejših dneh. Bolniki morajo dobiti navodila, da o vsakršni reakciji, ki se pojavi po odhodu iz ambulante, poročajo zdravniku. Nekateri članki oz. smernice opisujejo odčitavanje tudi po 24 in 96 urah. (19,21,22)



Slika 6: Slikovni prikaz pozitivnih reakcij epikutnega testa (prirejeno po 27)

V primeru pozitivnega izida testa, mora biti rezultat preverjen s kontrolno skupino, da lahko izključimo lažno pozitiven rezultat. PT lahko namreč povzročijo draženje, ki ni rezultat alergije, ampak iritativnega potenciala ZU. Kontrolno skupino sestavlja vsaj 10 posameznikov, ki so v preteklosti že bili izpostavljeni določeni ZU, vendar niso razvili preobčutljivostne reakcije. Negativna kontrola pa so lahko tudi zdravi prostovoljci, ki še nikoli niso imeli stika z določeno ZU, ki jo želimo testirati. Z uporabo kontrolne skupine ugotovimo optimalno koncentracijo ZU v PT in se prepričamo, da ta koncentracija ni iritirajoča za uporabo pri testiranju. Pri iskanju prostovoljcev je problem etični vidik, saj lahko osebo, ki tej ZU še ni bila izpostavljena, z namestitvijo PT senzibiliziramo, kar ob naslednji uporabi iste ZU lahko privede do preobčutljivostne reakcije pri senzibiliziranih osebah. (19,21)

Dejansko pozitiven rezultat (vnetna reakcija na koži) je znak reaktivnosti imunskega sistema, še posebej, če se ujema z zgodovino bolnikovih prejetih zdravil. Pozitiven rezultat tako nakazuje verjetnost za preobčutljivost za testirano zdravilo. V tem primeru se nadaljnja obravnava nadaljuje v smeri testiranja drugih sorodnih ali nesorodnih učinkovin in se moramo izogniti ponovni uporabi te ZU oziroma, v kolikor bolnik ZU neobhodno potrebuje, eventuelno izvesti desenzibilizacijo.

V primeru negativnega rezultata PT preobčutljivosti na zdravilo ne smemo povsem izključiti, saj je razlogov za tak rezultat lahko več (14,15):

1. biološka razpoložljivost ZU, uporabljene pri testiranju, ni bila zadostna (problem je pasivna difuzija ZU v kožo)
2. substanca odgovorna za draženje je metabolit ZU, v koži pa ne pride do ustrezne presnovne reakcije
3. testirana je bila napačna ZU (v kolikor bolnik prejema več zdravil in če vse ZU, ki bi lahko povzročile preobčutljivostno reakcijo, niso bile testirane)
4. uporabljen je bil napačen diagnostični test glede na patološki mehanizem učinkovine

Rezultati PT so izrednega pomena tudi za preučevanje navzkrižne preobčutljivosti za zdravila ter za razumevanje patofizioloških mehanizmov, ki se skrivajo za preobčutljivostnimi reakcijami. (15)

1.5.2. PERORALNI PROVOKACIJSKI TEST

Z OPT želimo izključiti preobčutljivost na določeno ZU. Je zlati standard za določitev tolerance na zdravilo in ima zelo dobro negativno napovedno vrednost. Bolniku damo zdravilo, in sicer tako, da previdno povečujemo odmerek koncentracije ZU, ki izzove simptome. Oziroma do polnega odmerka, v kolikor bolnik nima nobenih težav. Tak test običajno izvedemo pri bolniku, pri katerem je verjetnost za alergijo za izbrano ZU zelo majhna in so predhodni PT in IDT s pozним odčitkom negativni. Če je OPT negativen, to pomeni, da bolnik ZU tolerira. OPT se smatra za pozitivnega, če se v roku 24 ur ponovno pojavijo znaki preobčutljivosti na mestih, kjer smo testirali s PT ali pa se pojavijo nove lezije. Pred izvedbo OPT je pomemben razmislek, ali bo bolnik zdravilo še kdaj potreboval oziroma obstaja drugo farmakološko ekvivalentno zdravilo. Pri tem se korist pričakovanega rezultata pretehta glede na možnost tveganja za resnejše reakcije. OPT se odsvetuje pri bolnikih s sumom na SJS/TEN in DiHS/DRESS, ker s tem tvegamo resnejše, tudi smrtne reakcije. Pri izvedbi OPT je stroka neenotna glede trajanja same provokacije, saj se lahko reakcije pojavijo takoj ali z zakasnitvijo. Čas med aplikacijo dveh odmerkov ZU mora biti dovolj dolg, da se zakasnjenja reakcija lahko razvije in jo zaznamo, še preden bolnik prejme naslednji, višji odmerek ZU. (4,17,21,28)

1.6. VREDNOTENJE REZULTATOV EPIKUTANIH KRPIČNIH TESTOV

Raziskave, ki podajajo rezultate testiranja s PT se večinoma nanašajo na testiranje pogostih topikalnih alergenov, manj podatkov je glede testiranja ZU. Pričakovano več je objav pozitivnih rezultatov PT kot o negativnih rezultatih testiranj, ki jih je zelo malo oziroma jih praktično ni, zato je težko ugotoviti občutljivost in specifičnost testiranj s PT. Občutljivost PT je verjetnost pozitivnega izida pri osebah, ki so resnično preobčutljive za zdravilo. Določimo jo tako, da resnično pozitivne izide delimo s tistimi, ki imajo preobčutljivost za zdravilo (seštevek resnično pozitivnih in lažno negativnih izidov). Specifičnost PT je verjetnost negativnega izida PT pri osebah, ki nimajo preobčutljivosti za zdravilo. Določimo jo tako, da resnično negativne izide delimo s tistimi, ki nimajo preobčutljivosti (seštevek resnično negativnih in lažno pozitivnih). (29)

V literaturi najdemo nekaj podatkov o negativni in pozitivni napovedni vrednosti (NNV in PNV) PT. NNV je verjetnost, da preobčutljivosti ni, v kolikor je PT negativen. PNV je verjetnost, da preobčutljivost obstaja, v kolikor je PT pozitiven. NNV in PNV PT se pri posameznih ZU močno razlikujejo. Najvišja PNV za PT je bila 80-90%, v drugih študijah

pa 10-20%. Zaželeno je, da imamo za test čim višjo tako PNV kot tudi NNV. Študije kažejo, da je pri PT PNV večja kot NNV. Visoka PNV pomeni, da lahko pri pozitivnem izidu PT z veliko verjetnostjo trdimo, da gre za preobčutljivost in da rezultat testa ni lažno pozitiven. Na drugi strani pa nizka NNV pomeni, da lahko pri negativnem rezultatu PT z majhno verjetnostjo zaključimo, da preobčutljivost na zdravilo ne obstaja. Možnost za lažno negativen rezultat je visoka, kar kaže na nizko občutljivost PT. Zaradi tega se za končno diagnozo preobčutljivosti svetujejo dodatni diagnostični testi. (24)

Za določitev specifičnosti in občutljivosti PT ter PNV in NNV potrebujemo število dejansko pozitivnih in dejansko negativnih PT. Za pridobitev teh informacij bi morali narediti provokacijsko testiranje (npr. OPT) pri vseh bolnikih, tudi pri tistih s pozitivnim PT, kar pa iz etičnega vidika ni vedno sprejemljivo. Kljub visoki PNV lahko tudi pri pozitivnih reakcijah pride do iritativnosti ali navzkrižne reakcije, kar rezultira v lažno pozitivnem rezultatu, vendar je teh manj v primerjavi z lažno negativnimi. Za ocenitev specifičnosti in občutljivosti je torej nujna uporaba kontrolne skupine. (16,18,24)

Delež pozitivnih PT pri posameznih ZU variira med 7,5% in 54% in je odvisen od kliničnega vzorca reakcije in odgovorne ZU. Ne ve se, ali bi bila reaktivnost drugačna, če bi test izvajali direktno po nastanku preobčutljivostne reakcije. Pogostost preobčutljivostne reakcije tipa IV ni natančno definirana, se pa pri večini preobčutljivostnih reakcij izrazi kožna simptomatika. Največkrat so PT za zakasnjene reakcije pozitivni pri ekcematoznih reakcijah, sistemskem kontaktnem dermatitisu, makulopapuloznem izpuščaju, fiksнем medikamentoznem eksantemu, eritrodermu ter pri bolj resnih reakcijah, npr. pri akutni generalizirani eksantemski pustulozi. PT so redko pozitivni pri SJS in TEN. (4,15,21)

Visok delež pozitivnih PT študije navajajo za naslednje ZU oz. skupine ZU: betalaktamski antibiotiki (amoksicilin), aminopenicilini, klindamicin, aromatski antiepileptiki (karbamazepin in fenitojn), kortikosteroidi, diltiazem, diazepam, tetrazepam, nesteroidne protivnetne učinkovine, abakavir, derivati heparina in psevdofedrin. Večinoma se visok delež pozitivnih PT ujema s pogostostjo kožne simptomatike ob uporabi omenjenih zdravil. (6,15)

PT so pri zakasnjenih reakcijah manj občutljivi kot IDT, a imajo PT, če so izvedeni v skladu z navodili, višjo specifičnost. Pri intradermalnem testiranju je problem v tem, da za večino učinkov na trgu ni že pripravljene oblike za injiciranje, ampak mora vsaka ustanova zase

pripravljati pripravke v sterilnem okolju, kar pa ni vedno izvedljivo. PT so tudi bolj varni, IDT imajo namreč večje tveganje, da izzovejo iritirajočo, lažno pozitivno reakcijo. (19)

V literaturi opozarjajo tudi na potrebo po poenotenju smernic in postopkov priprave ter izvedbe PT, od izbire podlage, ki bo omogočila ZU maksimalno biorazpoložljivost, koncentracije ZU, trajanja okluzije do interpretacije rezultata. Strokovnjaki se strinjajo, da je standardizacija PT nujna, saj so le tako rezultati lahko ponovljivi. Prav tako se priporoča uporaba kontrol, saj je kožno testiranje pri zdravih prostovoljcih pomembno za določitev neiritirajočih koncentracij. O uporabi negativne kontrole namreč poročajo le nekatere študije. (16,17,23,28,30)

Eden izmed načinov povečanja občutljivosti PT je uporaba Strip PT, ki ga že uporabljajo nemški dermatologi. Povečana občutljivost strip PT je na račun poškodbe permeabilnostne bariere povrhnjice, ki nastane zaradi stanjšanja poroženele plasti kože. Strip PT se izvede pred PT, in sicer se na mesto testiranja nalepi trak (npr. Micropore). Prilepi se ga vertikalno, vzporedno s hrbtenico, se ga nežno pritisne in po 2 sekundah hitro odstrani. Enako ponovimo 10-15x zaporedoma, vedno z novim trakom. Pri tem pride do aktivacije keratinocitov, ki so odgovorni za mehanizme, ki pripeljejo do vnetnega procesa, ki bi lahko bil vzrok povečane reaktivnosti kože oz. večje alergenosti testirane substance v strip PT v primerjavi z navadnim PT. Debelina poroženele plasti se lahko na tak način zmanjša do 50%. Občutljivost je bila s strip PT 30x večja kot pri navadnem PT. Z uporabo Strip PT se poveča biorazpoložljivost testirane substance v globljih plasteh kože in reaktivnost kože. Strip PT se je izkazal za varno metodo, ki daje veljavne rezultate. (26,31,32)

2. NAMEN DELA

Namen magistrske naloge je analiza uporabe epikutanih krpičnih testov na Kliniki Golnik v obdobju med 1.1.2011 in 31.5.2015. Z retrospektivno raziskavo bomo zajeli bolnike, ki so jim bili zaradi suma na preobčutljivost za zdravila narejeni epikutani krpični testi.

Cilji retrospektivne analize so:

- ugotoviti število vseh opravljenih epikutanih krpičnih testov v tem obdobju
- ugotoviti nabor zdravilnih učinkovin, s katerimi so bili opravljeni epikutani krpični testi
- ugotoviti delež pozitivnih epikutanih krpičnih testov
- ugotoviti delež pozitivnih testov glede na terapevtsko skupino
- ugotoviti delež pozitivnih testov glede na posamezno zdravilno učinkovino
- ugotoviti delež bolnikov, ki so jim bili po epikutanem testu opravljeni dodatni diagnostični postopki (intradermalni test, kožno-vbodni test, peroralni provokacijski test)

Opravili bomo tudi pregled literature na področju zakasnjenih preobčutljivostnih reakcij, njihovi diagnostiki in s tem uporabi epikutanih krpičnih testov. Pri tem se bomo osredotočili predvsem na podatke glede specifičnosti in občutljivosti testov in nato podatke primerjali s podatki iz naše raziskave. Poiskali bomo smernice glede izvedbe in standardizacije testov za posamezne učinkovine, ki so bile testirane tudi na Kliniki Golnik.

3. METODE

3.1. RETROSPEKTIVNA ANALIZA

Izvedli smo retrospektivno analizo, v katero smo vključili bolnike, ki so bili v obdobju 1.1.2011 – 31.5.2015 na Kliniki Golnik obravnavani zaradi suma na preobčutljivost za zdravila.

Bolniki so bili zaradi suma na preobčutljivost za zdravila na Kliniko Golnik največkrat napotni s strani osebnega zdravnika. V alergološki ambulanti je bila na podlagi anamneze predvidena vrsta testiranja: laboratorijski in/ali kožni testi, kamor sodijo tudi PT, katere uporabnost smo želeli preveriti v retrospektivni študiji.

V bolnišnični lekarni smo iz dokumentacije o pripravi magistralnih pripravkov za alergološka testiranja Klinike Golnik za želeno obdobje najprej pridobili število pripravljenih PT in nabor učinkovin, s katerimi so bili testi pripravljeni. PT so bili v lekarni pripravljeni iz zdravil (tableta/kapsula/parenteralna raztopina v vialah) ali čistih substanc (prah/vodna raztopina) po internih navodilih. Koncentracija ZU v pripravljenih testih je bila največkrat 30%, uporabljene koncentracije ZU so bile tudi 10, 20 in 40%. Kot podlaga je bil uporabljen vazelin. Po 48 urah od namestitve testa je bil PT odstranjen in prvič ovrednoten rezultat. Drugič je bil rezultat PT ovrednoten 72 ur po namestitvi testa. V kolikor je bil rezultat PT negativen, so bolniki prejeli navodila, naj testirani predel spremljajo in o vsakršni reakciji poročajo na Kliniko.

Iz evidence bolnikov naročenih v alergološko ambulanto, smo pridobili nabor bolnikov, pri katerih je bilo načrtovano testiranje s PT v izbranem obdobju. Pri izbranih bolnikih smo nato v medicinsko-dokumentacijskem sistemu BIRPIS preverili, ali so bili pri teh bolnikih dejansko izvedeni PT. Ob tem smo zabeležili tako splošne podatke o bolnikih (ime in priimek ali matični indeks bolnika) kot tudi predvidene epikutane teste.

V medicinsko-dokumentacijskem sistemu BIRPIS smo pri izbranih bolnikih pregledali celotno dokumentacijo, ki se nanaša na alergološko obravnavo: anamnezo, mnenje zdravnika, dokumentirane izvide in odpustno pismo. S pomočjo pregleda te dokumentacije smo pridobili:

- podatke o dejansko izvedenih PT
- podatke o rezultatih PT (pozitiven, negativen test)
- podatke o nadaljnjih diagnostičnih postopkih (KVT, IDT, OPT)

V interpretacijo rezultatov se znotraj izvedene študije nismo spuščali, temveč smo rezultate zapisali tako, kot so bili navedeni v izvidu posameznega bolnika.

Zbrane podatke smo nato vnesli v preglednico, kjer smo za vsakega bolnika navedli:

- matični indeks, inicialke imena in priimka bolnika
- starost in spol bolnika
- datum izvedbe PT
- ZU, ki je bila testirana s PT, s pripisom oznake iz ATC klasifikacije zdravil
- koncentracijo ZU v PT ali pa zdravilo, iz katerega so pripravili PT
- rezultate testiranja po 48 in 72 urah
- datum, ZU in rezultat nadalnjih testiranj (KVT, IDT ali OPT)

Pridobljene podatke smo statistično obdelali. Rezultate smo predstavili glede na število celokupno izvedenih PT in število pozitivnih testov. Pri tem smo razporedili PT tudi glede na testirane ZU oz. njihovo ATC klasifikacijo. Ovrednotili smo tudi vpliv spola ter starostne skupine pri vseh izvedenih testih ter pri pozitivnih rezultatih testa. V nadaljevanju smo v primeru negativnega oz. pozitivnega rezultata PT predstavili rezultate nadalnjih diagnostičnih testov (IDT, KVT, OPT).

