

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TANJA PRODANOVIĆ

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TANJA PRODANOVIĆ

**OVREDNOTENJE SKLADNOSTI MED PREDTESTNO OCENO
VRSTE PREOBČUTLJIVOSTI NA ZDRAVILA IN UPORABO
EPIKUTANIH TESTOV NA UNIVERZITETNI KLINIKI ZA
PLJUČNE BOLEZNI IN ALERGIJO GOLNIK**

**EVALUATION OF THE ACCORDANCE BETWEEN THE PRE-TEST
ASSESSMENT OF DRUG HYPERSENSITIVITY REACTION AND
THE USE OF PATCH TESTS AT UNIVERSITY CLINIC GOLNIK**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljala na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik pod mentorstvom izr. prof. dr. Mojce Kerec Kos, mag. farm. in somentorstvom doc. dr. Mihaele Zidarn, dr. med.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorici izr. prof. dr. Mojci Kerec Kos, mag. farm. in somentorici doc. dr. Mihaeli Zidarn, dr. med. za nasvete, strokovno pomoč in vodenje pri pisanju magistrske naloge. Zahvala gre tudi Maji Jošt, mag. farm., spec. za vodenje in strokovne nasvete med raziskovalnim delom.

Hvala tudi vsem zaposlenim na Kliniki Golnik, ki so pripomogli k nastanku magistrske naloge.

Največja zahvala gre mojim staršem, bratu in prijateljem, ki so mi tekom študija stali ob strani, verjeli vame in me podpirali.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Mojce Kerec Kos, mag. farm. in somentorstvom doc. dr. Mihaele Zidarn, dr. med..

Tanja Prodanović

VSEBINA

POVZETEK	VIII
ABSTRACT	IX
1. UVOD.....	1
1.1. PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE.....	1
1.2. DIAGNOSTIČNI POSTOPEK PRI DOLOČANJU PREOBČUTLJIVOSTI NA ZDRAVILA	3
1.3. METODA OCENJEVANJA VERJETNOSTI TIPA PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE.....	4
1.4. PREOBČUTLJIVOSTNA REAKCIJA TIPA IV.....	6
1.4.1. MEHANIZEM PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV	6
1.4.2. ALGORITEM TESTIRANJA PRI SUMU PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV	8
1.5. EPIKUTANI TESTI	10
1.5.1. IZBIRA PODLAGE IN KONCENTRACIJE ZU.....	10
1.5.2. NAMESTITEV EPIKUTANIH TESTOV NA KOŽO	11
1.5.3. ODČITAVANJE REZULTATOV EPIKUTANIH TESTOV	11
1.5.4. INTERPRETACIJA REZULTATOV EPIKUTANEGA TESTIRANJA.....	12
1.5.5. VPLIV POSAMEZNIH DEJAVNIKOV NA IZVEDBO EPIKUTANIH TESTOV.....	12
1.5.6. UPORABNOST EPIKUTANIH TESTOV PRI TEŽJIH OBLIKAH PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV.....	13

1.6. NAVZKRIŽNA REAKTIVNOST MED ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI PRI SUMU PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV	14
1.6.1. NAVZKRIŽNE REAKCIJE MED PENICILINI IN CEFALOSPORINI.....	15
1.6.2. NAVZKRIŽNE REAKCIJE MED PROTIEPILEPTIČNIMI UČINKOVINAMI	15
1.6.3. NAVZKRIŽNE REAKCIJE Z ACETILSALICILNO KISLINO, METAMIZOLOM IN NSAID	15
2. NAMEN DELA	16
3. METODE	17
3.1. PRIDOBIVANJE PODATKOV	17
3.2. OCENA TIPA IN VERJETNOSTI TIPA PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE..	18
3.3. ANALIZA PODATKOV	20
4. REZULTATI IN RAZPRAVA	21
4.1. OCENA TIPA IN VERJETNOSTI TIPA PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE..	21
4.2. REZULTATI EPIKUTANIH TESTOV PRI BOLNIKIHZ OCENO VERJETNOSTI PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV	27
4.2.1. POZITIVNI EPIKUTANI TESTI PRI BOLNIKIHZ OCENO PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV	29
4.2.1.1. NADALJNJA TESTIRANJA PO POZITIVNEM EPIKUTANEM TESTU	30
4.2.2. NEGATIVNI EPIKUTANI TESTI PRI BOLNIKIHZ OCENO PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV	35

4.2.2.1. NADALJNJA TESTIRANJA PO NEGATIVNEM EPIKUTANEM TESTU	36
4.2.3. BOLNIKI Z OCENO PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV, PRI KATERIH EPIKUTANEMU TESTU NISO SLEDILA NADALJNJA TESTIRANJA	43
5. SKLEP	48
6. LITERATURA	50
7. PRILOGE	53

KAZALO SLIK

Slika 1: Primer makulopapuloznega izpuščaja (levo) in fiksnega medikamentoznega eksantema (desno)	6
Slika 2: Mehanizem senzibilizacije po konceptu haptent/prohaptent. APC = antigen predstavitevna celica; MHC = poglobitni histokompatibilnostni kompleks; TCR = T celični receptor	7
Slika 3: Koncept p-i interakcije. APC = antigen predstavitevna celica; TCR = T celični receptor	8
Slika 4: Algoritem izvedbe testiranja pri sumu preobčutljivostne reakcije tipa IV.....	10
Slika 5: Ocenjevalni list za posameznega bolnika. IP = ime in priimek; MI = matični indeks; OPT = peroralni provokacijski test	19
Slika 6: Delež opravljenih epikutanih testov glede na predtestne ocene alergologov o tipu preobčutljivostne reakcije.....	22
Slika 7: Delež epikutanih testov glede na rezultate epikutanega testiranja pri bolnikih, kjer je oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV podal vsaj 1 alergolog.....	27
Slika 8: Delež opravljenih OPT po pozitivnem epikutanem testu pri bolnikih, kjer je oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV podal vsaj 1 alergolog, glede na testirano ZU (ista ZU ali alternativna ZU).....	31
Slika 9: Delež lažno negativnih epikutanih testov pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV	38
Slika 10: Delež epikutanih testov glede na nadaljnja testiranja pri bolnikih z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV.....	43

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Gell-Coombs klasifikacija alergijskih reakcij po zdravilih.....	2
Preglednica II: Kriterij verjetnosti povzročitve preobčutljivostne reakcije z ZU (<i>semeiological imputation</i>).....	4
Preglednica III: Kronološki kriterij (<i>chronological imputation</i>).....	5
Preglednica IV: Končna ocena verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije (<i>intrinsic imputability</i>)	5
Preglednica V: Število in delež opravljenih epikutanih testov glede na skupine primerov z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV	23
Preglednica VI: Število epikutanih testov pri preobčutljivostnih reakcijah tipa IV glede na verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije	25
Preglednica VII: Kronološki kriterij (<i>chronological imputation</i>) po Waton in sodelavcih.	27
Preglednica VIII: Rezultati epikutanih testov glede na skupini primerov z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV.....	28
Preglednica IX: Število in delež pozitivnih epikutanih testov glede na verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije.....	29
Preglednica X: Število in delež nadaljnjih OPT po pozitivnem epikutanem testu, glede na skupini bolnikov z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV	31
Preglednica XI: Primeri z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV in pozitivnimi epikutanimi testi glede na verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije in nadaljnja pozitivna OPT testiranja z isto učinkovino	32
Preglednica XII: OPT alternativnih učinkovin po pozitivnem epikutanem testu.....	34

Preglednica XIII: Število in delež negativnih epikutanih testov glede na verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije.....	35
Preglednica XIV: Število in delež nadaljnjih OPT po negativnem epikutanem testu, glede na skupini bolnikov z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV	36
Preglednica XV: Primeri z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV in negativnimi epikutanimi testi glede na verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije in nadaljnja pozitivna OPT testiranja z isto učinkovino	37
Preglednica XVI: OPT alternativnih učinkovin po negativnem epikutanem testu.	41
Preglednica XVII: Število in delež epikutanih testov brez nadaljnjih testiranj, glede na skupini bolnikov z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV	43
Preglednica XVIII: Primeri z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV brez nadaljnjih testiranj	44
Preglednica XIX: Primeri brez nadaljnjih testiranj pri bolnikih, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV	45
Preglednica XX: Najpogostejši skupini učinkovin brez nadaljnjih testiranj.....	47

POVZETEK

O preobčutljivostni reakciji govorimo, ko se organizem nenormalno odzove na snov, ki je sama po sebi neškodljiva. Zaradi vedno večjega števila zdravil, ki jih bolniki prejemajo v terapiji, je včasih težko določiti, katera učinkovina je povzročila preobčutljivostno reakcijo. Zato je zelo pomembna temeljita anamneza za izbiro nadaljnjih diagnostičnih testov.