3.2. PREGLED LITERATURE

Za čim bolj sistematičen pregled področja zakasnjenih preobčutljivostnih reakcij ter testiranja s PT smo v bibliografski bazi podatkov PubMed uporabili več iskalnih profilov. Pri tem smo se osredotočili na smernice in priporočila za testiranje s PT, predvsem z vidika metodologije (uporabljeni koncentracije, podlage, itd.). Po literaturi smo poiskali tudi podatke glede občutljivosti, specifičnosti ter standardizacije PT. Članke smo iskali po ključnih besedah in medsebojnih kombinacijah. Osredotočili smo se na članke, ki se nanašajo na klinične študije, pregledne članke ter poročila posameznih primerov. Za iskanje raziskav ter poročil o primeru za posamezne ZU smo spodnjim iskalnim profilom dodali še ime učinkovine.

Uporabljene ključne besede:

- drug allergy
- drug hypersensitivity

- adverse drug reactions
- drug-induced allergy
- allergic contact dermatitis
- patch test
- epicutaneous skin tests
- sensitivity
- specificity

Uporabljeni filtri:

- clinical trial
- case report
- review
- clinical study

Izdelali smo preglednico, kjer smo navedli ZU, s katerimi so bili izvedeni PT na Kliniki Golnik v obdobju retrospektivne analize in njim smo v literaturi poiskali podatke o izvedbi PT. ZU je pripisana oznaka iz ATC klasifikacije. V preglednici je za posamezno ZU naveden podatek o uporabljeni koncentraciji in podlagi na Kliniki Golnik, zatem pa še podatki iz različnih literturnih virov. V določenih primerih je PT narejen iz farmacevtske oblike-zdravila in v teh primerih sta ime in koncentracija zdravila navedeni v opombi. Velikokrat v smernicah nismo našli podatka za posamezno ZU, temveč le za skupino učinkovin in to smo v preglednici ustrezno označili (npr. pri lidokainu lokalni anestetiki).

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1. REZULTATI RETROSPEKTIVNE ANALIZE

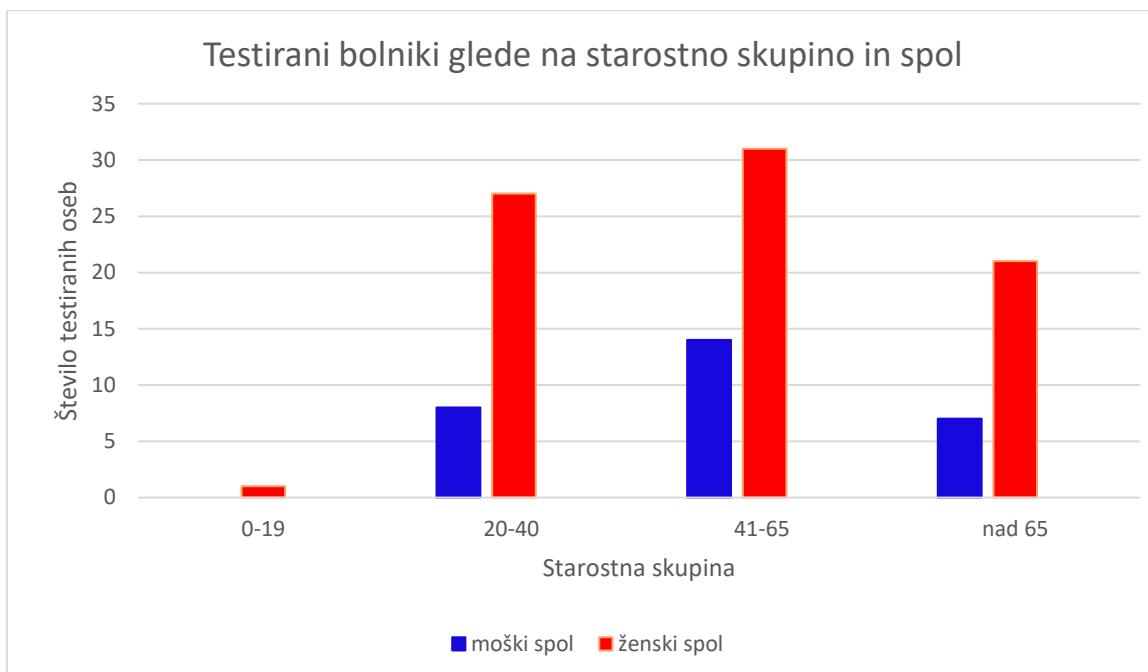
4.1.1. REZULTATI CELOKUPNO IZVEDENIH EPIKUTANIH TESTOV

V Prilogi 1 so zbrani rezultati naše retrospektivne analize, izvedene na Kliniki Golnik za obdobje od 1.1.2011 do 31.5.2015. Prikazani so podatki za posamezne bolnike, ki so jim bili v izbranem obdobju narejeni PT, o testiranju s PT ter o vseh nadaljnjih izvedenih testiranjih. Bolnike, pri katerih so bili opravljeni PT, smo zajeli iz evidence naročenih bolnikov v alergološko ambulanto, kjer je bilo označeno, da je pri bolniku načrtovan PT. Za vsakega bolnika smo nato v dokumentaciji medicinsko – informacijskega sistema Birpis preverili, ali je bil PT dejansko izveden, s katerimi učinkovinami, kakšni so bili rezultati PT ter morebiten potek nadaljnjih testiranj. Večinoma v Birpisu ni bilo navedene koncentracije in podlage izvedenega PT, zato smo ta podatek dobili iz evidence pripravljenih PT v lekarni Klinike Golnik. Za leti 2011 in 2012 smo iz lekarniške dokumentacije pridobili le število pripravljenih PT brez podatkov o ZU in koncentraciji, v kasnejši dokumentaciji pa je bila koncentracija vedno zabeležena. Nadaljnji testi so bili največkrat izvedeni z isto ZU kot PT, če temu ni bilo tako, smo v Prilogu 1 zapisali uporabljeno ZU. Kot podlaga je bil pri večini testov uporabljen vazelin, le pri določenih ZU je bila učinkovina razredčena z vodo.

4.1.1.1. IZVEDENI EPIKUTANI TESTI GLEDE NA SPOL IN STAROST

V alergološki ambulanti Klinike Golnik je bilo v izbranem obdobju celokupno število izvedenih PT 296, ki so bili izvedeni na 109 bolnikih. Med testiranimi je bilo 80 žensk (73%) in 29 moških (27%). Testirani bolniki so bili stari med 17 in 90 let, povprečna starost je bila $51 \pm 17,5$ let. Testirane bolnike smo razvrstili v 4 starostne skupine: 0-19 let, 20-40 let, 41-65 let in nad 65 let, kar je predstavljeno na sliki 7. Znotraj starostne skupine so bolniki razvrščeni tudi glede na spol. Število testiranih oseb je manjše od števila vseh izvedenih testov, saj je bilo pri posamezniku lahko izvedenih več PT.

V vseh starostnih skupinah so prevladovale ženske. Večina testiranih bolnikov je bila iz starostne skupine 41-65 let (41,3%). Prevladujoč delež žensk (73%) se ujema z navedbo iz literature, da so ženske bolj nagnjene k preobčutljivostnim reakcijam za zdravila. (2)



Slika 7: Prikaz vseh testiranih bolnikov glede na starostno skupino in spol

4.1.1.2. IZVEDENI EPIKUTANI TESTI PO LETIH

Preglednica III prikazuje število izvedenih PT za posamezno leto retrospektivne analize ter število različnih ZU, s katerimi so bili PT izvedeni v posameznem letu.

Preglednica III: Število izvedenih PT in število različnih ZU, uporabljenih v PT

Leto	Število izvedenih PT	Število različnih ZU
2011	4	4
2012	21	18
2013	65	45
2014	157	69
2015 (do 31.5.)	49	37

Zaradi drugačnega načina dokumentiranja izvedenih PT v letih 2011 in 2012, za ti dve leti ne vemo, ali število izvedenih PT, navedenih v preglednici III, ustreza dejanskemu številu izvedenih PT na Kliniki Golnik. Za leti 2011 in 2012 smo namreč iz lekarniške dokumentacije pridobili le število pripravljenih PT brez podatkov o ZU, z zajemom bolnikov iz evidence naročenih bolnikov v alergološko ambulanto pa smo za ti dve leti uspeli zajeti

le 25 izvedenih PT. Dejansko število izvedenih PT verjetno ni bilo bistveno večje, saj je bil ravno z letom 2013 viden razmah uporabe PT na Kliniki Golnik. Vendar tega ne moremo zagotovo trditi, saj je bila odločitev glede izvedbe PT s strani zdravnika lahko sprejeta tudi kasneje, ko je bolnik že bil obravnavan v ambulanti in tega iz evidence naročenih bolnikov nismo mogli videti. Bolnikov torej nismo namenoma izključevali, uporabljeni je bila enaka metodologija, težava je bila le v drugačni obliki dokumentiranja.

Iz preglednice III je razvidno, da sta število izvedenih PT in nabor ZU v letih 2011 do 2014 strmo naraščala. Ker smo za leto 2015 vključili testiranja s PT le do 31.5., so absolutne vrednosti tako glede števila PT kot tudi nabora ZU precej nižje kot v letih 2013 in 2014. Dejansko izvedeno število PT je bilo v resnici lahko še nekoliko višje od števila, ki smo ga ugotovili v raziskavi. Pri nekaterih bolnikih se zdravnik glede na anamnezo lahko šele kasneje odloči za izvedbo PT, kar ni naknadno zabeleženo v evidenci naročenih bolnikov, iz katere smo črpal podatke. Za določitev vseh PT v izbranem obdobju bi morali pregledati vse bolnike, ki so bili zaradi kateregakoli vzroka obravnavani v alergološki enoti. Ker pa se je število PT po bolnikih okvirno ujemalo s številom pripravljenih PT po lekarniški evidenci, druge metode iskanja dodatnih PT nismo uporabili.

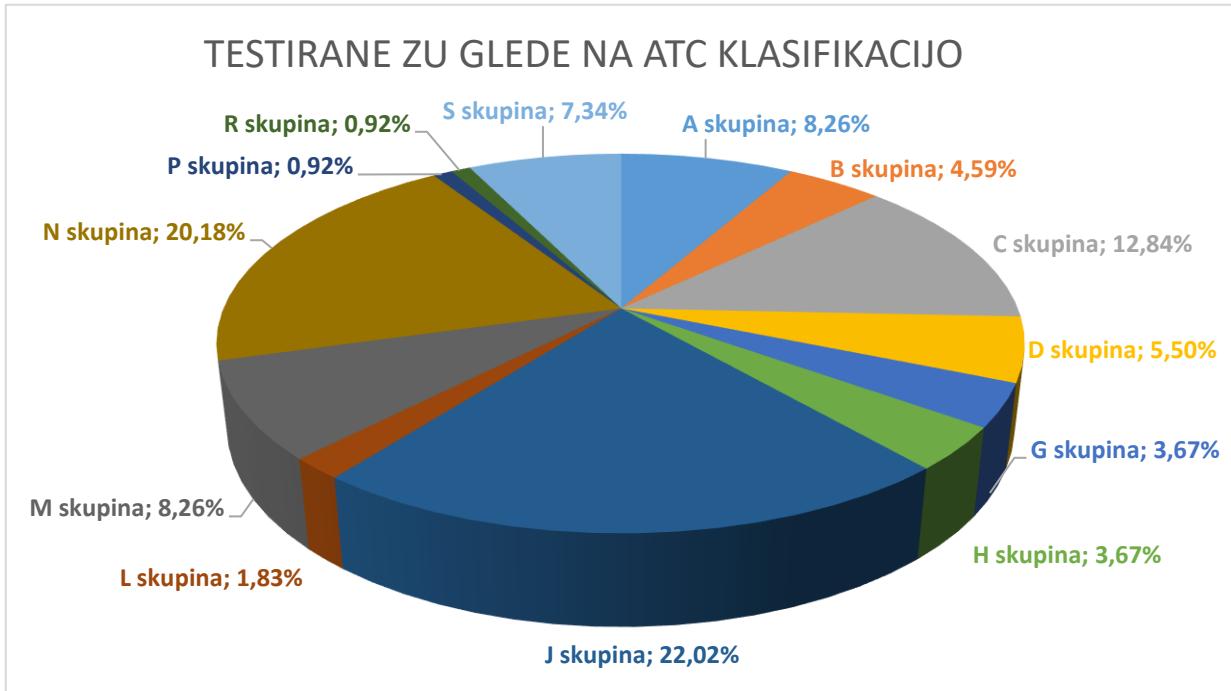
V preglednici IV je navedenih 5 najpogosteje testiranih ZU v PT za leta 2013, 2014 in 2015. Kljub širokemu spektru ZU je iz preglednice razvidno, da so bile najpogosteje testirane protimikrobne ZU, in sicer beta laktamski antibiotiki (amoksicilin s klavulansko kislino, fenoksimetilpenicilin), makrolidni antibiotiki (klindamicin) in sulfonamidni antibiotiki (sulfametoksazol s trimetoprimom). Na drugem mestu po pogostosti testiranja so bile analgetične učinkovine (paracetamol, acetilsalicilna kislina, naproksen).

2013	2014	2015
amoksicilin + klavulanska kislina	amoksicilin + klavulanska kislina	amoksicilin + klavulanska kislina
klindamicin	amoksicilin	sulfametoksazol + trimetoprim
fenoksimetilpenicilin	fenoksimetilpenicilin	acetilsalicilna kislina
paracetamol	klindamicin	fenoksimetilpenicilin
naproksen	pantoprazol	paracetamol

4.1.1.3. IZVEDENI EPIKUTANI TESTI GLEDE NA ATC KLASIFIKACIJO

Epikutani krpični testi so bili izvedeni z 109 različnimi ZU. Pri posameznem bolniku je bilo v povprečju izvedeno testiranje z 2,7 ZU, maksimalno število izvedenih testov pri enem bolniku je bilo 12.

V obdobju, ki smo ga zajeli z retrospektivno analizo, so bile testirane različne terapevtske skupine ZU. Glede na ATC klasifikacijo zdravil je na sliki 8 prikazano, iz katere terapevtske skupine je bilo testiranih največ ZU. Največ testiranj je bilo izvedenih z ZU iz skupine J, ki predstavlja učinkovine za sistemsko zdravljenje infekcij. Znotraj te skupine so bili testi izvedeni pretežno z betalaktamskimi antibiotiki (J01C). Druga najbolj zastopana terapevtska skupina je bila skupina N, v kateri so zdravila z delovanjem na živčevje. Iz te skupine je bilo največ testiranj opravljenih z analgetičnimi ZU (N02). Na tretjem mestu sledi skupina C (zdravila za bolezni srca in ožilja). Na četrtem mestu so bile ZU iz skupine A in M (A- zdravila za bolezni prebavil in presnove, M- zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema). Peto mesto so zasedle ZU iz skupine S- zdravila za zdravljenje čutil. ZU iz preostalih terapevtskih skupin so bile testirane v manjšini.