Namen magistrske naloge je bil ovrednotiti povezavo med zdravnikovo predtestno oceno tipa preobčutljivostne reakcije ter verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije na zdravilo in uporabo epikutanih testov izvedenih na Kliniki Golnik v obdobju med 1. 1. 2011 in 31. 5. 2015. Predvsem so nas zanimali primeri z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV, saj so epikutani testi uporabni le pri dokazovanju preobčutljivostne reakcije tipa IV. Želeli smo ugotoviti, ali je bila izvedba testiranj skladna s priporočili strokovne literature, ali so epikutanim testom sledili provokacijski testi zaradi potrditve suma preobčutljivostne reakcije oziroma izbire ustrezne alternative.

S pomočjo medicinskega dokumentacijskega sistema Birpis smo pridobili podatke o izvedbi alergoloških testiranj posameznega bolnika. Na osnovi zbranih podatkov sta dva alergologa podala neodvisno predtestno oceno tipa preobčutljivostne reakcije in verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije.

Od začetno vključenih 109 bolnikov s celokupno opravljenimi 299 epikutanimi testi, je bila ocena preobčutljivostne reakcije tipa IV podana s strani vsaj 1 alergologa 96 bolnikom (88,1%), pri katerih je bilo celokupno opravljeno 191 epikutanih testov (63,9%). Pozitivne epikutane teste smo zabeležili v 8,6%. Med predtestno oceno alergologov o verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije in pozitivnimi epikutanimi testi nismo ugotovili povezave, saj je bil delež pozitivnih epikutanih testov enak v 4 od 5 skupin verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije (nizka, nizka – srednja, srednja in visoka). Na Kliniki Golnik so od 146 negativnih epikutanih testov nadaljnji provokacijski test z isto ZU opravili v 33 primerih (22,6%), po 14 pozitivnih epikutanih testih pa so nadaljnji provokacijski test z vsaj 1 alternativno učinkovino opravili v 5 primerih (35,7%).

Ključne besede: epikutani testi, preobčutljivostna reakcija tipa IV, verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije, provokacijski test

ABSTRACT

The hypersensitivity reaction occurs when organism reacts abnormally to a substance that is itself harmless. Due to the increasing number of medications that patients use in therapy, it is sometimes difficult to determine which substance has caused the hypersensitivity reaction. It is therefore very important to have a thorough medical history to decide on further diagnostic tests.

The purpose of the master's thesis was to evaluate the correlation between the doctor's pre-test assessment of the type of hypersensitivity reactions and the probability of a type of hypersensitivity reactions to the drug and the use of patch tests carried out at the Clinic Golnik in the period between 1.1.2011 and 31.5.2015. In particular, we were interested in cases with type IV hypersensitivity reaction, since the patch tests are only useful in proving type IV hypersensitivity reaction. We wanted to find out whether the diagnostic procedure with patch tests was done in accordance with the recommendations of the expert literature, whether the patch tests were followed by provocation tests to confirm the hypersensitivity reaction or to provide advice on alternative drugs.

With the help of the medical documentation system Birpis, we obtained data on the implementation of allergy tests of individual patients. On the basis of the collected data, two allergists gave an independent pre-test assessment of the type of hypersensitivity reaction and the probability of a type of hypersensitivity reaction.

Of initially involved 109 patients with performed 299 patch tests, the assessment of type IV hypersensitivity was reported by at least one allergist in 96 patients (88.1%), with performed 191 patch tests (63.9%). Positive patch tests were recorded in 8.6%. A pre-test assessment of allergists on the probability of a type of hypersensitivity reaction and positive patch tests showed no correlation, as the proportion of positive patch tests was the same in 4 out of 5 groups of probability of a type hypersensitivity reactions (low, low-medium, medium and high). In Clinic Golnik, out of 146 negative patch tests, a further provocation test with the same drug was performed in 33 cases (22,6%) and after 14 positive patch tests a further provocation test with at least 1 alternative drug was performed in 5 cases (35,7%).

Key words: patch tests, type IV hypersensitivity reaction, probability of a type of hypersensitivity reaction, provocation test

SEZNAM OKRAJŠAV

AGEP	akutna generalizirana eksantemska pustuloza
APC	antigen predstavitvena celica
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
FDE	fiksni medikamentozni eksantem
MHC	poglavitni histokompatibilnostni kompleks
MPE	makulopapulozni izpuščaj
NSAID	nesteroidne protivnetne in protirevmatične učinkovine
OPT	peroralni provokacijski test
SJS	Stevens-Johnsonov sindrom
TCR	T celični receptor
TEN	toksična epidermalna nekroliza
ZU	zdravilna učinkovina

1. UVOD

1.1. PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE

Preobčutljivostne reakcije sodijo med nepredvidljive neželene učinke zdravil, saj jih ni mogoče predvideti na podlagi farmakoloških lastnosti zdravila. Predstavljajo približno 15% vseh neželenih učinkov in prizadenejo več kot 7% splošne populacije. Pri večjem številu zdravil, ki jih pogosto prejemajo bolniki, se pojavi vprašanje, ali je klinična slika resnično odraz preobčutljivostne reakcije ter kako določiti, katero zdravilo je vzrok tega neželenega učinka (1,2).

Preobčutljivostne reakcije so lahko posredovane z imunskimi in neimunskimi mehanizmi. Kadar so vpleteni specifični imunski procesi, govorimo o alergiji na zdravila. Ta je lahko posledica aktivacije specifičnih protiteles in/ali specifičnih T celic. Značilnost imunske reakcije je tvorba spominskih celic imunskega sistema, ki lahko ob ponovni izpostavljenosti alergenu poskrbijo za hitrejšo in bolj burno alergijsko reakcijo. Zaradi tega je diagnoza alergije na zdravila klinično pomembna. Pri postavitvi diagnoze je pomembna anamneza, natančen pregled kožnih sprememb ter izbira ustreznega načina testiranja. Izbira testa je odvisna od klinične slike, mehanizma in časovnega poteka posameznih preobčutljivostnih reakcij (2,3).

Najbolj znana klasifikacija alergijskih reakcij je shema po Gellu in Coombsu. Ta predstavlja 4 različne tipe imunskih reakcij, opisane z mehanizmom nastanka, kliničnimi simptomi/znaki in časovnim potekom posamezne reakcije (Preglednica I) (4).

Preglednica I: Gell-Coombs klasifikacija alergijskih reakcij po zdravilih. Povzeto po (4)

TIP	IMUNSKA REAKCIJA	MEHANIZEM	ČASOVNI POTEK	KLINIČNA SLIKA
Tip I	IgE	Vezava antigena na IgE povzroči aktivacijo mastocitov in bazofilcev, kar se kaže s sproščanjem vazoaktivnih snovi kot so histamin, prostaglandini in levkotrieni.	Takojšnja reakcija, ki se razvije nekaj sekund do 1 ure po zadnjem odmerku.	anafilaksija, angioedem, bronhospazem, urtikarija, hipotenzija
Tip II	IgG, IgM	Na površini celice se nahaja antigen ali haptin, ki se poveže s protitelesom, kar privede do poškodbe celice ali tkiva.	Zakasnjena reakcija, ki se razvije po nekaj dneh do tednih od začetka zdravljenja.	hemolitična anemija, trombocitopenija, nevtropenija
Tip III	imunski kompleks	Kompleks antigen-protitelo interagira z IgG ter s tem povzroči aktivacijo komplementa in/ali nabiranje nevtrofilcev.	Zakasnjena reakcija, ki se pojavi od nekaj tednov do mesecev po začetku zdravljenja.	serumska bolezen, Arthusova reakcija
Tip IV	T limfociti	Izpostavitvev antigena aktivira T celice, ki posredujejo pri poškodbi tkiva.	Zakasnjena reakcija, ki se pojavi vsaj 24-48 ur po začetku zdravljenja, lahko tudi tedne do mesece po začetku zdravljenja.	kontaktni dermatitis, MPE, hujše oblike dermatoze (SJS, TEN), AGEP, DRESS/DiHS, intersticijski nefritis

AGEP = akutna generalizirana eksantemska pustuloza; DRESS/DiHS = kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom/z zdravili povzročen sindrom preobčutljivosti; MPE = makulopapulozni izpuščaj; SJS = Stevens-Johnsonov sindrom; TEN = toksična epidermalna nekroliza

1.2. DIAGNOSTIČNI POSTOPEK PRI DOLOČANJU PREOBČUTLJIVOSTI NA ZDRAVILA

Za klinično oceno in diagnozo preobčutljivosti na ZU so pomembne anamneza, zdravniški pregled in klinični ter laboratorijski testi (npr. za izključitev sočasnih okužb) (5). Anamneza mora vsebovati podatke o simptomih in poteku preobčutljivostne reakcije ter zdravilih, ki jih je bolnik prejemal pred in med preobčutljivostno reakcijo. Temeljita anamneza je še posebej pomembna pri bolnikih, ki prejemajo več zdravil hkrati (6).

Ključni podatki pri sumu preobčutljivosti na ZU so:

- podroben opis reakcije (kdaj se je reakcija zgodila, zaporedje znakov ter simptomov in njihovo trajanje, ali je bilo potrebno zdravljenje zaradi preobčutljivostne reakcije)
- fotografije kožnih sprememb
- seznam vseh zdravil, ki jih je bolnik prejemal v času preobčutljivostne reakcije
- podatki o terapiji z ZU, za katero sumijo, da je povzročila preobčutljivostno reakcijo:
 - indikacija za uporabo ZU (včasih je za simptome odgovorna bolezen in ne preobčutljivost na ZU)
 - časovni interval med zaužitjem ZU in pojavom simptomov
 - koliko dolgo je bolnik prejemal ZU pred pojavom preobčutljivostne reakcije, kdaj je bila terapija prekinjena in kako je to vplivalo na potek reakcije
 - ponovna izpostavljenost ZU oz. sorodni ZU in ali so se simptomi ponovili
- druge reakcije povzročene z ZU, ostale bolezni in alergije (4, 6).

Poleg anamneze se opravi zdravniški pregled. Pri sumu preobčutljivostne reakcije na ZU je potreben natančen pregled kožnih sprememb. Različne kožne spremembe lahko skupaj z anamnezo nakažejo mehanizem preobčutljivosti na ZU (5, 6, 7). Na mehanizem preobčutljivostne reakcije tipa I lahko sklepamo, če se reakcija izrazi kot anafilaksija, urtikarija ali angioedem in se razvije v nekaj sekundah do 1 ure po zaužitju zdravila. V primeru, da se reakcija razvije po nekaj urah, dneh, tednih ali celo mesecih po zaužitju zdravila in se izrazi kot makulopapulozni izpuščaj, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) ali Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), lahko sklepamo na

preobčutljivostno reakcijo tipa IV (4). Sum preobčutljivostne reakcije določenega tipa je nato mogoče podpreti z laboratorijskimi (npr. določitev specifičnih protiteles, triptaze) in kliničnimi testi, za katere se odločimo glede na mehanizem reakcije (5, 6, 7).

1.3. METODA OCENJEVANJA VERJETNOSTI TIPRA PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE

Včasih alergologi iz anamneze in klinične slike zelo težko podajo oceno tipa in verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije, predvsem zaradi pomanjkljivega dokumentiranja poteka preobčutljivostne reakcije. Ocene tipa in verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije se posledično lahko med dvema alergologoma razlikujejo. Zaradi želje po bolj enotni oceni verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije (ne glede na tip preobčutljivostne reakcije) je bilo razvitih več metod za oceno vzročne povezave med jemanjem učinkovine in pojavom neželenih učinkov, med njimi tudi morebitne preobčutljivostne reakcije (npr. Naranjo algoritem). Moore N. in sodelavci (8) so za bolj usmerjeno določitev preobčutljivostne reakcije po zdravljenju predlagali metodo, kjer vsako ZU najprej ocenijo po kriteriju verjetnosti povzročitve preobčutljivostne reakcije z ZU (*semeiological imputation*) (Preglednica II) in kronološkem kriteriju (*chronological imputation*) (Preglednica III). Obe oceni kriterijev nato združijo (Preglednica IV) in podajo končno oceno verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije (*intrinsic imputability*) kot dvomljiva, možna, verjetna in zelo verjetna (8).

Preglednica II: Kriterij verjetnosti povzročitve preobčutljivostne reakcije z ZU (*semeiological imputation*). Povzeto po (8)

Preobčutljivostna reakcija ni posledica jemanja ZU	Preobčutljivostna reakcija nakazuje na posledico jemanja ZU			Drugi vzroki		
	L+	L0	L-	L+	L0	L-
ni možno (v primeru ko so opravljeni ustrezni testi npr. za prisotnost virusnih okužb)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
je možno	S3	S2	S1	S3	S1	S1

L = zanesljivi in specifični laboratorijski testi; L+ = pozitiven test; L0 = test ni bil izveden ali ni ustreznega testa; L- = negativen test; S1 = dvomljiva povezava; S2 = možna verjetnost; S3 = visoka verjetnost

Preglednica III: Kronološki kriterij (*chronological imputation*). Povzeto po (8)

Časovni umik kožnih sprememb (<i>dechallenge</i>)	Provokacijsko testiranje						
	Zelo primerno			Primerno			Neprimerno
	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Kožne spremembe so izginile po prenehanju jemanja ZU	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Kožne spremembe so izginile čeprav je bolnik ZU še prejemal	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Kožne spremembe niso izginile kljub prenehanju jemanja ZU	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

C0 = nezdržljivo; C1 = nizka verjetnost; C2 = srednja verjetnost; C3 = visoka verjetnost; R+ = pozitiven rezultat provokacijskega testa; R0 = provokacijski test ni bil izveden; R- = negativen rezultat provokacijskega testa

Preglednica IV: Končna ocena verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije (*intrinsic imputability*). Povzeto po (8)

Časovni umik kožnih sprememb in ustreznost provokacijskega testiranja	Verjetnost povzročitve preobčutljivostne reakcije z ZU		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

I0 = zelo majhna verjetnost preobčutljivostne reakcije (oz. izključitev preobčutljivostne reakcije); I1 = dvomljiva preobčutljivostna reakcija; I2 = možna preobčutljivostna reakcija; I3 = verjetna preobčutljivostna reakcija; I4 = zelo verjetna preobčutljivostna reakcija

Z uporabo zgoraj navedenih kriterijev bi zdravniki lahko podali bolj sistematično oceno verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije, vendar bi bilo potrebno kriterije validirati na populaciji za katero bi se uporabili.

1.4. PREOBČUTLJIVOSTNA REAKCIJA TIPA IV

Preobčutljivostna reakcija tipa IV je zakasnjena reakcija posredovana z limfociti T. Klinični znaki in simptomi nastopijo več ur, tednov ali mesecev po začetku zdravljenja. T celice lahko sprožijo imunski odgovor z vstopom v tkivo in poškodbo organov ali pa s sproščanjem specifičnih citokinov (1, 2, 9).

Preobčutljivostna reakcija tipa IV obsega zelo širok spekter kliničnih vzorcev. Najpogostejša oblika je alergijski kontaktni dermatitis, ki se razvije po uporabi dermalnih farmacevtskih oblik. Alergijska reakcija tipa IV se lahko kaže tudi kot makulopapulozni izpuščaj (MPE), fiksni medikamentozni eksantem (FDE) (Slika 1), urtikariji podoben izpuščaj ter hujše oblike dermatoz (kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS), AGEP, SJS, toksična epidermalna nekroliza (TEN)). V primeru DRESS, SJS, TEN je poleg kožnih sprememb prisotna tudi sistemska prizadetost, ki lahko obsega nefritis, hepatitis, pljučnico ter citopenijo. Pri predpostavki nastanka preobčutljivostne reakcije tipa IV, sta za postavitev diagnoze najbolj primerna epikutani in intradermalni test z odčitavanjem rezultatov po 48 urah (1, 2, 5).