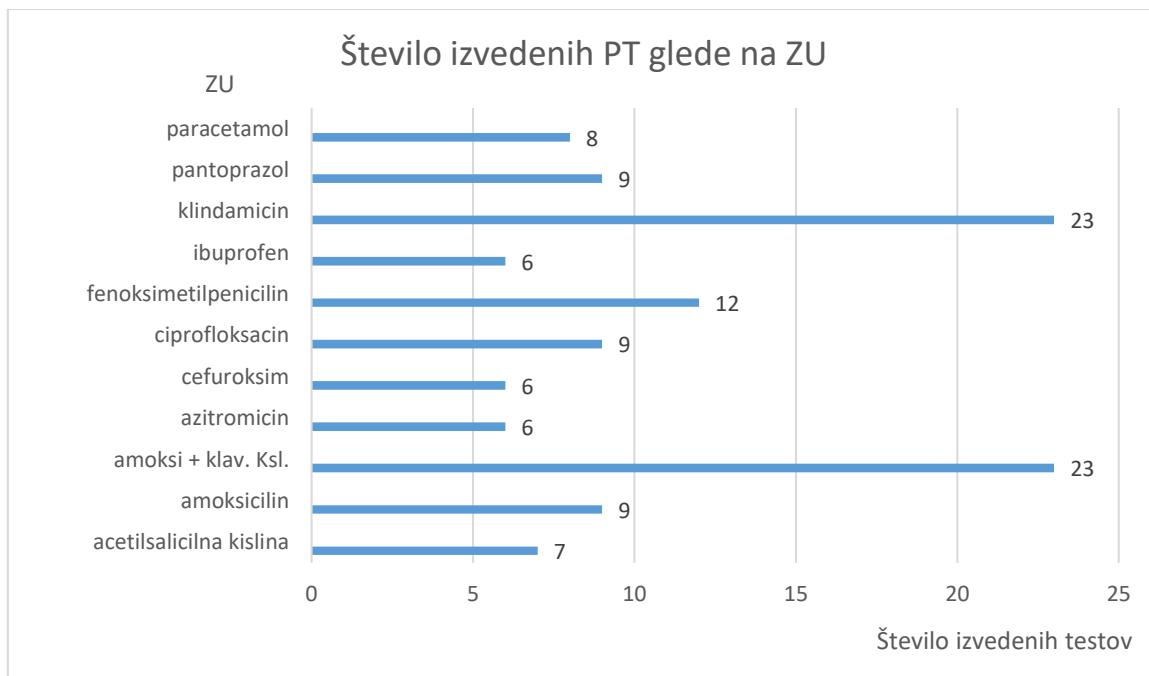
Slika 8: Delež izvedenih PT glede na terapevtsko skupino ZU, ki so bila testirana

Preglednica V prikazuje po letih število izvedenih PT glede na ATC klasifikacijo testirane ZU in sicer v letih 2013 do 2015. Naši podatki glede pogostosti testiranja z ZU iz posamezne skupine ATC klasifikacije se ujemajo tudi s podatki iz literature. Največ testov je bilo izvedenih z ZU iz skupine J, še posebej s skupinami J01C (betalaktamski antibiotiki, penicilini), J01D (drugi betalaktamski antibiotiki), J01E (sulfonamid in trimetoprim) in J01F (makrolidi, linkozaimidi in streptogramini). Sledi skupina M, in sicer skupini M01A (nesteroidna protivnetra in protirevmatična zdravila) in M04 (zdravila za zdravljenje protina). Na tretjem mestu je skupina zdravil z delovanjem na živčevje, in sicer N02 (analgetiki) in N03 (antiepileptiki). Sledita še skupini R, predvsem R06 (antihistaminiki) in skupina C z ZU za zdravljenje bolezni srca in ožilja. (4,28,33,34,35)

Leto	Anatomska skupina po ATC klasifikaciji												
	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S
2013	1	2	10	2	1	0	31	0	6	9	2	0	1
2014	23	3	5	3	3	2	74	2	13	23	1	1	4
2015	0	1	4	2	0	1	21	0	6	11	0	0	3

4.1.1.4. IZVEDENI EPIKUTANI TESTI GLEDE NA ZU

Z retrospektivno analizo smo ugotovili, da je bilo v izbranem obdobju testiranih 109 različnih ZU, vendar pa so bili testi z določeno ZU lahko večkrat izvedeni pri različnih bolnikih. Podatek o pogostosti testiranja s posamezno ZU nam pove, katere ZU so bile tiste, za katere so največkrat sumili preobčutljivost za zdravila. Slika 9 prikazuje ZU, s katerimi so bili vsaj 5-krat izvedeni PT. Med njimi sta bili na prvem mestu amoksicilin s klavulansko kislino in klindamicin (23 PT), sledil je fenoksimetilpenicilin (12 PT), na tretjem mestu pa so bili amoksicilin, ciprofloksacin in pantoprazol (vsaka po 9 PT).



Slika 9: Število izvedenih PT za največkrat testirane ZU

Število izvedenih PT s klindamicinom je glede na njegovo relativno majhno pogostost uporabe v primerjavi z drugimi antibiotiki v splošni populaciji zelo visoko. Hkrati je pričakovano, da je število testiranj klindamicina podobno številu testiranj beta laktamov, saj so v nekaterih primerih makrolidi priporočena alternativa ob preobčutljivosti ali rezistenci na beta laktame.

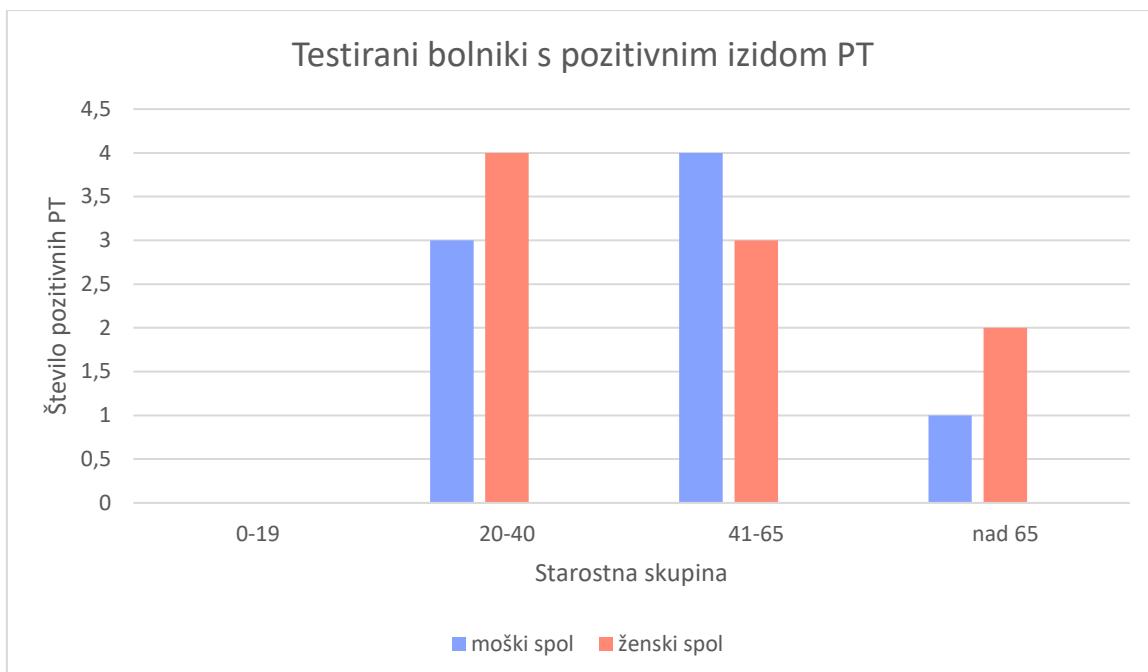
4.1.2. REZULTATI EPIKUTANIH TESTOV S POZITIVNIM IZIDOM

Od celotnega števila 296 izvedenih PT je bilo le 21 testov pozitivnih (7%). Eden izmed 21 pozitivnih PT je bil ovrednoten kot dvomljivo pozitiven. Od vseh izvedenih testov v enem primeru rezultati testa v dokumentaciji niso bili zabeleženi.

4.1.2.1. POZITIVNI EPIKUTANI TESTI GLEDE NA SPOL IN STAROST

PT so bili pozitivni pri 17 od 109 testiranih bolnikov (15,6%), in sicer pri 9 ženskah (52,9%) in 8 moških (47,1%). Slika 10 prikazuje število pozitivnih PT glede na starostno skupino in spol. Največje število pozitivnih PT je bilo v starostni skupini 20-40 let (7 PT) in 41-65 let (7 PT), v slednji smo tudi testirali največ bolnikov.

Literatura navaja, da je k preobčutljivostnim reakcijam najbolj nagnjena starostna skupina imenovana "mladi odrasli", ljudje stari med 20 in 40 let, kar predstavlja našo drugo starostno skupino. Delež pozitivnih PT glede na vse izvedene teste v tej starostni skupini je bil 7,2%, medtem ko je bil v skupini 41-65 let 6,0%. Glede na spol pa glede na podatke iz literature večjo incidenco preobčutljivostnih reakcij za zdravila izkazujejo ženske. V naši študiji je bil delež pozitivnih PT pri ženskah 4,4% (9/209 PT) glede na vsa testiranja pri ženskah. Delež pozitivnih PT pri moških glede na vse izvedene teste z moškimi je bil 8,9%. (9,36)



Slika 10: Prikaz pozitivnih rezultatov testiranih bolnikov glede na starostno skupino in spol

4.1.2.2. POZITIVNI EPIKUTANI TESTI PO LETIH

V preglednici VI je predstavljeno število pozitivnih PT v posameznih letih ter njihov delež glede na vse izvedene PT v tem letu. Največji delež pozitivnih testov (19,1%) smo ugotovili v letu 2012, vendar zaradi že omenjenih omejitev pri iskanju vseh bolnikov z opravljenimi PT v tem letu, lahko sklepamo, da je bil v resnici delež pozitivnih PT nekoliko nižji. V letu 2014 je bilo po naših podatkih izvedenih največ PT in tudi število pozitivnih testov je bilo za to leto največje. Opazimo lahko, da je delež pozitivnih PT od leta 2013 naraščal.

Preglednica VI: Število pozitivnih PT po letih in delež pozitivnih PT glede na število izvedenih PT

leto	število izvedenih PT	število pozitivnih PT	delen pozitivnih PT glede na število izvedenih PT (%)
2011	4	0	0
2012	21	4	19,1
2013	65	3	4,6
2014	157	10	6,4
2015	49	4	8,2

Iz rezultatov lahko razberemo razmeroma nizek (7%) odstotek pozitivnih PT. Literatura sicer navaja različne podatke glede frekvence pozitivnih PT, saj je le ta odvisna od izbrane populacije, vrste preobčutljivostne reakcije ter testirane ZU. (15)

4.1.2.3. POZITIVNI EPIKUTANI TESTI GLEDE NA ATC KLASIFIKACIJO

Glede na terapevtsko skupino (slika 11) je bilo največ pozitivnih rezultatov PT za ZU iz skupine J01- zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, kar 10 od skupno 21 pozitivnih izidov. Sledijo ZU iz skupine N, kjer so razvrščena zdravila z delovanjem na živčevje. Iz te skupine je bilo pozitivnih 6 testov, in sicer 5 pri analgetikih in 1 pozitiven test z antiepileptiki. Glede na prevladujoč delež opravljenih testov s temo dvema skupinama je rezultat pričakovani.



Slika 11: Delež pozitivnih testov glede na terapevtsko skupino ATC klasifikacije zdravil

V kolikor pa primerjamo deleže pozitivnih PT določene skupine ATC klasifikacije glede na vse izvedene teste z ZU te skupine (preglednica VII), so odstotki drugačni. Zanimiv je nizek delež za skupino J, kar pomeni, da je bilo pozitivnih PT malo, čeprav je bilo število vseh izvedenih PT v tej skupini največje. Glede na majhno število opravljenih PT v skupini S je visok delež pozitivnih PT pričakovani.

Anatomska skupina po ATC klasifikaciji	Število pozitivnih PT/ število vseh izvedenih PT	Delež pozitivnih PT glede na vse izvedene PT (%)
Skupina A	2/27	7,4
Skupina J	10/131	7,6
Skupina M	1/26	3,8
Skupina N	6/48	12,5
Skupina S	2/11	18,2

Povzamemo lahko, da so v skupinah, kjer je bilo opravljenih več testiranj (skupina J in N), odstotki pozitivnih PT bolj realni in primerljivi s podatki podobnih študij. Pri skupinah ZU, ki so bile testirane v manjšini, pa odstotek pozitivnih PT ni poveden.

4.1.2.4. POZITIVNI EPIKUTANI TESTI GLEDE NA POSAMEZNE ZU

PT so bili pozitivni pri 13 različnih testiranih ZU (preglednica VIII). Največje število pozitivnih izidov PT je bilo pri testiranju s klindamicinom, natrijevem metamizolatom in tramadolijevem kloridom (preglednica VIII). Delež pozitivnih PT je veliko bolj realno ocenjen pri ZU, kjer je bilo opravljeno večje število PT (klindamicin, amoksicilin s klavulansko kislino, fenoksimetilepnicnilin, pantoprazol) kot pri ZU, kjer je bilo izvedenih testov malo- le eden ali dva (tramadolijev klorid, meloksikam, metformin, ketotifen, tobramicin, valprojska kislina).

Glede na literaturne podatke je največja frekvenca pozitivnih PT pri betalaktamskih antibiotikih, in sicer ima 30-40% bolnikov, pri katerih sumimo alergijo za to zdravilo, pozitiven PT. Z našo študijo tega nismo ugotovili. S to skupino ZU smo sicer izvedli največ testiranj, vendar je bilo število pozitivnih testov majhno, pod 10%. Testiranja preobčutljivosti so pri betalaktamskih antibiotikih še posebej pomembna, saj približno 10% bolnikov poroča o alergiji za penicilin, vendar se kasneje izkaže, da večina teh bolnikov (90%) v resnici penicilin prenaša brez reakcij. Narejena je bila raziskava, kjer je bila NNV za kožna testiranja s penicilini ocenjena na 99%, kar pomeni, da lahko pri negativnem izidu PT z 99% verjetnostjo trdimo, da preobčutljivosti za peniciline ni. (15,17)

Zdravilna učinkovina	Število vseh izvedenih testov z ZU	Število pozitivnih testov	% pozitivnih testov glede na vse izvedene teste z ZU
klindamicin	23	7	30,4
natrijev metamizolat	5	2	40
tramadolijev klorid	2	2	100
amoksicilin + klavulanska kislina	23	1	4,3
fenoksimetilpenicilin	12	1	8,3
pantoprazol	9	1	11,1
kloksacilin	5	1	20
meloksikam	2	1	50
metformin	2	1	50
tramadolijev klorid + paracetamol	1	1	100
ketotifen	1	1	100
tobramicin	1	1	100
valprojska kislina	1	1	100

Študije navajajo različne deleže pozitivnih PT za določene ZU oz. skupine ZU. Večinoma se visok delež pozitivnih PT za te ZU ujema s pogostostjo kožne simptomatike ob uporabi teh zdravil. Eden izmed razlogov za visok delež pozitivnih PT je lahko v velikem številu testiranj s temi ZU, drugi pa v tem, da se te ZU uspešno sprostijo iz podlage, dobro prehajajo kožno bariero ter se na koncu uspešno vežejo na dendritične celice v koži.

Razlogov za nižji odstotek celokupno pozitivnih PT na Kliniki Golnik je več. Glede na pomanjkanje standardizacije PT za posamezne ZU v literaturi, je nizek odstotek pozitivnih PT lahko posledica visokega deleža lažno negativnih rezultatov. Za številne učinkovine, ki so bile testirane na Kliniki Golnik, v literaturi ni natančnih smernic oz. navodil glede izvedbe PT, o čemer bomo podrobnejše pisali v poglavju Pregled literature (4.2.). Manjkajo tako podatki glede uporabljenih koncentracij posamezne ZU kot tudi podatki o izbrani podlagi.

Zaradi tega so testi na Kliniki Golnik pripravljeni po nekem splošnem pravilu, ki je največkrat enak za vse ZU.