Slika 1: Primer makulopapuloznega izpuščaja (levo) in fiksnega medikamentoznega eksantema (desno) (10,11)

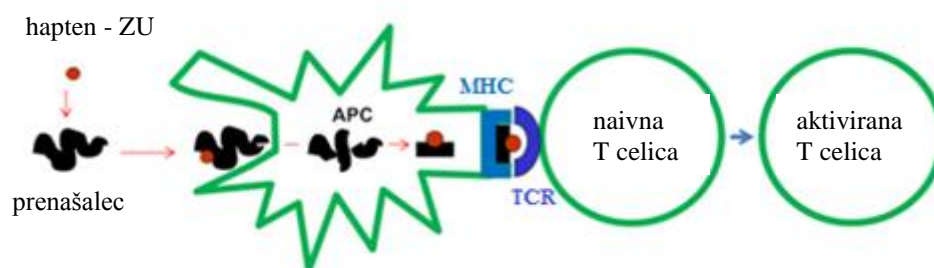
1.4.1. MEHANIZEM PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV

Preobčutljivostno reakcijo posredovano z limfociti T razlagata dva koncepta in sicer, hapten/prohapten in p-i koncept oz. koncept farmakološke interakcije.

❖ koncept haptent/prohaptent

Večina ZU ima majhno molekularno maso in je premajhnih, da bi same izzvale imunski odziv. Te majhne molekule, ki jih imenujemo haptenti, se lahko kovalentno vežejo na prenašalec z večjo molekularno maso, kot sta protein ali polipeptid. S tem pridobijo lastnost alergena, ki je zmožen izzvati imunski odziv. Prohaptent je kemično neaktivna molekula, ki se z metabolično reakcijo pretvori v reaktiven haptent, ki se nato lahko kovalentno veže na prenašalec z večjo molekularno maso (12).

Ob prvem stiku osebe z ZU nastopi senzibilizacija. Kompleks haptent-protein z endocitozo vstopi v antigen predstavitevno celico (APC) npr. makrofag, dendritično celico ali Langerhansovo celico v koži. Znotraj APC se haptent-protein pretvori v ustrezno obliko in prenese na njeno površino, kjer se veže na poglobitni histokompatibilnostni kompleks (MHC). T celica tako prepozna haptent-protein. V primeru ustrezne vezave T celičnega receptorja (TCR) na MHC, se T celica aktivira in diferencira (Slika 2). Z diferenciacijo T celic nastanejo kratkoživeče efektorske celice (Th in Tc) in dolgoživeče spominske T celice. Ob ponovni izpostavitvi ZU nastopi faza izvabljanja, kjer spominske T celice prepoznajo haptent-protein in tako izzovejo imunski odgovor (3).



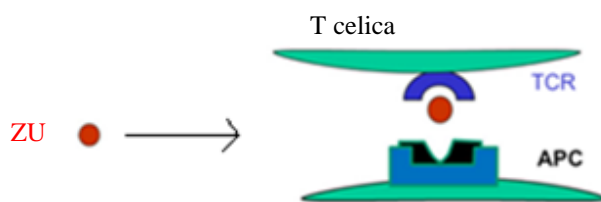
Slika 2: Mehanizem senzibilizacije po konceptu haptent/prohaptent. APC = antigen predstavitevna celica; MHC = poglobitni histokompatibilnostni kompleks; TCR = T celični receptor; Prirejeno po (3)

❖ p-i koncept oz. koncept farmakološke interakcije

P-i koncept predvideva neposredno reverzibilno vezavo ZU na TCR (Slika 3). Da bi se T celica lahko aktivirala, mora posedovati 3 lastnosti:

- TCR, ki lahko veže ZU in sproži stimulacijski signal
- nizek prag aktivacije, ki omogoča odgovor že na manjši signal, kot je npr. vezava ZU na TCR
- dodatna interakcija TCR z MHC, ki poveča odziv na ZU (12).

S tem konceptom bi lahko razložili pogosto prizadetost kože pri preobčutljivostni reakciji tipa IV. Koža vsebuje veliko spominskih T celic, ki imajo nizek prag aktivacije in se nahajajo v bližini dendritičnih celic, ki imajo na svoji površini izražen MHC (3, 12).



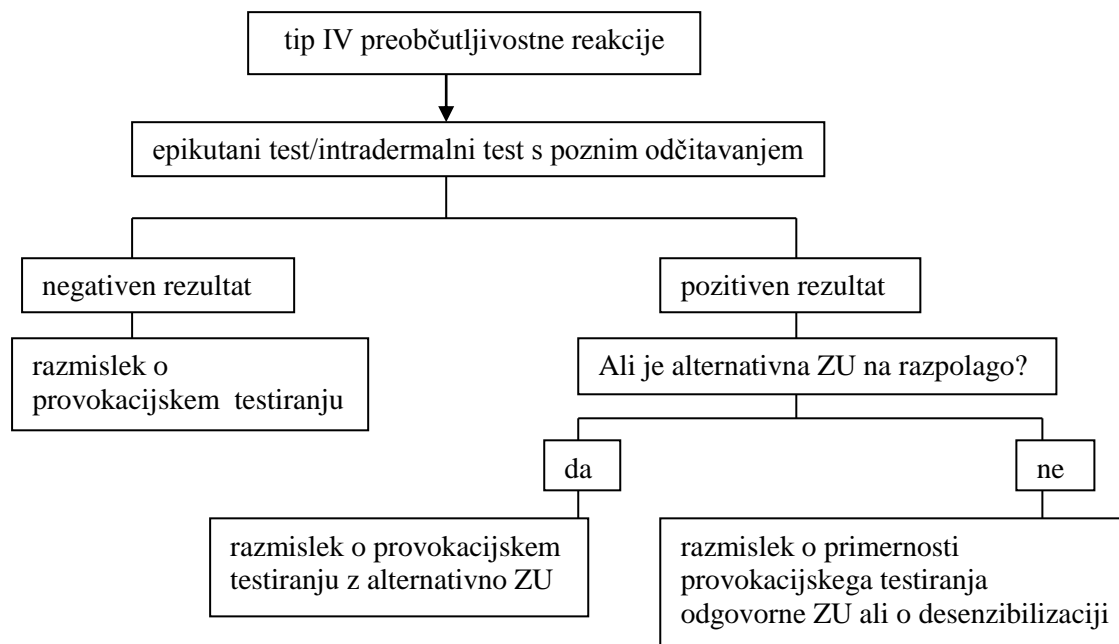
Slika 3: Koncept p-i interakcije. APC = antigen predstavitevna celica; TCR = T celični receptor; Prirejeno po (3)

1.4.2. ALGORITEM TESTIRANJA PRI SUMU PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV

Za dokončno diagnozo ob sumu preobčutljivostne reakcije tipa IV je poleg anamneze in fizičnega pregleda, potrebno opraviti določene teste (Slika 4). Po strokovnih priporočilih se najprej izvede epikutano testiranje ali intradermalno testiranje s poznim odčitkom. Obe metodi sta predvsem bolj varni od provokacijskega testiranja, vendar z relativno nizko negativno napovedno vrednostjo, zato provokacijsko testiranje še vedno velja za zlati standard v diagnostiki preobčutljivostnih reakcij. Za kateri test se bomo odločili je odvisno od dostopnosti literaturnih podatkov o standardizaciji postopka priprave posameznih ZU in dostopnosti ZU. Tako je izvedba intradermalnih testov mogoča le, če ZU lahko pripravimo v injektabilni obliki. Izvedba epikutanega testa je opisana v nadaljevanju. Pri intradermalnem testu sterilno raztopino ZU injiciramo intradermalno v podlaket in po 24 ter 72 urah pregledamo rezultate. Priporočljivo je spremljanje mesta aplikacije tudi po 7 dneh, ker se pri določenih ZU kožne spremembe pojavijo tudi kasneje (4, 13).

V primeru negativnega rezultata epikutanega oz. intradermalnega testa običajno sledi provokacijsko testiranje (peroralno (OPT) ali parenteralno) z isto ZU. Pri vsakem bolniku je potrebno razmisliti o tveganju in koristi izvedbe provokacijskega testa, saj je osnovni namen provokacijskega testa izključitev suma preobčutljivosti na zdravilo. Uporaba provokacijskega testiranja je najprimernejša pri osebah z nizko verjetnostjo preobčutljivosti na testirano ZU. Testiranje ni primerno za bolnike s pozitivno reakcijo predhodno izvedenih kožnih alergijskih testov. Izvedba je kontraindicirana pri SJS, TEN, DiHS/DRESS in bolnikih s hudo sočasno boleznijo, saj je tveganje za življenje ogrožajočo reakcijo večje. Provokacijski test se izvede v kliničnem okolju pod nadzorom izkušenega osebja. Pri provokacijskem testiranju bolnik s postopnim vnašanjem prejme vedno večje količine zdravila. V primeru negativnega rezultata po izvedbi v kliničnem okolju, lahko bolnik izvede podaljšan OPT doma, če se glede na potek predhodne reakcije ne pričakuje razvoja življenje ogrožajoče reakcije. Pozitiven rezultat provokacijskega testa potrdi preobčutljivost na ZU, negativen rezultat pa pove, da oseba v času testiranja ni občutljiva na preiskovano ZU (4, 6).

V primeru pozitivnega rezultata epikutanega/intradermalnega testa je treba poiskati ustrezno alternativo ZU. Pri ZU s podobno zgradbo obstaja tveganje navzkrižne reakcije. V teh primerih je potrebno razmisliti o provokacijskem testiranju, s katerim bi opredelili prenašanje alternativne ZU (14). Če alternativne ZU ni in je zdravljenje nujno potrebno, se glede na posameznega bolnika opravi provokacijski test ali pa desenzibilizacija z odgovorno ZU. Provokacijski test se opravi, če glede na anamnezo in predhodna testiranja obstaja nizka verjetnost preobčutljivosti. Pri bolnikih z visoko verjetnostjo preobčutljivosti je ob odsotnosti alternativnih učinkovin potrebna desenzibilizacija, ki omogoča začasno toleranco na ZU. Ob koncu testiranja mora bolnik prejeti natančne pisne informacije, katerim ZU se mora izogibati, katere sorodne ZU lahko povzročijo navzkrižno reaktivnost in katere alternativne učinkovine lahko uporabi. Informacije morajo biti zapisane tudi v zdravniški dokumentaciji. S tem omogočimo varno uporabo zdravil pri osebah, nagnjenih k preobčutljivostnim reakcijam (5, 6, 15).



Slika 4: Algoritem izvedbe testiranja pri sumu preobčutljivostne reakcije tipa IV. Prirejeno po (6)

1.5. EPIKUTANI TESTI

Epikutani testi se uporabljajo pri sumu preobčutljivostne reakcije tipa IV. Temeljijo na sproženju vnetja kože (dermatitis) na omejenem predelu kože (manj kot 1 cm²) pod nadzorovanimi pogoji (16). Epikutani test je specifična in varna metoda, ki omogoča tudi sočasno testiranje več ZU. Tveganje senzibilizacije osebe z epikutanim testom z ZU, ki ji še ni bila izpostavljena, je zelo nizko. Reaktivnost epikutanih testov je odvisna od kliničnega vzorca izpuščaja na koži, koncentracije ter lastnosti ZU in vehikla (17, 18, 19).

1.5.1. IZBIRA PODLAGE IN KONCENTRACIJE ZU

Z epikutanim testom apliciramo ZU na površino kože v obliki, ki ji omogoča prehod skozi poroženo plast kože v zadostni količini, da lahko interagira s celicami imunskega sistema. Pri tem je potrebno upoštevati roženo plast, ki tvori zelo učinkovito bariero, kar otežuje prehod vodotopnih molekul in ZU z molekulsko maso večjo od 500 Da. Transport ZU skozi kožo poteka s pasivno difuzijo, zato je potrebna podlaga oz. vehikel, v kateri se bo ZU raztopila do želene koncentracije in ji bo omogočala ustrezno porazdelitev med podlago in povrhnjico (2). S študijami so ugotovili, da je za večino ZU najprimernejša

podlaga vazelin, ki omogoča stabilnost ZU. Kot podlago lahko uporabimo tudi vodo, etanol, aceton, fiziološko raztopino ali dimetilsulfoksid (17, 18, 20, 21). Pri pripravi testa je najbolje uporabiti čisto ZU v koncentraciji 1% do 10%. Študije priporočajo uporabo nizke koncentracije z aciklovirjem, karbamazepinom in psevdofedrinom. Kadar čiste ZU niso na voljo, uporabimo homogeno zdrobljeno tableto, vsebino kapsule ali raztopino za peroralno, intramuskularno ali intravensko uporabo. V tem primeru pripravimo do 30% koncentracijo ZU v ustrezni podlagi (2, 13, 18, 19). Če v literaturi ne najdemo podatkov o ustrezni koncentraciji ZU za izvedbo epikutanih testov, je potrebno poiskati podatek sorodne učinkovine ter s pomočjo kontrolne skupine (osebe, ki še nikoli niso bile izpostavljene ZU in osebe izpostavljene ZU brez razvoja alergijske reakcije) testirati naraščajoče koncentracije testnih raztopin in določiti najvišjo koncentracijo, ki še ne povzroča iritacije kože (20).

1.5.2. NAMESTITEV EPIKUTANIH TESTOV NA KOŽO

Testne raztopine naneseemo na zgornji, nepoškodovan predel hrbta za 48 ur. Pred namestitvijo, kože ne čistimo in razkužujemo. Na koži je potrebno označiti položaj posameznih testiranih ZU. V primeru, da testiranja iz določenih razlogov (npr. brazgotine, akne ali tetovaže) ne moremo opraviti na hrbtu, se testiranje lahko izvede na zgornjem delu roke ali stegnih. Bolnike je potrebno opozoriti, da se predel testiranja ne sme zmočiti. V času testiranja je prepovedano tuširanje, potrebno se je izogibati tudi UV sevanju in pretirani telovadbi oz. potenju. S tem zagotovimo, da obliž s testnimi raztopinami ostane prilepljen na koži (7, 13, 17, 20). V primeru FDE je testne raztopine potrebno namestiti na dva predela: na neaktivno rezidualno lezijo in nepoškodovani del hrbta, ki služi kot negativna kontrola (18, 19).

1.5.3. ODČITAVANJE REZULTATOV EPIKUTANIH TESTOV

Odčitavanje rezultatov epikutanega testa se prvič opravi po 48 urah testiranja. Obliž je treba odstraniti in počakati 15-60 min za prvo oceno rezultatov. Ta čas je potreben zaradi možnih sprememb na koži (npr. rdečica), povzročenih zaradi pritiska obliža (17). V primeru negativnega rezultata je potrebno nadaljnje opazovanje mesta aplikacije. Priporočila o času izvedbe naslednjega pregleda se razlikujejo. Evropsko združenje za kontaktni dermatitis (*European Society of Contact Dermatitis*, ESCD) priporoča odčitavanje po 96 urah in 7. dan od začetka testiranja, Evropska mreža za alergije za

zdravila (*European Network for Drug Allergy, ENDA*) pa po 72 urah od začetka testiranja. Določene ZU (npr. glukokortikoidi, β -laktamski in aminoglikozidni antibiotiki) lahko razvijejo pozitiven odgovor šele po 6. ali 7. dnevu od začetka testiranja. Bolnike je zato potrebno opozoriti, da morebitne kožne spremembe na mestu aplikacije sporočijo zdravniku (13, 17, 20).

1.5.4. INTERPRETACIJA REZULTATOV EPIKUTANEGA TESTIRANJA

Interpretacija rezultatov zahteva zelo dobro poznavanje in izkušnje na področju alergij. Potrebno je razumevanje patofiziologije kože ter znanje o farmakoloških, kinetičnih in toksičnih lastnosti preiskovane ZU. Ključnega pomena je zdravnikova usposobljenost razlikovanja alergijske reakcije od draženja kože, kar je včasih zelo težko. O pozitivni reakciji govorimo, ko se na mestu aplicirane ZU razvije kožno vnetje (16). Z negativnim rezultatom ne moremo zanesljivo izključiti suma preobčutljivostne reakcije, saj je negativna napovedna vrednost testa nizka (20). Vzroki lažno negativnega rezultata so lahko:

- premajhna koncentracija ZU
- neprimerna podlaga, kar privede do slabšega prehoda ZU do povrhnjice
- za reakcijo je odgovoren metabolit ZU, ki se med testiranjem ne tvori
- preobčutljivostna reakcija je posledica neimunskega mehanizma
- odsotnost spremljajočih dejavnikov npr. virusnih infekcij (13, 17, 19).