Vzroki za lažno negativne rezultate PT so lahko: (6,15,19,23,24,28,35)

- napačen čas izvedbe PT: v primeru, ko terapija s kortikosteroidi ni bila prekinjena v določenem času pred izvedbo PT (1 mesec) ali pa pri izpostavitvi testiranega mesta UV žarkom lahko dobimo lažno negativen rezultat.
- slaba adhezija obliža: v primeru prekomernega potenja se lahko obliž predčasno odlepi ali premakne
- prehitro odčitavanje testa
- prenizka koncentracija ZU: literatura navaja, da morajo biti koncentracije nizke, saj lahko drugače povzročijo draženje, vendar pa ne smejo biti prenizke, ker v tem primeru preobčutljivost spregledamo. Koncentracija mora biti ravno pravšnja, da je reaktivnost PT dovolj visoka za detekcijo preobčutljivostne reakcije
- napačna podlaga, ki učinkovini oteži prehod do povrhnjice: na Kliniki Golnik so bili prav vsi testi pripravljeni v vazelinu, ki sicer velja za najbolj učinkovito podlago. Vendar pa smernice navajajo smiselnost testiranja z različnimi podlagami, s čimer bi prispevali k boljši občutljivosti PT in hkrati zmanjšali število lažno negativnih izidov.
- pomanjkljiva penetracija ZU v kožo: povrhnica močno ovira penetracijo vodotopnih molekul, medtem ko lipofilne molekule povrhnjico lažje prehajajo. Kako bo določena ZU penetrirala, nam pove njen porazdelitveni koeficient. Tudi podlaga lahko prispeva k slabici penetracije ZU skozi poroženelo plast kože in s tem k slabici reaktivnosti testa. Pomembno je izbrati tako podlago, ki bo omogočila ZU največjo biorazpoložljivost. Na splošno se pri izvedbi PT poraja vprašanje, ali smo ZU v zadostni koncentraciji uspeli spraviti skozi kožno bariero, kjer bo lahko prišlo do imunskega odziva. S staranjem se lastnosti kože, kot so pH, krvni pretok, vsebnost vode, maščob in proteinov spreminjajo in tako spreminjajo zmožnost penetracije ZU.
- za preobčutljivostno reakcijo je lahko odgovoren metabolit ZU, ki nastane po sistemski presnovi, sama ZU pa ni zmožna izzvati imunskega odziva. Takšen primer je značilen za allopurinol in oksipurinol. V prihodnje je zato potrebno testiranje tudi metabolitov. S tem bi pripomogli k večji občutljivosti in specifičnosti PT.

Zaradi možnih lažno negativnih rezultatov je pomembno, da primerjamo rezultate kožnih testov z rezultati negativne kontrole, ki pa je na Kliniki Golnik niso uporabili. Prav zaradi nizke občutljivosti PT se alergologi velikokrat zanašajo bolj na anamnezo kot na rezultat PT.

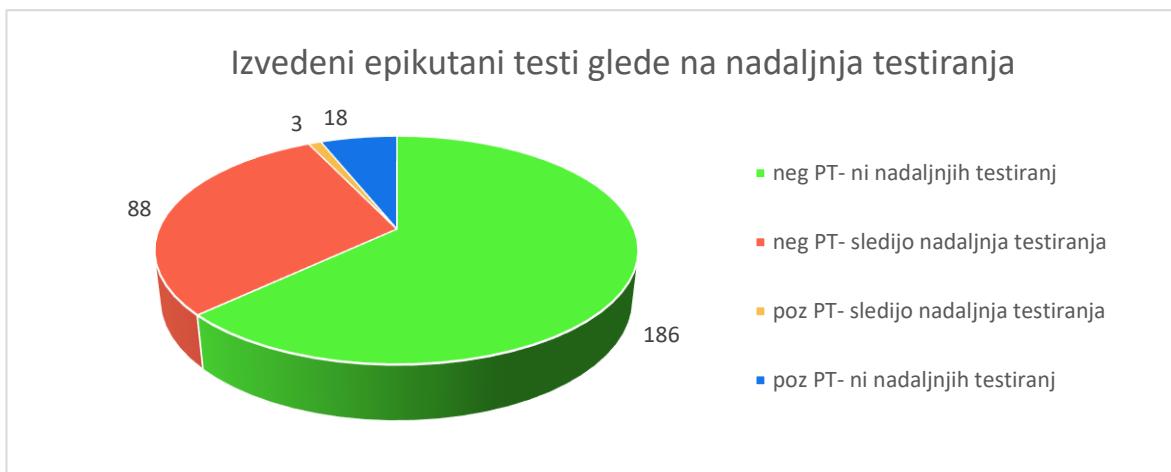
4.1.3. REZULTATI NADALJNJIH DIAGNOSTIČNIH TESTOV

V izvedeni retrospektivni analizi smo preverili, ali so izvedenim PT sledili drugi diagnostični postopki. Vsa izvedena testiranja s PT (296 testov) smo razdelili v 4 skupine (slika 12):

1. skupina: PT z negativnim izidom in brez nadalnjih testiranj: 186 testov (62,8%)
2. skupina: PT z negativnim izidom, ki jim sledijo dodatni diagnostični testi: 88 testov (29,7%)
3. skupina: PT s pozitivnim izidom, ki jim sledijo dodatni diagnostični testi: 3 testi (1,0%)
4. skupina: PT s pozitivnim izidom brez nadalnjih testiranj: 18 testov (6,1%)

1 izvedenega PT nismo mogli vključiti v nobeno skupino, ker podatki o rezultatih testiranja niso bili navedeni.

Posameznemu PT je lahko sledilo več nadalnjih testov, zato vsota vseh dodatnih testiranj ni nujno enaka številu vseh PT v skupini 2 oz. 3.



Slika 12: Razvrstitev izvedenih PT glede na nadaljnja testiranja

4.1.3.1. 1. skupina: PT z negativnim izidom in brez nadalnjih testiranj

Z izvedeno retrospektivno analizo smo ugotovili, da v 62,8% (186 PT) negativnemu PT ni sledil noben nadaljnji diagnostični test. To ni v skladu s smernicami, ki narekujejo, da z negativnim izidom ne moremo ovreči suma na preobčutljivostno reakcijo, saj je rezultat lahko bil lažno negativen, zato so nadaljnji testi izrednega pomena, tudi zaradi pomanjkljivih podatkov glede občutljivosti in specifičnosti PT v literaturi. (15)

4.1.3.2. 2. skupina: PT z negativnim izidom, ki jim sledijo dodatni diagnostični testi

V tej skupini PT je bil v 87 primerih kot nadaljnji diagnostični test izbran provokacijski test:

- v 84 primerih je bil načrtovan OPT:
 - pri 53 primerih smo našli podatke o dejanski izvedbi OPT:
 - 46 OPT je bilo negativnih
 - 7 OPT je bilo pozitivnih, pri čemer je bilo 5 od 7 opredeljenih kot kasna preobčutljivost oziroma kot pozitivni v kasnem odčitku
 - pri 31 testiranjih je bil OPT načrtovan, vendar podatki o izvedbi niso bili zabeleženi, pri 3 izmed teh je bilo zapisano, da so izvedbo odpovedali, razlogi za to niso bili navedeni
- v 2 primerih sicer ni bil izведен OPT, so pa bolniki ZU, s katero je bil opravljen PT, kasneje prejemali v redni terapiji, zato smo to ovrednotili kot provokacijo. V enem

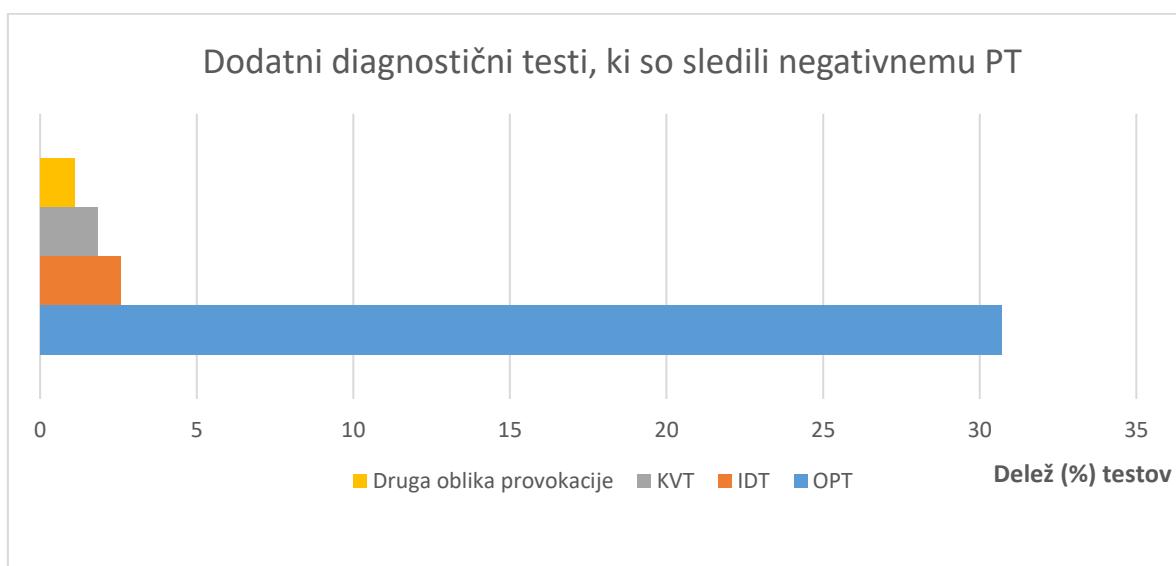
primeru je bolnik zdravilo prejmal brez težav, pri drugem bolniku pa se je pojavil makulopapulozni izpuščaj

- pri enem bolniku je bila izvedena intravenska provokacija, ki je bila negativna

V 5 primerih je bil kot dodatni diagnostični test izведен KVT. Le v enem izmed teh je bil skupaj s KVT narejen tudi OPT. V 7 primerih je bil izведен IDT. V 3 izmed teh je bil hkrati izведен tudi OPT. Vsi rezultati KVT in OPT so bili negativni.

V skupino PT z negativnim izidom, ki jim sledijo nadaljnji diagnostični testi, smo prišteli tudi primer bolnika, pri katerem so bili nadaljnji testi sicer načrtovani, niso pa bili definirani, prav tako v dokumentaciji nismo našli podatka o dejanski izvedbi.

Slika 13 prikazuje odstotek nadalnjih diagnostičnih postopkov v primeru vseh negativnih izidov PT, in sicer je bil v 30,7% izbran OPT, v 2,56% IDT, KVT je bil izbran v 1,82%, druge oblike provokacije pa v 1,09%.



Slika 13: Delež dodatnih diagnostičnih testov, ki so sledili negativnemu PT

Le pri slabi tretjini (29,73%) negativnih PT so bili izvedeni nadaljnji testi, večinoma je to bil OPT, ki velja za zlati standard diagnostike preobčutljivostne reakcije. Majhen odstotek odločitve za izvedbo OPT testa in tudi samo dejansko izvedbo (le 53 primerov od 84 načrtovanih) lahko pripisemo temu, da večina bolnikov odkloni izvedbo OPT, saj velja za invazivno metodo, pri kateri lahko s preveliko koncentracijo ZU izzovemo resne reakcije, v redkih primerih tudi življenju ogrožajoče reakcije. Vendar pa smernice navajajo, da je OPT dober, predvsem pa učinkovit test za končno potrditev preobčutljivosti. Izvedba OPT poteka v bolnišničnem okolju, pod nadzorom zdravnikov, ki odmerke ZU postopoma stopnjujejo.

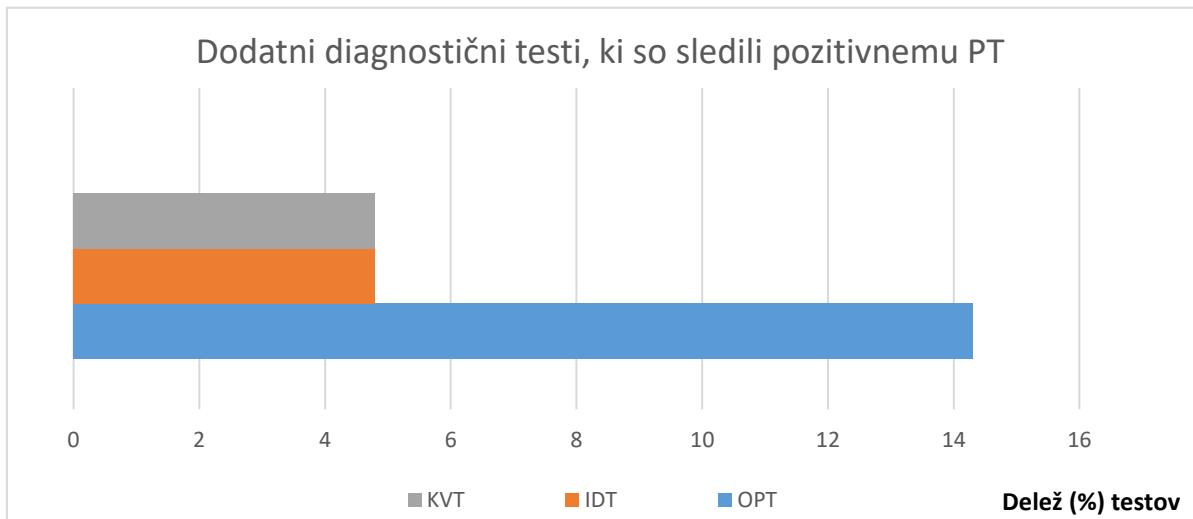
OPT, ki so ga izvedli pri bolnikih z negativnim PT, je bil v 86,8% negativen, kar kaže na to, da rezultat PT ni bil lažno negativen in lahko dokončno potrdimo, da bolniki nimajo preobčutljivosti za zdravilo.

13,2% (7/53) izvedenih OPT po negativnem PT je bilo pozitivnih, kar nam pove odstotek lažno negativnih PT. Na lažno negativen rezultat PT kaže tudi primer, ko je bolnik ZU po negativnem PT prejemal v redni terapiji in se je pojavila preobčutljivostna reakcija. Gre za provokacijo, ki pa ni bila izvedena v bolnišničnem okolju. Skupno je bilo torej 8 PT lažno negativnih, in sicer z naslednjimi ZU: amoksicilin s klavulansko kislino, amoksicilin, kloksacilin, klindamicin, azitromicin, klopidoogrel, paracetamol in sulfasalazin. 5 od 33 izvedenih OPT, ki so bili pozitivni, je bilo opredeljenih kot kasna preobčutljivost. Učinkovine se med seboj razlikujejo glede sprožitve imunskega odziva, prav tako se smernice razlikujejo v časovnem intervalu odčitavanja rezultata PT, zato alergologi bolniku ob odpustu naročijo, da o kakršnem koli neželenem učinku poroča nazaj v ambulanto.

4.1.3.3. 3. skupina: PT s pozitivnim izidom, ki jim sledijo dodatni diagnostični testi

- v 3 primerih je bil načrtovan OPT, a je bil dejansko izveden le v 2 primerih, in sicer z istima učinkovinama kot je bil izведен PT: fenoksimetilpenicilinom ter zdravilom Zaldiar (tramadol, paracetamol). Oba OPT sta bila pozitivna. V enem primeru pa je bolnik izvedbo provokacijskega testa odklonil.
- pri enem izmed teh bolnikov je bil poleg OPT izveden tudi IDT s fenoksimetilepenicilinom. Rezultat je bil negativen.
- pri enem izmed teh bolnikov je bil poleg OPT izveden tudi KVT s fenoksimetilpenicilinom. Rezultat je bil negativen.

Slika 14 prikazuje delež nadaljnjih diagnostičnih postopkov pri pozitivnem izidu PT. V 14,3% je pozitivnemu PT sledil OPT, v 4,8% KVT in v 4,8% IDT.



Slika 14: Delež dodatnih diagnostičnih testov, ki so sledili pozitivnemu PT

Izvedba OPT testa po pozitivnem izidu PT pri 2 bolnikih glede na smernice (15) nima utemeljene razlage, še posebej zato, ker sta bila oba OPT pozitivna. Včasih se zdravniki za to odločijo, če sumijo lažno pozitiven rezultat in nato pri bolniku še posebej previdno izvedejo provokacijski test.

Zanimiv je primer bolnika, ki so mu po pozitivnem PT izvedli IDT in KVT, oba rezultata sta bila negativna, ter OPT, ki je bil pozitiven. Iz tega primera lahko sklepamo, da ima PT dobro pozitivno napovedno vrednost, kar pomeni, da je preobčutljivost prisotna, v kolikor je test pozitiven. Izid IDT s takojšnjim odčitkom in KVT sta pričakovano negativna, če sumimo tip IV preobčutljivostne reakcije, ker ju uporabljamo za diagnostiko takojšnjih preobčutljivostnih reakcij.

4.1.3.4. 4. skupina: PT s pozitivnim izidom brez nadaljnjih testiranj

Za 85,7% (18 testov od skupno 21) pozitivnih PT v dokumentaciji nismo našli podatkov o nadaljnjih testiranjih.

Kljub temu, da je bilo število pozitivnih testov majhno, sta skupini pozitivnih PT z nadaljnimi diagnostičnimi testi in brez njih (3. in 4. skupina) pomembni, saj iz rezultatov razberemo nizko število opravljenih nadaljnjih testiranj. Pri pozitivnem izidu PT brez nadaljnjih testiranj ne moremo z gotovostjo trditi, da obstaja preobčutljivost za zdravilo, saj je rezultat lahko lažno pozitiven. Vzroki za lažno pozitivne PT so lahko:

- previsoka koncentracija ZU, saj dobimo pri uporabi višjih koncentracij iritirajočo reakcijo, ki jo lahko zamenjamo za preobčutljivostno
- prisotnost nečistot v ZU
- pomožne snovi v farmacevtski obliki lahko dražijo kožo
- irirtirajoča podlaga
- »angry back syndrome« – izraz opisuje reakcijo, ki se zgodi kot posledica pozitivnega PT, in sicer povzroči »jezen hrbet«, ki postane preobčutljiv na nadaljnje PT in tako dobimo zaporedoma številne lažno pozitivne rezultate, ki jih v primeru, da bi iste teste ponovili ločeno, ne bi dobili. (37)
- interpretacija PT: med alergologi obstajajo številna odstopanja, saj je interpretacija PT subjektiven proces. Zdravniki rezultat interpretirajo na podlagi skupnih meril, intenzitete reakcije, vendar še vedno obstaja možnost, da DVA zdravnika različno ovrednotita rezultat. Pri tem so zelo pomembne izkušnje alergologa.

V kolikor pogledamo Prilogo 1, in sicer stolpec z uporabljenimi koncentracijami na Kliniki Golniki, opazimo, da je bila uporabljena koncentracije ZU v PT redko zabeležena v dokumentacijskem sistemu. Od 296 izvedenih testov smo le v 85 primerih (28,7%) v dokumentaciji našli podatek glede uporabljene koncentracije. Od teh je bila vedno uporabljena koncentracija učinkovine 30%, razen v 6 primerih (7,1%).

Iz pregleda dokumentacije v sistemu BRIPIS smo opazili, da pri vseh PT nimamo enotnega odčitavanja rezultata. Nekje so bili rezultati odčitani po 48 in 72 urah, nekje le po 48 urah, po 72 pa ne. Pri enem bolniku podatek o rezultatu PT v dokumentaciji ni zabeležen. To ponovno nakazuje na pomanjkljivo standardizacijo izvedbe PT za posamezne ZU. Alergologi so prepričeni svojim izkušnjam in lastnim odločitvam glede izvedbe testa in interpretacije rezultata. Zakasnjeno odčitavanje je izrednega pomena, kajti rezultat je po 48 urah lahko pozitiven, po 72 urah pa negativen, kar kaže na irritativnost in ne na preobčutljivostno reakcijo. (23)

Kot že omenjeno, smo z retrospektivno analizo ugotovili nizko število nadaljevalnih testov, tako pri negativnem kot pozitivnem izidu PT. Eden izmed razlogov je lahko ta, da v kolikor bolnik testirane ZU več ne bo prejemal v redni terapiji, se alergolog lahko ne odloči za provokacijsko testiranje (npr. OPT), ker test ne velja za najbolj varnega in lahko izzove resne reakcije, še zlasti, kadar je iz anamneze verjetnost za kasno preobčutljivost majhna. Večinoma so KVT in IDT testi narejeni na začetku obravnave bolnika, saj z njimi izločijo

takojšnjo preobčutljivost, torej tip I preobčutljivostne reakcije, v kolikor tega ni bilo mogoče storiti že iz anamneze. V primeru pozitivnega PT pri ZU, ki jo bo bolnik zelo verjetno prejemal tudi v nadaljnji terapiji, se alergologi pogosto namesto nadalnjega testa odločijo za izvedbo PT z ZU iste terapevtske skupine in poskušajo najti učinkovino, ki bo dala negativen rezultat PT.

PT so zaradi enostavne izvedbe in z minimalnim tveganjem za razvoj hudih preobčutljivostnih reakcij lahko dober diagnostični test. Izvajanje PT poveča verjetnost natančne diagnoze, zmanjša stroške zdravljenja in izboljša kakovost življenja bolnikov. (22)

4.2. PREGLED LITERATURE

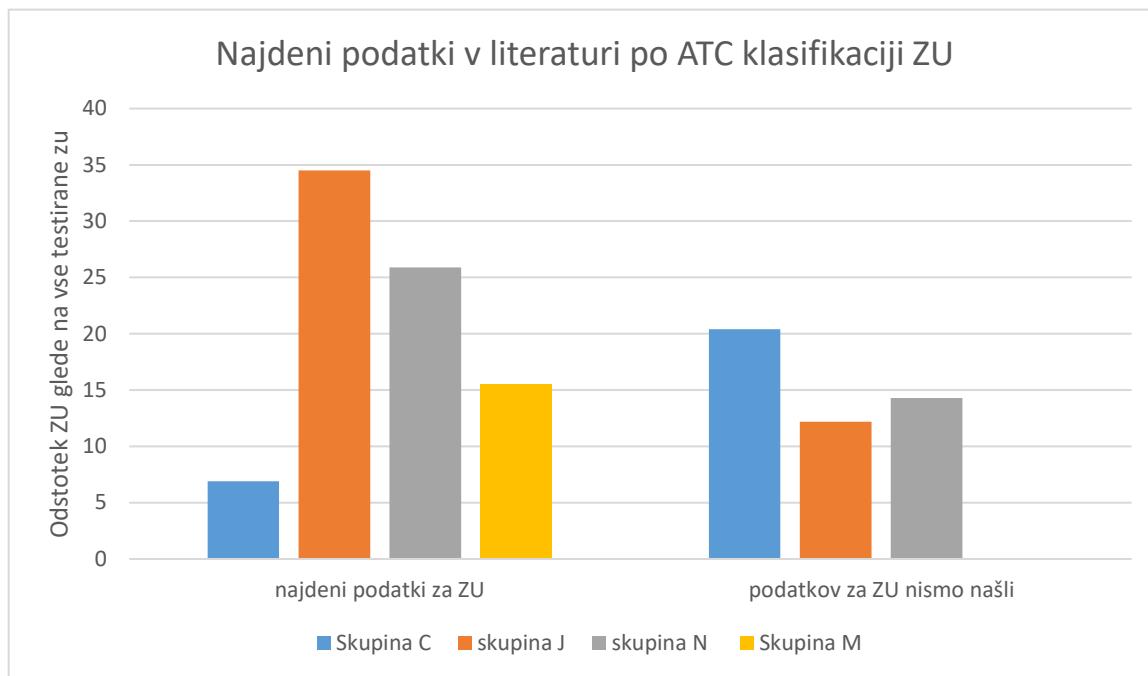
4.2.1. SMERNICE ZA IZVEDBO EPIKUTANEGA TESTIRANJA

V člankih, ki smo jih poiskali v bazi podatkov PubMed, smo iskali smernice glede izvedbe PT z različnimi skupinami ZU. Zanimali so nas podatki o uporabljenih koncentracijah ZU ter podlagah, v katerih so ZU raztopljene oz. dispergirane pri PT. Podatke v literaturi smo iskali za 107 različnih ZU, ki so jih na Kliniki Golnik v obdobju med 1.1.2011 in 31.5.2015 uporabili za epikutano testiranje pri bolnikih s sumom na preobčutljivostno reakcijo za zdravila (Priloga 1).

Na sliki 15 je za ZU, ki so jih v izbranem obdobju na Kliniki Golnik uporabili v PT, predstavljen rezultat literturnega pregleda. ZU so predstavljene z ATC skupino, v katero sodijo. Od 107 ZU, ki so bile v obdobju naše raziskave testirane na Kliniki Golnik, smo v literaturi našli podatke za 58 učinkovin, kar predstavlja 54,2% vseh uporabljenih ZU (preglednica IX):

- največ smernic (34,5%) smo našli za ZU skupine J po ATC klasifikaciji, ki predstavlja zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij.
- na drugem mestu (25,9%) so bile ZU iz skupine zdravil z delovanjem na živčevje (skupina N)

Iz slike 15 je tudi razvidno, da smo najmanj podatkov našli za ZU iz skupine C. Za vse testirane ZU iz skupine M smo našli podatke glede koncentracije in podlage.



Slika 15: Odstotek v literaturi najdenih podatkov o ZU glede na skupino ATC klasifikacije

Za 39 ZU (67,2%), za katere smo v literaturi našli podatke glede koncentracije in podlage, se smernice nanašajo na točno določeno ZU. Ponovno je bilo največ podatkov za skupini J in N iz ATC klasifikacije zdravil. Za preostalih 19 ZU (32,8%) nismo našli smernic za želeno učinkovino, pač pa smo v literaturi našli podatke o pripadajoči terapevtski skupini učinkovin, npr.: lokalni anestetiki, inhibitorji protonske črpalke, antiepileptiki, cefalosporini, itd.

Preglednica IX: Literaturni podatki o izvedbi PT za ZU, uporabljene na Kliniki Golnik

Zdravilna učinkovina	ATC koda	Klinika Golnik		Podatki iz literature		Vir
		konz. (%)	konz. (%)	podlaga	literatura se nanaša na ZU/ skupino ZU/ zdravilo	
acetilsalicilna kislina	N02BA01	30	2	olivno olje	salicilati	38
			1, 10	vazelin	acetilsalicilna kislina	28
alopurinol	M04AA01	30	10, 20	vazelin	alopurinol	28
amlodipin	C08CA01	30	1-30	vazelin	inhibitorji Ca-kanalčkov	16
amoksicilin	J01CA04	30	5	ni podatka	amoksicilin	16
			10	vazelin	amoksicilin	33
artikainijev klorid, adrenalin	N01BB58		nerazredčen	ni podatka	lokalni anestetiki	16
betametazon	D07XC01	10	5	vazelin	betametazon	33
			do 30%	alkohol/voda	kortikosteroidi	19
bisoprolol	C07AB07	30	1-30	vazelin	inhibitorji Ca-kanalčkov	16
bupivakain	N01BB01		nerazredčen	ni podatka	lokalni anestetiki	16
cefaklor	J01DC04	30	30	vazelin	Kefolor 500mg	1
			5	ni podatka	cefalosporini	16
			5	vazelin	cefalosporini	21
			10	vazelin	cefaklor	33
cefiksim	J01DD08		5	ni podatka	cefalosporini	16
			5	vazelin	cefalosporini	21
cefotaksim	J01DD01	10	5	ni podatka	cefalosporini	16
			5	vazelin	cefalosporini	21
ceftazidim	J01DD02	30	30	vazelin	Ceftazidim 1g	1
			5	ni podatka	cefalosporini	16
			5	vazelin	cefalosporini	21
ceftriakson	J01DD04	30	30	vazelin	Ceftriaxone 1g	1
			5	ni podatka	cefalosporini	16

Zdravilna učinkovina	ATC koda	Klinika Golnik konc. (%)	Podatki iz literature			Vir
			konc. (%)	podlaga	literatura se nanaša na ZU/ skupino ZU/ zdravilo	
cefuroksim	J01DC02	30	5	vazelin	cefalosporini	21
			15, 30	vazelin	Zinacef 250mg	1
			5	ni podatka	cefalosporini	16
			5	vazelin	cefalosporini	21
celekoksib	M01AH01		10	vazelin	koksibi	16
			10	vazelin	Celebrex Pfizer	28
ciprofloksacin	J01MA02	30	5	vazelin	ciprofloksacin	21
dalteparin	B01AB04		nerazredčen	raztopina natrijevega klorida	heparini	16
deksametazon	H02AB02		1	vazelin	deksametazon	38
diklofenak	M01AB05	30	1, 10	vazelin	diklofenak	28
			10	vazelin	diklofenak	33
doksiciklin	J01AA02		20mg/ml	voda	doksiciklin	21
esomeprazol	A02BC05		15, 30	vazelin	Nexium 40mg	1
			10	vazelin	inhibitorji protonske črpalke	16
estradiol, norgestrel	G03FB01		5	vazelin	Estradiol	38
etorikoksib	M01AH05	30	10	vazelin	koksibi	16
			10	vazelin	Exxiv (Bial)	28
fenitoin	N03AB02		10	vazelin, fiziološka razt., voda ali etanol	antiepileptiki	16
			1	vazelin	fenitoin	33
fenoksimetilpenicilin	J01CE02	30	5	vazelin	penicilini	21
flukloksacilin	J01CF05		5	vazelin	penicilini	21
gabapentin	N03AX12		10	vazelin, fiziološka razt., voda ali etanol	antiepileptiki	16
gentamicin	J01GB03	20	20	vazelin	gentamicin	21
ibuprofen	M01AE01	30	5	vazelin	Ibuprofen	28

Zdravilna učinkovina	ATC koda	Klinika Golnik	Podatki iz literature			Vir
		konz. (%)	konz. (%)	podlaga	literatura se nanaša na ZU/ skupino ZU/ zdravilo	
indometacin	M01AB01	30	1,5	vazelin	indometacin	28
			10	vazelin, fiziološka razt., voda ali etanol	antiepileptiki	16
karbamazepin	N03AF01	30	nerazredčen, 30	voda, vazelin	karbamazepin	21
			1,10,20	vazelin	karbamazepin	28
			1	vazelin	karbamazepin	33
ketoprofen	M01AE03	30	1, 10	vazelin	ketoprofen	28
klaritromicin	J01FA09	30	10	vazelin	klaritromicin	33
klindamicin	J01FF01	30	10	vazelin	klindamicin	39
kloksacilin	J01CF02	30	15, 30 5	vazelin	Cloxacilin Stragen 2g penicilini	1 21
lacidipin	C08CA09	30	1-30	vazelin	inhibitorji Ca-kanalčkov	16
lamotrigin	NO3AX09		10	vazelin, fiziološka razt., voda ali etanol	antiepileptiki	16
lansoprazol	A02BC03		15, 30 10	vazelin	Zolt 30mg inhibitorji protonске črpalke	1 16
levetiracetam	N03AX14	30	10	vazelin, fiziološka razt., voda ali etanol	antiepileptiki	16
levofloksacin	J01MA12		nerazredčen, 50	voda	Tavanic 5mg/ml	1
lidokain	D04AB01		nerazredčen	ni podatka	lokalni anestetiki	16
meloksikam	M01AC06	30	5, 10	vazelin	meloksikam	28
mepivakainijev klorid	N01BB53		nerazredčen	ni podatka	lokalni anestetiki	16
metronidazol	P01AB01	30	15, 30	vazelin	Flagy 400mg	1
naproksen	M01AE02	30	30 1, 5	vazelin	Naprometin 500mg naproksen	1 28

Zdravilna učinkovina	ATC koda	Klinika Golnik konc. (%)	Podatki iz literature			Vir
			konc. (%)	podlaga	literatura se nanaša na ZU/ skupino ZU/ zdravilo	
natrijev metamizolat	N02BB02	30	10	vazelin	pirazoloni	16
			10	vazelin	Nolotil	28
nifedipin	C08CA05		1-30	vazelin	inhibitorji Ca-kanalčkov	16
nitrofurantoin	J01XE01		20, 30	vazelin/fiziološka razt./etanol	nitrofurantoin	35
oksikodon, nalokson	N02AA55	30	10	vazelin	Oxynorm 10mg/ml	1
			1	voda	Oxynorm 10mg/ml	1
okskarbazepin	N03AF02		10	vazelin, fiziološka razt., voda ali etanol	antiepileptiki	16
omeprazol	A02BC01		15, 30	vazelin	Omeprazol 40mg	1
			10	vazelin	inhibitorji protonске črpalke	16
pantoprazol	A02BC02	30	15, 30	vazelin	Somac 20mg	1
			10	vazelin	inhibitorji protonске črpalke	16
paracetamol	N02BE01	30	30	vazelin	Paracet. 500mg, Panacod 30mg	1
penicilin G (benzilpenicilin)	J01CE01	30	5	ni podatka	benzilpenicilin	16
			5	vazelin	benzilpenicilin	21
sulfametoksazol, trimetoprim	J01EE01		5	vazelin	sulfametoksazol, trimetoprim	21
			5, 10	vazelin	sulfametoksazol, trimetoprim	28
tazobaktam, piperacilin	J01CR05		5	vazelin	penicilini	21
tramadolijev klorid	N02AX02		30	vazelin	Tramal 50mg	1
valprojska kislina	N03AG01	30	10	vazelin, fiziološka razt., voda ali etanol	antiepileptiki	16

Pri primerjavi uporabljenih koncentracij ZU na Kliniki Golnik in podatkov, ki smo jih pridobili iz literarnih virov, smo ugotovili, da je pri dobri tretjini ZU (19 /58 ZU) na Golniku uporabljena višja koncentracija v primerjavi z literurnimi podatki. Za 15 ZU smo v literaturi našli enake koncentracije, od tega pa so bile pri 13 ZU priporočena tudi nižje koncentracije kot na Kliniki Golnik. Za 24 ZU (41,4%) podatkov ne moremo primerjati, saj iz dokumentacije na Kliniki Golnik nismo dobili podatka o koncentraciji ZU, s katero so bili PT izvedeni.