1.5.5. VPLIV POSAMEZNIH DEJAVNIKOV NA IZVEDBO EPIKUTANIH TESTOV

Pred izvedbo epikutanih testov je potrebno upoštevati dejavnike, ki bi lahko vplivali na rezultate testiranja. Dejavniki lahko prispevajo k lažno negativnemu ali lažno pozitivnemu rezultatu.

- Zdravila

V literaturi je malo podatkov o vplivu imunosupresivnih zdravil (npr. kortikosteroidov) na rezultate epikutanih testov. Pred izvedbo testa mora bolnik prenehati s terapijo glede na razpolovni čas zdravila, in sicer vsaj 5 razpolovnih časov zdravila. Za sistemske glukokortikoide in imunosupresivno terapijo to pomeni prekinitev terapije vsaj 1 mesec

pred testiranjem. V primeru, da bolnik ne more prenehati z jemanjem imunosupresivnih zdravil, obstaja verjetnost lažno negativnega rezultata. Dermalni kortikosteroidi vplivajo na rezultate testiranja samo v primeru uporabe na mestu aplikacije epikutanega testa, kar lahko privede do lažno pozitivnega ali lažno negativnega rezultata. Zato je potrebno njegovo uporabo prekiniti vsaj 2 tedna pred testiranjem. Terapija z antihistaminiki in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili nima vpliva na testiranje (13, 17).

- Prisotnost bolezni

Nekateri bolniki z vnetnimi reakcijami, vročino, infekcijskimi in določenimi rakavimi obolenji imajo lahko oslABLJENO sposobnost kontaktne preobčutljivosti. V takih primerih testiranja ne opravimo.

- UV-svetloba/izpostavljenost soncu

V poletnem času se epikutano testiranje ne izvaja, saj je koža po izpostavljenosti UVB žarkom manj nagnjena alergijskim reakcijam, kar se lahko kaže kot lažno negativen rezultat. Določene učinkovine (npr. sulfametoksazol) bi zaradi izpostavljenosti soncu lahko povzročile fotosenzitivno reakcijo (17, 20).

- Časovni interval med preobčutljivostno reakcijo in izvedbo epikutanega testiranja

Priporočila o najprimernejšem času testiranja se v literaturi razlikujejo. ESCD priporoča epikutano testiranje v času 6 tednov do 6 mesecev po odpravi znakov in simptomov alergijske reakcije, ENDA pa svetuje izvedbo testa v času 3 tednov do 3 mesecev po regresiji alergijske reakcije (13).

- Nosečnost

V času nosečnosti ni priporočljiva izvedba epikutanega testa (19, 20). Če bi bilo testiranje nujno potrebno, se epikutani test lahko izvede, vendar samo z nujnimi ZU (22).

1.5.6. UPORABNOST EPIKUTANIH TESTOV PRI TEŽJIH OBLIKAH PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV

Med težje oblike preobčutljivostnih reakcij tipa IV sodijo AGEP, DRESS, SJS in TEN. Poleg prizadetosti kože so v primeru DRESS, SJS in TEN lahko prizadeti tudi notranji

organi ali pride do pojava nefritisa, hepatitisa, pljučnice ali citopenije. Klinična slika se izrazi v nekaj dneh do več tednov od začetka jemanja zdravila in tudi čas okrevanja obsega nekaj dni do več tednov. (1, 15) Zabeleženi so bili tudi smrtni primeri. Ocenjena stopnja smrtnosti pri DRESS je 10%, AGEP 5%, SJS 1-5% in TEN 20-30% (1). ZU, ki večinoma povzročajo AGEP, so protimikrobne ZU in zaviralci kalcijevih kanalčkov, DRESS povzročajo večinoma protiepileptične učinkovine, sulfametoksazol in trimetoprim, alopurinol, sulfasalazin, abakavir in nevirapin, SJS/TEN pa sulfonamidi, cefalosporini in derivati imidazola ter oksikama (5).

Pri težjih oblikah preobčutljivostne reakcije je izvedba kožnega testiranja z ZU, ki je povzročila preobčutljivostno reakcijo lahko nevarna, kljub daljšemu časovnemu intervalu med preobčutljivostno reakcijo in izvedbo testiranja. O izvedbi testiranja se alergolog odloči po premisleku o tveganju in koristi za bolnika glede na klinično reakcijo, možnosti zdravljenja v primeru neželene reakcije in pomembnosti zdravila za nadaljnjo terapijo (20). S študijami so ugotovili, da je izvedba epikutanih testov pri težjih oblikah preobčutljivostnih reakcij večinoma uporabna in varna metoda, saj predstavlja majhno tveganje za bolnika pri ponovni izpostavitvi ZU. V primeru SJS/TEN je sicer zaradi manjše občutljivosti epikutanega testa metoda manj primerna (23, 24, 25). Intradermalno testiranje z najvišjo koncentracijo je priporočeno izvesti šele po epikutanem testiranju (20). OPT je pri težjih oblikah preobčutljivostne reakcije kontraindiciran (6).

1.6. NAVZKRIŽNA REAKTIVNOST MED ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI PRI SUMU PREOČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV

O navzkrižni reaktivnosti govorimo, ko ZU hitro izzove preobčutljivostno reakcijo zaradi že obstoječe senzibilizacije s strukturno sorodno ZU, ali zaradi sorodnih farmakoloških lastnosti med ZU. *In vitro* podatki kažejo, da T celice v večji meri prepoznajo osnovno strukturo ZU in v manjšem obsegu njene stranske verige (14, 26). Preobčutljivostna reakcija se izrazi, ko dovolj veliko število spominskih T celic navzkrižno reagira s sorodno ZU. Pojav preobčutljivostne reakcije je odvisen od začetnega števila spominskih T celic in hitrosti njihovega razmnoževanja. Manjši delež spominskih T celic, ki reagira s sorodno ZU, pomeni kasnejši razvoj preobčutljivostne reakcije. Če pri bolniku z manjšim deležem spominskih celic prekinejo terapijo s sorodno ZU, preden se celice razmnožijo v dovolj

velikem številu, se simptomi in znaki preobčutljivostne reakcije ne izrazijo (27). Zaradi možnih navzkrižnih reakcij se pri posameznem bolniku predpisovanje zdravil lahko zelo omeji, zato je potrebno dobro razumevanje navzkrižnih reakcij, saj je le tako mogoče optimalno svetovanje o alternativnih ZU (26).

1.6.1. NAVZKRIŽNE REAKCIJE MED PENICILINI IN CEFALOSPORINI

Penicilini in cefalosporini so β -laktamski antibiotiki. Obema skupinama ZU je skupen β -laktamski obroč. Strukture, ki so lahko odgovorne za navzkrižne reakcije, so β -laktamski obroč, tiazolidni obroč (prisoten pri penicilinih), dihidrotiazidni obroč (prisoten pri cefalosporinih) in stranske verige. S študijami so ugotovili, da so navzkrižne reakcije med aminopenicilini in cefalosporini večinoma posledica strukturne podobnosti stranske verige (28, 29). Pri bolnikih z znano preobčutljivostno reakcijo na aminopenicilin (ampicilin), so zabeležili 31,25% navzkrižno reakcijo s cefalosporinom (cefaleksin), ki ima prav tako v stranski verigi α -amino skupino (28). Manjša verjetnost navzkrižne reaktivnosti (2,8%) je zabeležena z ostalimi cefalosporini 2. in 3. generacije (npr. cefiksime) (30). V dveh študijah so pri bolnikih z znano alergijo na aminopeniciline s provokacijskim testiranjem opredelili prenašanje fenoksimetilpenicilina in ugotovljena je bila majhna verjetnost navzkrižne reakcije (30, 31).

1.6.2. NAVZKRIŽNE REAKCIJE MED PROTIEPILEPTIČNIMI UČINKOVINAMI

Pri jemanju protiepileptičnih zdravil je bila preobčutljivostna reakcija največkrat zabeležena med karbamazepinom, fenitoinom in fenobarbitalom. Navzkrižna reakcija med omenjenimi ZU je ocenjena med 40-80%. Alternativne ZU, ki so varne za te bolnike, so levetiracetam, valprojska kislina, gabapentin, benzodiazepini in topiramet (32, 33, 34).