Na Kliniki Golnik je bila večina PT pripravljenih v vazelinu, v literaturi pa smo poleg vazelina našli podatke o uporabi tudi drugih podlag kot so olivno olje, voda, etanol in fiziološka raztopina. Iz preglednice IX lahko tako razberemo, da smo za določeno ZU v literaturi našli različne podatke glede koncentracije in podlage, kar lahko predstavlja veliko oviro pri izvedbi in vrednotenju PT. Teste bi bilo zato smiselno standardizirati in validirati, s čimer bi dosegli poenotenje izvedbe PT pri posameznih ZU.

Za 49 ZU (45,8%), ki so bile v naši raziskavi uporabljene v PT, literarnih podatkov glede koncentracije in podlage, ki naj bi ju uporabili za epikutano testiranje, nismo našli (preglednica X). V tej skupini ZU je 10 ZU (20,4%) iz skupine C (zdravila za bolezni srca in ožilja) in 7 ZU (14,3%) iz skupine N ATC klasifikacije. Na tretjem mestu so skupaj ZU iz skupine J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij) in S (zdravila za bolezni čutil) z 12,2% ZU, sledijo ZU iz skupine A (zdravila za bolezni prebavil in presnove) z 10,2% ZU.

ATC koda	Podskupina	Zdravilna učinkovina
Skupina A	antidiaroiki, protivnetra in protimikrobnia zdravila (A07)	mesalazin, sulfasalazin
	zdravila za zdravljenje diabetesa (A10)	glibenklamid, metformin
	vitamini (A11)	holekalciferol
Skupina B	antitrombotiki (B01)	klopidozel, tiklopidin, varfarin
		železov hidroksid
Skupina C	antihipertenzivi (C02)	doksazosin
	diuretiki (C03)	indapamid
	zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem (C09)	irbesartan, losartan, perindopril, ramipril, telmisartan, valsartan
	zdravila za spremjanje ravni serumskih lipidov (C10)	atorvastatin, rosuvastatin
Skupina D		acitretin, mikonazol
Skupina G		finasterid, didrogesteron, trospium
Skupina H		hidrokortizon, metilprednizolon, natrijev levotiroksinat
Skupina J		azitromicin, midekamicin, moksifloksacin, neomicin, tobramicin, itrakonazol
Skupina L		glatiramer acetat, tamoksifen
Skupina N	antipsihotiki (N05A)	aripiprazol, kvetiapin, olanzapin, risperidon
	antidepresivi (N06A)	amitriptilin, escitalopram, venlafaksin
Skupina R		montelukast
Skupina S	zdravila za očesne bolezni (S01)	bimatoprost, brinzolamid, hipromeloza, ketotifen, olopatadin, timolol

Pomen poznavanja koncentracije ZU se pokaže tudi v primeru treh izvedenih PT na Kliniki Golnik, ki so bili pozitivni (eden izmed njih dvomljivo pozitiven). Podatkov o koncentracijah za uporabljeni ZU (tobramicin, metformin, ketotifen) v literaturi nismo našli. Noben nadaljnji test ni bil izveden. Tudi v dokumentacijskem sistemu Klinike Golnik uporabljena koncentracija in podlaga nista bili navedeni. Test je bil izveden s koncentracijo, za katero ne vemo, ali je prenizka in bomo reakcijo lahko spregledali (dobili bi lažno negativen rezultat) ali pa je previsoka in bo povzročila iritativno reakcijo (dobili bi lažno pozitiven rezultat). Tudi za uporabljeni podlago lahko le predvidevamo, da ZU omogoča zadostno okluzijo ter biorazpoložljivost, da bo reaktivnost testa zadostna. V takšnih primerih suma na preobčutljivost za zdravilo ne moremo ne potrditi ne zavrniti. V smernicah se svetuje uporaba različnih koncentracij ZU in podlag pri izvedbi PT, saj le tako najdemo optimalno kombinacijo obojega, kar pa pozitivno vpliva na izboljšanje občutljivosti in specifičnosti PT. (28)

Skupini J in N ATC klasifikacije, katerih ZU se najpogosteje testirajo na Kliniki Golnik, sta relativno dobro standardizirani. Problem so tiste ZU, ki se redko testirajo in za njih ni podatkov v literaturi. Hkrati smo ob pregledu literature ugotovili tudi, da zaradi različnega podajanja rezultatov obstaja tudi precej neenotnosti glede deležev pozitivnih testov, ki jih lahko pričakujemo pri posamezni učinkovini. Alergologi torej ne razpolagajo vedno s podatki glede občutljivosti in specifičnosti PT, kar je izrednega pomena za postavljanje diagnoze preobčutljivosti.

V prihodnje bi bilo smiselno poenotiti podatke o izvedbi PT, in sicer uporabljeni koncentracije ZU, mesto aplikacije, trajanje testiranja in interpretacijo rezultatov. S tem se bo izboljšala zanesljivost ter primerljivost rezultatov in posledično izboljšala občutljivost in specifičnost PT. S standardizacijo metode in oblikovanjem enotnih smernic, se bo dvignila raven uporabe PT. (16,19,28)

4.2.2. PRIMERJAVA IZVEDENE ANALIZE Z LITERATURNIMI PODATKI

Poleg podatkov o izvedbi PT smo v literaturi iskali študije, ki bi opisovale občutljivost in specifičnost PT. Omenjenih študij primanjkuje, kar slabo vpliva na uporabnost PT. Zaradi tega se alergologi težko zanesajo na rezultat PT in se velikokrat glede preobčutljivosti odločajo bolj na podlagi podatkov iz anamneze kot pa na podlagi rezultata samega PT.

Pri primerjavi študije izvedene na Kliniki Golnik z nekaterimi podobnimi študijami iz literature, ugotovimo na splošno nekoliko nižji odstotek pozitivnih PT naše analize, medtem ko smo za nekatere ZU ugotovili skladnost deleža pozitivnih PT:

- študija izvedena na Finskem- Lippo J. et. al. (1):

V 9 let trajajoči študiji so testirali 811 bolnikov s sumom alergije za zdravila. Bolnikom so izvedli PT z 31 ZU. Uporabljena so bila večinoma komercialno dostopna zdravila in sicer zmlete tablete v koncentracijah 15% in 30%, v primeru čiste ZU pa 1% in 10%. Uporabljena podlaga je bila največkrat vazelin, v redkih primerih tudi voda. Pozitivnih rezultatov je bilo 4,2%, kar je celo nižje v primerjavi s 7% pozitivnih PT naše analize. Pozitiven rezultat PT so dale naslednje ZU: amoksicilin, ceftriakson, cefuroksim kodein fosfat, pseudoefedrin, oksikodon, nalokson, morfin, vankomicin, meropenem, rifampicin, kloksacilin, metronidazol, inhibitortji protonske črpalke.

- študija izvedena na Japonskem (33):

V 20 letih so testirali 444 bolnikov, ki so imeli kožno reakcijo po jemanju zdravila. Večina bolnikov je imela makulopapulozni izpuščaj. Uporabljeni koncentracije ZU v PT so bile 1 in 10%, vse v vazelinu. Bolniki so bili največkrat testirani s protibakterijskimi in protivirusnimi učinkovinami, enako kot bolniki na Kliniki Golnik. Na drugem mestu so bile najpogosteje testirane nesteroidne protivnetne ZU, za njimi antiepileptiki, ZU z delovanjem na respiratorni in kardiovaskularni sistem. Zaporedje teh ZU ne sovpada z našimi rezultati, ker so na Kliniki Golnik bile pogosto testirane še analgetične učinkovine, nesteroidne protivnetne ZU so bile šele na četrtem mestu, medtem ko so bile ZU z delovanjem na respiratorni sistem testirane le v 0,92%. Pozitivnih je bilo 22,4% vseh izvedenih PT. Največji delež pozitivnih PT je bil pri antiepileptikih (41,0%) in drugih ZU z delovanjem na centralni živčni sistem (28,6%), manjši delež pozitivnih PT pa pri nesteroidnih protivnetnih ZU (10,9%), antibiotikih (7,1%) in ZU z delovanjem na respiratorni sistem (5,9%). ZU z delovanjem na kardiovaskularni sistem niso dale nobenega pozitivnega PT. Glede na rezultate vidimo veliko večji delež pozitivnih PT v primerjavi z našo analizo, tudi ZU, ki so največkrat dale pozitiven PT se ne skladajo z rezultati naše analize, saj smo mi ovrednotili le 1 pozitiven PT z antiepileptiki. Se pa rezultati skladajo glede ZU skupine C ATC klasifikacije, saj v obeh študijah ni bilo nobenega pozitivnega izida PT.

- študija izvedena v Italiji (19):

V študiji so PT izvedli 241 bolnikom s sumom na zakasnjeno preobčutljivostno reakcijo za zdravila. Testirane ZU so bile iz skupine betalaktamskih antibiotikov (benzilpenicilin, amoksicilin in ampicilin). Tukaj najdemo veliko podobnost z našo študijo, saj so bili betalaktamski antibiotiki tudi pri nas najpogosteje testirani, izjema je le ampicilin, ki pri nas ni bil testiran. Uporabljene koncentracije ZU so bile 1-10% v vazelinu. Največkrat so bili PT pozitivni pri testiranju z amoksicilinom in ampicilinom (37,3%), pri testiranju z benzilpenicilinom pa so bili testi pozitivni v 7,5%. Ti podatki ne sovpadajo z našimi, saj je bil delež pozitivnih PT z amoksicilinom s klavulansko kislino v naši študiji le 4,3%, benzilpenicilin pa nasploh ni bil med najpogosteje testiranimi ZU.

Le eden izmed 64 bolnikov, ki so imeli negativen izid PT v tej študiji, ni toleriral provokacijskega testa, kar kaže na to, da večina rezultatov ni bila lažno negativnih. Specifičnost PT in IDT s poznim odčitkom je bila v tej študiji 100%. To pomeni, da so vsem bolnikom s pozitivnim PT naredili tudi provokacijski test. Vseh 30 zdravih prostovoljcev, ki so sestavljeni kontrolno skupino in so bili v preteklosti že zdravljeni z enim ali več uporabljenih penicilinov, so izkazali negativne rezultate.

- Študija izvedena na Finskem- Lammintausta K. et. al. (35):

Izvedli so 12 let trajajočo študijo med leti 1989 in 2001. PT so bili izvedeni pri 826 bolnikih s sumom na preobčutljivost za zdravila zaradi zgodovine neželenega učinka zdravila, in sicer so imeli v preteklosti fiksni medikamentozni eksantem.

Pri primerjavi pogosti testiranja nekaterih ZU te študije in izvedene študije na Kliniki Golnik, ugotovimo, da so bili v študiji na Finskem največkrat testirani betalaktamski antibiotiki, ki so bili skupaj s klindamicinom največkrat testirani tudi pri naši analizi. Ta podatek nakazuje na to, da ZU iz te terapevtske skupine v največ primerih povzročajo neželene učinke, zaradi katerih se bolnikom izvedejo PT. Uporabljene koncentracije ZU v PT so bile 20-30% v vazelinu ali fiziološki raztopini, kar se sklada z uporabljenimi koncentracijami in podlagami na Kliniki Golnik.

Rezultate PT z nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami pri naši in finski študiji težko primerjamo, saj je bil pri nas s to skupino ZU izvedeno zelo malo PT, od tega je bil le 1 test pozitiven. ZU, neselektivno ki inhibirajo COX-1 in COX-2 (v naši študiji so bile

najpogosteje testirane te ZU) lahko v večjih odmerkih povzročijo preobčutljivostne reakcije, medtem ko selektivni COX-2 inhibitorji redko povzročijo preobčutljivostne reakcije. (35)

Preglednica XI prikazuje delež pozitivnih PT za obe izvedeni študiji. Iz preglednice ugotovimo podobnost glede odstotka pozitivnih PT za najpogosteje testirane ZU obeh študij. Preobčutljivost za klindamicin so s študijo na Finskem z izvedbo PT potrdili pri 19% testiranih bolnikov, z našo študijo smo za klindamicin dobili še višji odstotek pozitivnih PT, in sicer 30,4%.

Preglednica XI: Primerjava deležev pozitivnih PT za študijo izvedeno na Kliniki Golnik in na Finskem (35)

Zdravilna učinkovina	delež pozitivnih PT (%) - Klinika Golnik	delež pozitivnih PT (%) - študija s Finske
amoksicilin/amoksicilin s klavulansko kislino	4,3	4,0
fenoksimetilpenicilin	8,3	2,6
klindamicin	30,4	19

Za najpogosteje testirano ZU amoksicilin (v naši študiji amoksicilin s klavulansko kislino), so v raziskavi na Finskem pozitiven PT dobili pri 4,0% testiranih bolnikov, pri naši študiji pa pri 4,3% testiranih bolnikov. Za fenoksimetilpenicilin, ki je bil po pogostosti testiranja na Kliniki Golnik na tretjem mestu (12 izvedenih PT), je bil pozitiven PT pri enem bolniku (8,3%). Na Finskem so teste s to ZU izvedli 298 bolnikom in odstotek pozitivnega testa je bil prav tako nizek (2,6%).

Za izvedbo OPT so se odločili pri slabti tretjini bolnikov (29,8%). Pri bolnikih s pozitivnim PT je bilo 82,3% pozitivnih OPT in pri bolnikih z negativnim PT je bilo 90,4% OPT negativnih. Rezultati kažejo na zelo majhen delež lažno negativnih oz. lažno pozitivnih rezultatov PT in s tem na dobro občutljivost in specifičnost testa. Tudi na kliniki Golnik je bil odstotek nadaljnjih testov zelo podoben (30,7%). Pri bolnikih s pozitivnim PT sta bila oba izvedena OPT pozitivna, pri bolnikih z negativnim PT pa je bil OPT negativen v 86,8%. Rezultati lepo sovpadajo, s čimer lahko tudi našim rezultatom pripišemo nizek odstotek lažno negativnih in lažno pozitivnih testov.

Celokupen odstotek pozitivnih testov na Kliniki Golnik (7%) je sicer nižji kot v tej študiji (10,8%), vendar je bilo v tej študijo zajetih veliko več bolnikov. Znotraj posameznih terapevtskih skupin oz. posameznih ZU pa so rezultati primerljivi.

V kolikor povzamemo omenjene študije iz literature, lahko pri vseh vidimo, da so uporabljene koncentracije ZU v PT širšega območja, tudi pri uporabi podlag PT niso omejeni le na vazelin, čeprav je njegova uporaba še vedno največja. Dokumentiranje uporabljenih koncentracij in podlag v dokumentacijskem sistemu Klinike Golnik je zelo šibko in tako onemogoča primerjavo izvedbe PT z drugimi študijami. Po priporočilih smernic je potrebno testiranje za novo uporabljene ZU validirati z uporabo različnih koncentracij in podlag ter uporabo kontrolne skupine, ki je bila uporabljena le v študiji izvedeni v Italiji. Glede deleža pozitivnih PT se študije med seboj razlikujejo, saj populacija bolnikov za epikutano testiranje (torej verjetnost za preobčutljivostno reakcijo iz anamneze) ni točno definirana, delež je odvisen tudi od tipa preobčutljivostne reakcije.

5. SKLEP

V retrospektivni analizi izvedeni na Kliniki Golnik smo v izbranem obdobju prišli do naslednjih zaključkov:

- Pri 109 bolnikih je bilo izvedenih 296 epikutanih krpičnih testov s 109 različnimi zdravilnimi učinkovinami iz 13 skupin ATC klasifikacije zdravil. Najpogosteje so bile testirane učinkovine iz skupine J (klindamicin in amoksicilin s klavulansko kislino) ATC klasifikacije.
- Pozitivnih je bilo 21 epikutanih krpičnih testov, kar predstavlja 7% vseh izvedenih testov. Največ pozitivnih epikutanih testov je bilo z zdravilnimi učinkovinami iz skupine J ATC klasifikacije, in sicer je bil največji delež pozitivnih testov pri testiranju s klindamicinom. Na drugem mestu sta bila natrijev metamizolat in tramadolijev klorid z dvema pozitvnima testoma.
- Največje število pozitivnih epikutanih krpičnih testov je bilo v starostni skupini 20-40 let (7 testov) in 41-65 let (7 testov). V vseh starostnih skupinah je bilo testiranih več žensk kot moških, delež pozitivnih epikutanih testov pri ženskah glede na vse teste izvedene pri ženskah je bil 4,4%, pri moških pa 8,9%.
- Ugotovili smo, da so le v 29,73% vseh negativnih epikutanih krpičnih testov sledili nadaljnji diagnostični testi. Od tega je bil v 60,2% kot nadaljnji test izведен peroralni provokacijski test z isto učinkovino. 86,8% izvedenih peroralnih provokacijskih testov je bilo negativnih. Od nadaljnjih diagnostičnih testov sta bila izbrana še intradermalni test in kožno-vbodni test. V primeru pozitivnega epikutanega krpičnega testa v večini primerov (85,7%) ni sledil noben nadaljnji test. V kolikor je bil nadaljnji test načrtovan, je bil to največkrat peroralno provokacijski test.
- Za 107 zdravilnih učinkovin, uporabljenih v epikutanih testih na Kliniki Golnik, smo za 57 učinkovin (53,3%) v literaturi našli smernice oz. podatke glede koncentracije učinkovine in podlage pri epikutanem testiranju. Največ smernic smo našli za zdravilne učinkovine skupine J ATC klasifikacije zdravil. Najmanj podatkov smo v literaturi našli za zdravilne učinkovine iz skupine C. V primerjavi s Klinikom Golnik, kjer je bila večina testov pripravljenih v vazelinu, smo v literaturi našli podatke o izvedbi epikutanih testov z različnimi podlagami. Pri dobri tretjini

zdravilnih učinkovin (32,8%) je bila na Golniku uporabljena višja koncentracija v primerjavi s pridobljenimi literaturnimi podatki.

Z izvedeno analizo smo ugotovili, da glede na primerljive podatke iz literature na Kliniki Golnik izvedejo veliko število epikutanih krpičnih testov s pestrim naborom zdravilnih učinkovin, vendar za številne učinkovine v literaturi ni poenotenih podatkov o uporabljenih koncentracijah in podlagah, ki naj bi bile najbolj optimalne za epikutano testiranje, ali pa podatki sploh ne obstajajo. Ključnega pomena so zato nadaljnje usklajene in sistematicne raziskave v tej smeri.

Iz izvedene študije na Kliniki Golnik je razvidno majhno število nadaljevalnih diagnostičnih testov, ki so pomembni tako pri negativnem kot pozitivnem izidu epikutanega testa, saj lahko z njim potrdimo rezultat epikutanega testa in hkrati bolniku ponudimo konkreten nasvet glede nadaljnje izbire zdravil, ki jih bo morda v prihodnosti potreboval. Z nadaljnjo študijo je smotrno ugotoviti, ali je v dokumentacijskem sistemu zabeleženo, zakaj pri bolnikih nadaljnja diagnostika ni bila načrtovana in kakšen nasvet glede nadaljevanja s testirano zdravilno učinkovino so bolniki v tem primeru dobili.

6. LITERATURA

- 1) Liippo J, Pummi K, Hohenthal U, Lammintausta K: Patch testing and sensitization to multiple drugs. *Contact Derm* 2013; 69: 296-302
- 2) Riedl MA, Casillas AM: Adverse drug reactions: Types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003; 68(9): 1781-1790
- 3) Solensky R, Khan DA: Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 273e1-273e12
- 4) Pichler WJ: An approach to the patient with drug allergy. Up to date (online). 10.april 2015, (citirano 29.6.2015)
- 5) Schrijvers R, Gilissen L, Chiriac AM, Demoly P: Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. *Clin Transl Allergy* 2015; 5(31): 1-10
- 6) Friedmann PS, Ardern-Jones M: Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 291-296
- 7) Schnyder B, Pichler WJ: Mechanisms of Drug-Induced Allergy. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(3): 268-272
- 8) Saint-Mezard P, Rosieres A, Krasteva M, Berard F, Dubois B, Kaiserlian D, Nicolas JF: Allergic contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004; 14(5): 284-295
- 9) Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJF, Dugue P, Friedmann PS, English JS, Huber PAJ, Nasser SM: BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 43-61
- 10) Elektronski vir: <http://www.healthline.com/health/contact-dermatitis#Pictures2>
(dostop: 8.9.2016)
- 11) Elektronski vir: <http://www.dermnetnz.org/topics/fixed-drug-eruption/>
(dostop: 8.9.2016)
- 12) Riyaz N, Sarita S, Arunkumar G, Sabeena S, Manikoth N, Sivakumar CP: Drug-induced hypersensitivity syndrome with human herpesvirus-6 reactivation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 175-177

- 13) Elektronski vir: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/stevens-johnson-syndrome/multimedia/stevens-johnson-syndrome/img-20007284>
(dostop: 8.9.2016)
- 14) Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bicher A: Giudelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Contact Derm 2001; 45: 321-328
- 15) Gonçalo M, Bruynzeel DP: Contact Dermatitis: Patch testing in adverse drug reactions, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2010: 475-491
- 16) Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al: Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013; 68: 702-712
- 17) Solensky R, Khan DA: Evaluation of antibiotic allergy: the role of skin tests and drug challenges. Curr Allergy Asthma Rep 2014; 14(459): 1-9
- 18) Mahajan VK, Handa S: Patch testing in cutaneous adverse reactions: methodology, interpretations, and clinical relevance. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2013; 79: 836-841
- 19) Romano A, Viola M, Gaeta F, Rumi G, Maggioletti M: Patch testing in non-immediate drug eruptions. Allergy Asthma Clin Immunol 2008; 4(2): 66-74
- 20) Buyuktiryaki AB, Bezirganoglu H, Sahiner UM, Yavuz ST, Tuncer A, Kara A, Sackesen C: Patch testing is an effective method for the diagnosis of carbamazepine-induced drug reaction, eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in an 8-year-old girl. Aust J Dermatol 2012; 53: 274-277
- 21) 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
- 22) Spiewak R: Patch testing for contact allergy and allergic contact dermatitis. Open Allergy J 2008; 1: 42-51
- 23) Lazzarini R, Duarte I, Ferreira AL: Patch tests. An Bras Dermatol 2013; 88(6): 879-88

- 24) Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, Bend JR, Shear NH, Koren G: Patch testing fort he diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Drug safety 2009; 32(5): 391-408
- 25) Elektronski vir: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/patch+test>
(dostop: 15.8.2016)
- 26) Dickel H, Altmeyer P, Brasch J: "New" techniques for more sensitive patch testing? JDDG 2011; 9: 889-896
- 27) Elektronski vir: <https://ainotes.wikispaces.com/contact+dermatitis>
(dostop: 15.8.2016)
- 28) Andrade P, Brinca A, Gonçalo M: Patch testing in fixed drug eruptions- a 20-year review. Contact Derm 2011; 65: 195-201
- 29) Locatelli I., Odločitvena analiza, Fakulteta za farmacijo, študijsko gradivo, 2010
- 30) Ale IS, Maibach HA: Diagnostic approach in allergic and irritant contact dermatitis. Clin Immunol 2010; 6(2): 291-310
- 31) Fernandez MFM, De Mello JF, Pires MC, Vizeu MCM: Comparative study of patch test using traditional method vs. prior skin abrading. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21: 1351-1359
- 32) Dickel H, Kreft B, Kuss O et. al: Increased sensitivity of patch testing by standardized tape stripping beforehand: a multicentre diagnostic accuracy study. Contact Derm 2010; 62: 294-302
- 33) Ohtoshi S, Kitami Y, Sueki H, Nakada T: Utility of patch testing for patients with drug eruption. Clin Exp Dermatol 2014; 39: 279-283
- 34) Romano A, Bianca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, Pichler W, Demoly P: Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics. Allergy 2004; 59: 1153-1160
- 35) Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O: The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. Br J Dermatol 2005; 152: 968-974
- 36) Warrington R, Silviu-Dan F: Drug allergy. Allergy Asthma Clin Immunol 2011; 7(1) S10

- 37) Wahlberg JE, Lindberg M: Contact Dermatitis: Patch testing, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2006: 365-390
- 38) De Groot A: Patch testing: Test concentrations and vehicles for 2800 Allergens, Elsevier Science Ltd, New York, Amsterdam, 1986
- 39) Pereira N, Canelas MM, Santiago F, Brites MM, Gonçalo M: Value of patch tests in clindamycin-related drug eruptions. Contact Derm 2011; 65(4): 202-207

PRILOGA 1

V prilogi so zbrani rezultati naše retrospektivne študije, ki smo jo izvedli na Kliniki Golnik za obdobje od 1.1.2011 do 31.5.2015. Tabela se začne s številko bolnika, ki so mu bili izvedeni PT ter njegov spol in starost. Sledi zapis ZU, s katero mu je bil narejen PT, uvrstitev ZU v ATC klasifikacijo in testirana koncentracija ZU v %. Zatem je naveden rezultat PT po 48 in 72 urah (poz ali neg). V zadnjem delu tabele so predstavljena nadaljnja testiranja: oznaka KVT za kožno-vbodni test, IDT za intradermalni test, OPT za peroralni provokacijski test ali druga vrsta provokacije. Z oznako / je zaznamovan nadaljnji test, ki je bil le načrtovan, podatkov o dejanski izvedbi v dokumentaciji ni bilo. Oznaka KP pomeni kasna preobčutljivost. S praznim prostorom je označeno, če podatki o koncentraciji ZU ter podatki o rezultatu PT v dokumentaciji niso bili zabeleženi.

BOLNIKI			PATCH TEST					NADALJNJA TESTIRANJA	
št.	spol	starost	vrsta ZU	ATC	konz. (%)	rezultat 48 ur	rezultat 72 ur	vrsta testa	rezultat
1	Ž	51	itrakonazol	J02AC02	30	neg	neg		
2	Ž	43	doksiciklin	J01AA02		neg	neg	OPT	/
			levofloksacin	J01MA12		neg	neg	OPT	/
3	M	74	meloksikam	M01AC06	30	poz			
4	M	77	atorvastatin	C10AA05		neg			
			ciprofloksacin	J01MA02		neg			
			fentoin	N03AB02		neg			
			finasterid	G04CB01		neg			
			gabapentin	N03AX12		neg			
			indapamid	C03BA11		neg			
			moksifloksacin	J01MA14		neg			
			paracetamol	N02BE01		neg			
			perindopril	C09AA04		neg			

BOLNIKI			PATCH TEST					NADALJNJA TESTIRANJA	
št.	spol	starost	vrsta ZU	ATC	konz. (%)	rezultat 48 ur	rezultat 72 ur	vrsta testa	rezultat
5	Ž	73	kloksacilin	J01CF02		neg	neg		
6	Ž	59	amlodipin	C08CA01		neg	neg		
			doksazosin	C02CA04		neg	neg		
			indapamid	C03BA11		neg	neg		
			irbesartan	C09CA04		neg	neg		
			lacidipin	C08CA09		neg	neg		
			losartan	C09CA01		neg	neg		
			losartan	C09CA01		neg	neg		
			telmisartan	C09CA07		neg	neg		
			valsartan	C09CA03		neg	neg		
7	Ž	47	amoksicilin	J01CA04		neg	neg	testiranje z betalaktami	/
			azitromicin	J01FA10		neg	neg	OPT	poz
8	Ž	45	amoksic.+klav.ksl.	J01CR02		neg	neg		
			amoksic.+klav.ksl.	J01CR02		neg	neg	IDT Amoksiklav	neg
								OPT	/
			klindamicin	J01FF01		neg	neg	IDT	neg
								OPT	neg
			metronidazol	P01AB01		neg	neg	IDT	neg
								OPT	neg
			aripiprazol	N05AX12	30	neg	neg		
			kvetiapin	N05AH04	30	neg	neg		
			olanzapin	N05AH03	30	neg	neg		
			amoksic.+klav.ksl.	J01CR02		neg	neg	OPT	neg
			klindamicin	J01FF01		neg	neg		
			sulfamet.+trimetop.	J01EE01		neg	neg		
12	Ž	45	fenoksimetilpenicilin	J01CE02		neg	neg		

BOLNIKI			PATCH TEST					NADALJNJA TESTIRANJA	
št.	spol	starost	vrsta ZU	ATC	konec. (%)	rezultat 48 ur	rezultat 72 ur	vrsta testa	rezultat
13	Ž	55	etorikoksib	M01AH05	30	neg	neg		
			oksikodon, nalokson	N02AA55	30	neg	neg		
14	Ž	75	azitromicin	J01FA10		neg	neg	OPT	neg
			paracetamol	N02BE01		neg	neg	OPT	neg
15	M	69	natrijev metamizolat	N02BB02		neg	neg	OPT	neg
16	Ž	28	ibuprofen	M01AE01	30	neg	neg		
			klindamicin	J01FF01	30	poz	poz		
			paracetamol	N02BE01	30	neg	neg	OPT Zaldiar	neg
								OPT paracetamol	neg
17	Ž	32	cefiksim	J01DD08		neg	neg		
			cefuroksim	J01DC02		neg	neg		
			ciprofloksacin	J01MA02		neg	neg		
			sulfamet.+trimetop.	J01EE01		neg	neg		
18	Ž	48	escitalopram	N06AB10	30	neg	neg		
			metformin	A10BA02	30	neg	neg		
			ramipril	C09AA055	30	neg	neg		
19	Ž	64	fenoksimetilpenicilin	J01CE02		neg	neg	OPT	/
20	M	53	cefiksim	J01DD08		neg	neg		
			cefuroksim	J01DC02		neg	neg	OPT	neg
			fenoksimetilpenicilin	J01CE02		neg	neg	OPT	/
			klindamicin	J01FF01		neg	neg	Provokacija Klimicin	poz
21	Ž	34	amoksic.+klav.ksl.	J01CR02	30	neg	neg		
			ceftriakson	J01DD04	30	neg	neg		
			klindamicin	J01FF01	30	neg	neg		
22	Ž	45	cefaklor	J01DC04	30	neg	neg		
			fenoksimetilpenicilin	J01CE02	30	neg	neg	OPT	neg

BOLNIKI			PATCH TEST					NADALJNJA TESTIRANJA	
št.	spol	starost	vrsta ZU	ATC	konec. (%)	rezultat 48 ur	rezultat 72 ur	vrsta testa	rezultat
			penicilin G	J01CE01	30	neg	neg		
23	Ž	75	lamotrigin	N03AX09		neg	neg		
24	Ž	37	acetilsalicilna kislina	N02BA01		neg	neg	OPT	/
			ketoprofen	M01AE03		neg	neg		
			klopodogrel	B01AC04		neg	neg	OPT	poz (KP)
			tiklopidin	B01AC05		neg	neg	OPT	/
25	Ž	28	klindamicin	J01FF01		neg	neg		
			midekamicin	J01FA03		neg	neg	OPT	neg
26	Ž	51	amoksic.+klav.ksl.	J01CR02		neg	neg	OPT Hiconcil	neg
			klaritromicin	J01FA09		neg	neg	OPT	neg
27	Ž	66	brinzolamid	S01EC04		neg			
28	M	82	holekalciferol	A11CC05		neg	neg		
			železov hidroksid	B03AB05		neg	neg		
29	Ž	34	amoksic.+klav.ksl.	J01CR02	30	neg	neg	OPT	/
			fenoksimetilpenicilin	J01CE02	30	neg	neg	OPT	/
30	M	44	acetilsalicilna kislina	N02BA01	30	neg	neg	OPT	neg
31	M	41	amoksic.+klav.ksl.	J01CR02		neg	neg		
			ceftriakson	J01DD04		neg	neg	OPT Cefiksim	neg
			cefuroksim	J01DC02		neg	neg	OPT	neg
			klindamicin	J01FF01		poz	poz		
			fenoksimetilpenicilin	J01CE02		neg	poz	KVT	neg
								IDT	neg
								OPT	poz
32	M	54	ceftaksim	J01DD01	10	neg	neg		
			ciprofloksacin	J01MA02	30	neg	neg	OPT	neg
			metronidazol	P01AB01	30	neg	neg		
33	M	35	amoksic.+klav.ksl.	J01CR02		neg	neg		