1.6.3. NAVZKRIŽNE REAKCIJE Z ACETILSALICILNO KISLINO, METAMIZOLOM IN NSAID

V bazi podatkov PubMed smo iskali članke o navzkrižnih reakcijah med acetilsalicilno kislino, metamizolom in nesteroidnimi protivnetnimi in protirevmatičnimi učinkovinami (NSAID), ki so povzročile preobčutljivostne reakcije tipa IV, a smo našli le članke, ki so opisovali navzkrižne reakcije ZU, ki so povzročile preobčutljivostne reakcije tipa I, neimunološke ali druge imunološkereakcije.

2. NAMEN DELA

Zaradi vedno večjega števila zdravil v terapiji bolnikov, je včasih težko določiti, katera ZU je povzročila preobčutljivostno reakcijo. Anamneza in natančen zdravniški pregled lahko nakažeta mehanizem preobčutljivosti na ZU, na podlagi katerega se alergolog nato odloči o vrsti alergološkega testiranja.

Uporaba epikutanega testa je primerna le pri sumu preobčutljivostne reakcije tipa IV, zato v magistrski nalogi želimo ovrednotiti povezavo med zdravnikovo predtestno oceno tipa preobčutljivostne reakcije na zdravilo in uporabo epikutanih krpičnih testov. V raziskavo bodo vključeni bolniki, ki so jim na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik v obdobju med 1. 1. 2011 in 31. 5. 2015 zaradi suma preobčutljivosti na zdravila izvedli epikutane krpične teste.

Pogledali bomo tudi, ali so bila nadaljnja provokacijska testiranja izvedena z isto ali alternativno ZU, skladnost izvedbe nadaljnjih testiranj s priporočili iz mednarodne strokovne literature ter delež epikutanih testov brez nadaljnjih testiranj.

3. METODE

Retrospektivna raziskava je bila opravljena na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik (Klinika Golnik). V raziskavo smo vključili bolnike, pri katerih so bili v alergološki ambulanti Klinike Golnik v obdobju od 1. 1. 2011 in 31. 5. 2015 izvedeni epikutani testi zaradi suma preobčutljivosti za zdravila. Pred začetkom raziskave smo Komisiji za medicinsko etiko Republike Slovenije poslali predlog raziskave za oceno etičnosti. Komisija je raziskavo odobrila in izdala odločbo s št. 0120-114/2015-2, KME 68/06/15 (Priloga I).

3.1. PRIDOBIVANJE PODATKOV

V računalniško dokumentacijskem sistemu Birpis smo pri vseh izbranih bolnikih pregledali celotno dokumentacijo, ki se je nanašala na alergološko obravnavo (anamneze, laboratorijske izvide (npr. za izključitev virusnih okužb, koncentracija imunoglobulinov IgE za izključitev preobčutljivostne reakcije tipa I), izvide epikutanih in provokacijskih testov, začasne odpustnice, končna mnenja in odpustna pisma).

Iz pregledane dokumentacije smo za vsakega bolnika zbrali naslednje podatke:

- datum rojstva in spol bolnika
- razlog alergološke obravnave
- ZU in zdravila, ki bi glede na anamnezo lahko povzročila preobčutljivostno reakcijo
- ali je bil bolnik izpostavljen ZU s sumom povzročitve preobčutljivostne reakcije že v preteklosti
- trajanje zdravljenja z ZU s sumom povzročitve preobčutljivostne reakcije pred pojavom preobčutljivostne reakcije
- časovni interval med zadnjo aplikacijo ZU in pojavom simptomov, klinična slika
- ponovna izpostavljenost bolnika ZU s sumom povzročitve preobčutljivostne reakcije (po že povzročeni preobčutljivostni reakciji)
- datum izvedbe epikutanih testov po posameznih ZU ter odčitke testov po 48 in 72 urah

- datum izvedbe in rezultate provokacijskih testov z ZU s sumom povzročitve preobčutljivostne reakcije

3.2. OCENA TIPA IN VERJETNOSTI TIPA PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE

Iz zbranih podatkov smo pripravili ocenjevalne liste za posamezne bolnike (Slika 5) in jih posredovali v neodvisno oceno dvema specialistoma interne medicine, alergologoma. Želeli smo, da predtestno ocenita **tip preobčutljivostne reakcije** (po prilagojeni Coombsovi klasifikaciji od I do IV; Preglednica I) in **verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije** glede na podatke iz anamneze, kot nizka, srednja ali visoka. Alergologa sta pri ocenjevanju upoštevala tudi kriterije, ki so bili povzeti po metodi Moore N. in sodelavci (8) (Preglednica II, Preglednica III, Preglednica IV), vendar brez točkovanja. Kriteriji s pomočjo katerih sta podala ocene, so bili:

- trajanje zdravljenja z ZU pred pojavom preobčutljivostne reakcije
- časovni interval med zaužitjem ZU in pojavom simptomov
- ali je kožne spremembe pregledal dermatolog in njegovo mnenje
- klinično sliko poteka preobčutljivostne reakcije
- vzročna povezava med kožnimi simptomi in jemanjem ZU
 - kožni simptomi so izginili po prenehanju jemanja ZU
 - kožni simptomi so izginili kljub nadaljevanju jemanja ZU
 - kožni simptomi so vztrajali kljub prenehanju jemanja ZU
- ali so bili opravljeni laboratorijski testi (npr. možnost virusne okužbe) in njihov rezultat
- ponovna izpostavljenost ZU po že povzročeni preobčutljivostni reakciji

Zap-št	IP	Datum roj.	Spol	MI

Razlog alergološke obravnave

Učinkovina	Zdravilo	Predhodna izpostavljenost	Čas izpostavljenosti pred pojavom preobčutljivostne reakcije	Hitrost pojava preobčutljivostne reakcije in klinična slika	Ponovna izpostavljenost	Tip preobčutljivostne reakcije	Verjetnost tipa glede hitrosti pojava reakcije in klinične slike
							Nizka/srednja/velika
							Nizka/srednja/velika

EPIKUTANO TESTIRANJE

Datum	Učinkovina	Rezultat po 48h	Rezultat po 72h

OPT

Datum	Učinkovina	Odmerek	Takojšnja preobčutljivost	Pozna preobčutljivost

Slika 5: Ocenjevalni list za posameznega bolnika. IP = ime in priimek; MI = matični indeks; OPT = peroralni provokacijski test

Po podanem mnenju alergologov smo preverili, v kakšni meri se ocene alergologov ujemajo. Pri določenem številu bolnikov ocena alergologa ni bila podana, ali pa sta se oceni tipa in/ali verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije bistveno razlikovale, kar je otežilo nadaljnjo analizo podatkov. Tako smo se odločili, da alergologoma posredujemo nepopolno ocenjeno dokumentacijo v ponovno oceno. Zaradi relativno velikega števila takšnih primerov, smo v ponovno oceno poslali le primere:

- pri katerih sta bila epikutani test in OPT narejena z isto učinkovino in
 - o se je razlikovala **ocena tipa preobčutljivostne reakcije**
 - o in/ali je bila **razlika pri oceni verjetnosti** tipa preobčutljivostne reakcije več kot 2 razreda (nizka nasproti visoki).

Tokrat sta alergologa dokumentacijo bolnikov pregledala skupaj in oceno podala po diskusiji.

3.3. ANALIZA PODATKOV

V analizi nas je predvsem zanimala:

- povezava med **zdravnikovo predtestno oceno tipa preobčutljivostne reakcije ter verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije** na zdravila **in uporabo epikutanih testov**, saj so ti testi učinkoviti le pri dokazovanju preobčutljivostne reakcije tipa IV
- ali so epikutanim testom sledili provokacijski testi z isto ZU ali pa so se odločili za provokacijske teste z alternativnimi ZU. V primeru, ko je epikutanemu testu sledil provokacijski test z isto ZU, smo rezultate obeh testov primerjali, da bi določili deleže lažno pozitivnih oziroma lažno negativnih rezultatov epikutanih testov
- v kakšnem deležu epikutanim testom niso sledila nadaljnja testiranja
- ali so bila pri bolnikih z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV nadaljnja testiranja v skladu z algoritmom testiranja iz literature.