BOLNIKI			PATCH TEST					NADALJNJA TESTIRANJA	
št.	spol	starost	vrsta ZU	ATC	konz. (%)	rezultat 48 ur	rezultat 72 ur	vrsta testa	rezultat
			ciprofloksacin	J01MA02		neg	neg		
			flukloksacilin	J01CF05		neg	neg		
			moksifloksacin	J01MA14		neg	neg		
34	Ž	78	hipromeloza	S01XA20		neg	neg		
			olopatadin	S01GX09		neg	neg		
35	Ž	59	amoksicilin	J01CA04		neg	neg		
			penicilin G	J01CE01		neg	neg	OPT Amoksiklav	neg
			sulfamet.+trimetop.	J01EE01		neg	neg		
36	M	76	lacidipin	C08CA09	30	neg	neg		
37	M	65	acitretin	D05BB02	30	neg	neg		
			betametazon	D07XC01	10	neg	neg		
38	Ž	56	klindamicin	J01FF01		poz	poz		
39	M	52	allopurinol	M04AA01	30	neg	neg		
40	Ž	47	amoksicilin	J01CA04	30	neg	neg	OPT Amoksiklav	neg
			kloksacilin	J01CF02	30	neg	neg	OPT	/
			penicilin	J01	30	neg	neg		
41	Ž	61	amitriptilin	N06AA09		neg	neg		
			celekoksib	M01AH01		neg	neg		
			gabapentin	N03AX12		neg	neg	OPT placebo	
42	Ž	40	hipromeloza	S01XA20		neg	neg		
			timolol, brimonidin	S01ED51		neg	neg		
43	M	39	gentamicin	D06AX07	20	neg	neg	intravenska provokacija	neg
			klindamicin	J01FF01	30	neg	poz		
44	Ž	66	amoksic.+klav.ksl.	J01CR02	30	neg	neg	OPT	/
			fenoksimetilpenicilin	J01CE02	30	neg	neg		
45	M	60	klindamicin	J01FF01		neg		OPT	neg

BOLNIKI			PATCH TEST					NADALJNJA TESTIRANJA	
št.	spol	starost	vrsta ZU	ATC	konec. (%)	rezultat 48 ur	rezultat 72 ur	vrsta testa	rezultat
46	M	62	klindamicin	J01FF01		poz	poz		
			tramadolijev klorid	N02AX02		poz	poz		
47	Ž	17	amoksic.+klav.ksl.	J01CR02	30	neg	neg		
			ibuprofen	M01AE01	30	neg	neg	OPT	/
48	Ž	39	ciprofloksacin	J01MA02		neg	neg	OPT	/
			klindamicin	J01FF01		neg	neg		
			trospium	G04BD09		neg	neg		
49	M	63	amoksic.+klav.ksl.	J01CR02		neg	neg		
			dalteparin	B01AB04		neg	neg		
			diklofenak	M01AB05		neg	neg		
			metronidazol	P01AB01		neg	neg		
			naproksen	M01AE02		neg	neg		
			natrijev metamizolat	N02BB02		neg	?		
			tazobaktam, piperacilin	J01CR05		neg	neg		
50	Ž	76	amoksic.+klav.ksl.	J01CR02		neg	neg	OPT	poz (KP)
			cefuroksim	J01DC02		neg	neg	OPT	/
			penicilin	J01		neg	neg		
51	Ž	75	neomicin, bacitracin	D06AX		neg	neg		
			tobramicin	S01AA12		neg	poz		
52	Ž	73	alopurinol	M04AA01	30	neg	neg	OPT	neg
			indometacin	M01AB01	30	neg	neg		
53	Ž	30	amoksic.+klav.ksl.	J01CR02		neg	neg	OPT	neg
			azitromicin	J01FA10		neg	neg		
54	Ž	48	amoksic.+klav.ksl.	J01CR02	30	neg	neg	OPT	neg
								KVT	neg
			mikonazol	D01AC02		neg	neg	OPT (oralni gel)	neg
55	Ž	62	ketotifen	S01GX08		neg	poz		

BOLNIKI			PATCH TEST					NADALJNJA TESTIRANJA	
št.	spol	starost	vrsta ZU	ATC	konz. (%)	rezultat 48 ur	rezultat 72 ur	vrsta testa	rezultat
56	M	70	rosuvastatin	C10AA07		neg	neg		
57	Ž	40	amoksicilin	J01CA04		neg	neg	OPT Amoksiklav	neg
			penicilin G	J01CE01		neg	neg		
58	Ž	68	fenoksimetilpenicilin	J01CE02		neg	neg	OPT	neg
59	Ž	41	amoksic.+klav.ksl.	J01CR02		neg	neg		
60	Ž	37	karbamazepin	N03AF01		neg	neg	OPT	neg
61	Ž	65	ciprofloksacin	J01MA02	30	neg	neg	OPT	neg
62	Ž	40	klindamicin	J01FF01		neg	neg	OPT	/
63	Ž	33	amoksic.+klav.ksl.	J01CR02	30	neg	neg	OPT	neg
			penicilin	J01	10	neg	neg		
64	Ž	57	indapamid	C03BA11	30	neg			
			risperidon	N05AX08		neg	neg		
			venlafaksin	N06AX16	30	neg	neg		
65	M	38	amoksic.+klav.ksl.	J01CR02		neg	neg		
66	Ž	90	ceftazidim	J01DD02	30	neg			
			ceftriakson	J01DD04	30	neg			
			cefuroksim	J01DC02	30	neg		OPT	neg
			klindamicin	J01FF01	30	neg			
67	Ž	20	betametazon	D07AC01		neg	neg		
			gentamicin	J01GB03		neg	neg		
68	M	57	levetiracetam	N03AX14	30	neg	neg		
			naproksen	M01AE02		neg	neg		
			paracetamol	N02BE01		neg	neg	OPT	poz
			valprokska kislina	N03AG01	30	poz	poz		
			venlafaksin	N06AX16		neg	neg		
69	Ž	52	acetilsalicilna kislina	N02BA01		neg	neg		
			ibuprofen	M01AE01		neg	neg		

BOLNIKI			PATCH TEST					NADALJNJA TESTIRANJA	
št.	spol	starost	vrsta ZU	ATC	konec. (%)	rezultat 48 ur	rezultat 72 ur	vrsta testa	rezultat
			klindamicin	J01FF01		poz			
70	Ž	69	amoksicilin	J01CA04		neg	neg		
			sulfamet.+trimetop.	J01EE01		neg	neg		
71	Ž	65	sulfasalazin	A07EC01		neg	neg	OPT	poz (KP)
72	Ž	36	azitromicin	J01FA10		neg	neg	OPT	/
			fenoksimetilpenicilin	J01CE02		neg	neg	OPT	/
			klindamicin	J01FF01		neg	neg		
73	M	65	azitromicin	J01FA10	30	neg	neg		
			klaritromicin	J01FA09	30	neg	neg	OPT	/
74	Ž	67	amlodipin	C08CA01	30	neg	neg		
			bisoprolol	C07AB07	30	neg	neg		
			natrijev levotiroksinat	H03AA01	30	neg	neg		
			perindopril	C09AA04	30	neg	neg		
			varfarin	B01AA03	30	neg	neg		
			ciprofloksacin	J01MA02			neg		
75	M	51	gentamicin	J01GB03			neg		
			klindamicin	J01FF01			neg		
			kloksacilin	J01CF02			neg		
			acetilsalicilna kislina	N02BA01	40	neg	neg		
76	M	65	atorvastatin	C10AA05		neg	neg		
			bisoprolol	C07AB07		neg	neg		
			glibenklamid	A10BB01		neg	neg		
			levetiracetam	N03AX14		neg	neg		
			metformin	A10BA02		neg	dvomljivo poz		
			nifedipin	C08CA05		neg	neg		
			okskarbazepin	N03AF02		neg	neg		
			pantoprazol	A02BC02		neg	neg		

BOLNIKI			PATCH TEST					NADALJNJA TESTIRANJA	
št.	spol	starost	vrsta ZU	ATC	konec. (%)	rezultat 48 ur	rezultat 72 ur	vrsta testa	rezultat
77	Ž	70	perindopril	C09AA04		neg	neg		
			acetilsalicilna kislina	N02BA01	30	neg	neg	OPT	neg
			diklofenak	M01AB05	30	neg	neg		
			etorikoksib	M01AH05	30	neg	neg		
			meloksikam	M01AC06	30	neg	neg		
			naproksen	M01AE02	30	neg	neg		
			natrijev metamizolat	N02BB02		poz			
			paracetamol	N02BE01		neg		provokacija Lekadol	neg
			tramadolijev klorid	N02AX02		poz			
			tramadol.kl.+paracet.	N02AX52		poz		OPT	poz
78	Ž	24	amoksic.+klav.ksl.	J01CR02		neg	neg	IDT amoksicilin	neg
								KVT amoksicilin	neg
			naproksen	M01AE02		neg	neg		
			naproksen	M01AE02		neg	neg		
			penicilin G	J01CE01		neg	neg	IDT	neg
								KVT	neg
79	Ž	30	diklofenak	M01AB05		neg			
			esomeprazol	A02BC05		neg			
			gentamicin	J01GB03	20		neg		
			ibuprofen	M01AE01		neg			
			lansoprazol	A02BC03		neg			
			metronidazol	P01AB01	30		neg		
			omeprazol	A02BC01		neg			
			omeprazol	A02BC01		neg			
			pantoprazol	A02BC02	30	poz	poz		
			pantoprazol	A02BC02		neg			
			pantoprazol	A02BC02		neg			

BOLNIKI			PATCH TEST					NADALJNJA TESTIRANJA	
št.	spol	starost	vrsta ZU	ATC	konec. (%)	rezultat 48 ur	rezultat 72 ur	vrsta testa	rezultat
80	Ž	53	paracetamol	N02BE01		neg			
			bimatoprost	S01EE03		neg	neg		
			timolol, travoprost	S01ED51		neg	neg		
			amoksic.+klav.ksl.	J01CR02		neg	neg	OPT Hiconcil	poz (KP)
81	M	34						OPT Ospen	neg
			azitromicin	J01FA10		neg	neg	OPT	/
			klindamicin	J01FF01		neg	neg	OPT	/
			midekamicin	J01FA03		neg	neg	OPT	/
82	Ž	74	atorvastatin	C10AA05		neg	neg		
			etorikoksib	M01AH05		neg	neg		
83	Ž	31	didrogesteron	G03DB01		neg	neg		
84	Ž	68	tamoksifen	L02BA01		neg	neg		
85	Ž	57	amoksic.+klav. ksl.	J01CR02	30	neg	neg	IDT amoksic.+klav. ksl.	neg
								KVT amoksic.+klav. ksl.	neg
								IDT penicilin G	neg
								KVT penicilin G	neg
86	Ž	29	amoksicilin	J01CA04			neg		
			klindamicin	J01FF01			neg		
			kloksacilin	J01CF02			poz		
87	M	25	amoksic.+klav. ksl.	J01CR02		poz	poz	OPT	pacient odkloni
			cefuroksim	J01DC02		neg	neg		
88	M	40	amoksicilin	J01CA04		neg	neg	OPT	/
			amoksic.+klav. ksl.	J01CR02		neg	neg	OPT	/
			fenoksimetilpenicilin	J01CE02		neg	neg	OPT	/
89	Ž	47	klindamicin	J01FF01		neg	neg	OPT	/
90	Ž	30	klindamicin	J01FF01	30	poz	poz		

BOLNIKI			PATCH TEST					NADALJNJA TESTIRANJA	
št.	spol	starost	vrsta ZU	ATC	konz. (%)	rezultat 48 ur	rezultat 72 ur	vrsta testa	rezultat
			mikonazol	D01AC02		neg	neg		
			nitrofurantoin	J01XE01		neg	neg	OPT	neg
91	Ž	38	ciprofloksacin	J01MA02		neg	neg	OPT	neg
			kloksacilin	J01CF02		neg	neg	OPT	poz (KP)
92	Ž	32	amoksicilin	J01CA04		neg	neg	OPT Amoksiklav	neg
			klaritromicin	J01FA09		neg	neg	OPT	neg
			pantoprazol	A02BC02		neg	neg	OPT	neg
93	Ž	65	karbamazepin	N03AF01	30	neg		OPT	preklican
			natrijev metamizolat	N02BB02	30	neg			
94	M	68	acetilsalicilna kislina	N02BA01	30	neg	neg	OPT	neg
			ketoprofen	M01AE03	30	neg	neg		
			paracetamol	N02BE01	30	neg	neg		
95	Ž	20	amoksicilin	J01CA04		neg	neg	OPT amoksicilin	neg
								OPT Ospen	neg
			esomeprazol	A02BC05		neg	neg		
			klaritromicin	J01FA09		neg	neg	OPT	neg
			sulfamet.+trimetop.	J01EE01		neg	neg		
96	Ž	45	ibuprofen	M01AE01		neg	neg	OPT	odpovedan
97	M	27	klindamicin	J01FF01	30		neg		
			natrijev metamizolat	N02BB02	30	poz	poz		
98	M	65	deksametazon	H02AB02		neg	neg		
			ibuprofen	M01AE01		neg	neg		
			metilprednizolon	H02AB04		neg	neg	OPT	neg
99	Ž	79	deksametazon	S01BA01		neg			
			deksametazon, neomicin	S01CA01		neg			
			hidrokortizon 1%	H02AB09		neg			

BOLNIKI			PATCH TEST					NADALJNJA TESTIRANJA	
št.	spol	starost	vrsta ZU	ATC	konz. (%)	rezultat 48 ur	rezultat 72 ur	vrsta testa	rezultat
100	Ž	29	mesalazin	A07EC02		neg	neg	OPT	neg
			sulfasalazin	A07EC01		neg	neg		
101	Ž	46	escitalopram	N06AB10	30	neg	neg	OPT	/
			risperidon	N05AX08	30	neg	neg	OPT	/
102	Ž	66	gentamicin	J01GB03		neg	neg		
			klindamicin	J01FF01		neg	neg		
103	Ž	24	fenoksimetilpenicilin	J01CE02	10				
104	Ž	43	amoksic.+klav. ksl.	J01CR02	30	neg	neg		
			ciprofloksacin	J01MA02	30	neg	neg	OPT	neg
			fenoksimetilpenicilin	J01CE02	30	neg	neg	OPT	/
105	Ž	60	glatiramer acetat	L03AX13		neg	neg	OPT	/
			montelukast	R03DC03	30	neg	neg		
106	Ž	68	adrenalin, mepivak. kl.	N01BB53		neg	neg		
			artikainijev kl., adrenalin	N01BB58		neg	neg		
			bupivakain	N01BB01		neg	neg		
			esomeprazol	A02BC05		neg	neg		
			lansoprazol	A02BC03		neg	neg		
			lidokain	D04AB01		neg	neg		
			omeprazol	A02BC01		neg	neg		
			omeprazol	A02BC01		neg	neg		
			pantoprazol	A02BC02		neg	neg		
			pantoprazol	A02BC02		neg	neg		
			pantoprazol	A02BC02		neg	neg		
107	Ž	69	acetilsalicilna kislina	N02BA01		neg		OPT	neg
			diklofenak	M01AB05		neg			
			karbamazepin	N03AF01		neg			

Nadaljevanje Priloge 1

BOLNIKI			PATCH TEST					NADALJNA TESTIRANJA	
št.	spol	starost	vrsta ZU	ATC	konc. (%)	rezultat 48 ur	rezultat 72 ur	vrsta testa	rezultat
			paracetamol	N02BE01		neg			
108	Ž	30	estradiol, norgestrel	G03FB01		neg	neg		
109	M	31	esomeprazol	A02BC05		neg	neg		
			klopidogrel	B01AC04		neg	neg		
			lansoprazol	A02BC03		neg	neg		
			pantoprazol	A02BC02		neg	neg		