Za analizo podatkov smo uporabili program Microsoft Excel. Zbrane podatke smo analizirali z metodo opisne statistike ter jih predstavili grafično in numerično.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

Število primerov s sumom preobčutljivosti na zdravila narašča. Varna metoda pri diagnozi preobčutljivostne reakcije tipa IV so epikutani testi. Da bi lahko določili, v kolikšni meri so učinkoviti pri dokazovanju preobčutljivostne reakcije, smo najprej želeli pogledati, s katerim namenom je bil epikutani test uporabljen, saj je njegova uporaba primerna le pri sumu preobčutljivostne reakcije tipa IV. Lažno pozitivne in lažno negativne epikutane teste smo določili tako, da smo pogledali, ali so bila opravljena nadaljnja provokacijska testiranja in njihove rezultate.

V retrospektivno raziskavo smo vključili 109 bolnikov (30 moških, 79 žensk; povprečna starost 50 ± 17 let), pri katerih je bilo na Kliniki Golnik v obdobju od 1. 1. 2011 in 31. 5. 2015, celokupno opravljeno 299 epikutanih testov. V povprečju so pri bolniku opravili epikutani test s 3 ZU. Pri posameznem bolniku so testirali minimalno 1 ZU, maksimalno število testiranih ZU pa je bilo 12.

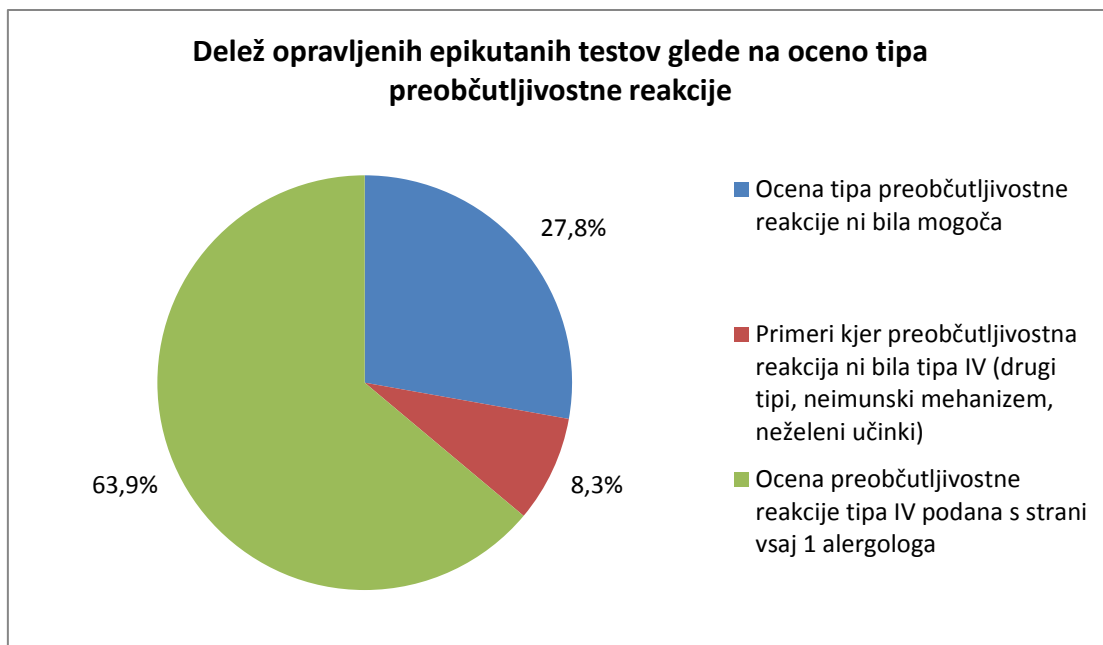
Najprej smo predstavili razdelitev bolnikov glede na predtestne ocene alergologov o tipu preobčutljivostne reakcije. Nato smo se osredotočili le na bolnike z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV in pri njih pregledali verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije v povezavi z rezultati epikutanih testov ter nadaljnjih testiranj. Skušali smo tudi opredeliti, ali so bila alergološka testiranja skladna z algoritmom testiranja iz literature.

4.1. OCENA TIPa IN VERJETNOSTI TIPa PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE

Literatura navaja, da se je za vrsto alergološkega testiranja potrebno odločiti glede na mehanizem preobčutljivostne reakcije. Uporaba epikutanih testov je primerna le pri sumu preobčutljivostne reakcije tipa IV in neuporabna za testiranje drugih tipov preobčutljivostnih reakcij (2, 4).

Od celokupno opravljenih 299 epikutanih testov alergologa v 83 primerih (27,8%) nista mogla podati predtestne ocene tipa preobčutljivostne reakcije, saj v 22 primerih v računalniški dokumentaciji, ki se je nanašala na alergološko obravnavo, ni bilo anamneze o poteku preobčutljivostne reakcije, na podlagi katerih bi oceno lahko podala, v 61 primerih

pa so z epikutanim testom testirali alternativne učinkovine. Alternativnim učinkovinam ocene tipa preobčutljivostne reakcije ni bilo mogoče podati, saj so to učinkovine, ki niso povzročile preobčutljivostne reakcije, ampak so testirane z razlogom, da alergologi izločijo možnost navzkrižnih reakcij alternativnih učinkovin z ZU s sumom povzročitve preobčutljivostne reakcije. V 15 primerih (5,0%) sta alergologa podala oceno drugih tipov preobčutljivostnih reakcij (preobčutljivostna reakcija tipa I, II, III), v 10 primerih (3,3%) pa nista podala ocene tipa preobčutljivostne reakcije, ampak sta označila druge razloge (neimunski mehanizem, neželeni učinek zdravila). Ocena preobčutljivostne reakcije tipa IV s strani vsaj 1 alergologa je bila podana v 191 primerih (63,9%) (Slika 6).



Slika 6: Delež opravljenih epikutanih testov glede na predtestne ocene alergologov o tipu preobčutljivostne reakcije

Od 191 primerov z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV je bila ocena alergologov enotna v 139 primerih (72,8%), in sicer sta v 138 primerih podala oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV, v 1 primeru pa sta bila oba alergologa mnenja, da je preobčutljivostna reakcija lahko potekala po tipu I ali tipu IV. V 35 primerih (18,3%) je oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV podal samo 1 alergolog in v 17 primerih (8,9%) so se

ocene tipa preobčutljivostne reakcije med alergologoma razlikovale (Preglednica V). Kot je razvidno v preglednici V, je oceno tipa preobčutljivostne reakcije samo na osnovi anamnez težko podati, zato tudi ocene alergologov niso bile vedno enotne, zaradi česar smo primere, kjer je oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV podal vsaj 1 alergolog, razdelili v 4 skupine.

Preglednica V: Število in delež opravljenih epikutanih testov glede na skupine primerov z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV

Skupine primerov z oceno PR tipa IV	Število opravljenih epikutanih testov	Delež (%) opravljenih epikutanih testov pri bolnikih, kjer je oceno PR tipa IV podal vsaj 1 alergolog	Delež (%) opravljenih epikutanih testov glede na vse opravljene epikutane teste
tip IV (oba alergologa)	138	72,3	46,2
oceno tipa IV podal 1 alergolog	35	18,3	11,7
tip I ali tip IV (oba alergologa)	1	0,5	0,3
ocena PR ni bila enotna (tip IV in druge ocene*)	17	8,9	5,7

Druge ocene*: preobčutljivostna reakcija tipa I, ni preobčutljivostna reakcija, klinična slika posledica okužbe, klinična slika posledica jemanja NSAID;

PR = preobčutljivostna reakcija

Na Kliniki Golnik je bila uporaba epikutanih testov primerna pri 63,9% (191/299), in sicer v 46,2% (138/299), kjer sta oba alergologa podala oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV in v 17,7% (53/299), kjer obstaja možnost preobčutljivostne reakcije tipa IV ali drugih tipov preobčutljivostnih reakcij (oceno tipa IV podal 1 alergolog; tip I ali tip IV; ocena preobčutljivostne reakcije ni bila enotna). Pri slednjih, kjer je preobčutljivostna reakcija lahko potekala po mehanizmu tipa IV ali drugih tipov preobčutljivostnih reakcij, so poleg epikutanih testov primerni tudi drugi testi, in sicer kožno-vbodni testi ali intradermalni testi s takojšnjim odčitkom pri sumu preobčutljivostne reakcije tipa I (2, 6, 17, 18, 19).

Zaradi lažjega razumevanja nadaljnjih analiz, smo se odločili, da skupine iz preglednice V nadaljnje razdelimo le v 2 skupini, in sicer:

- skupino z enotno podano oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV (138 primerov), kjer je preobčutljivostna reakcija *zelo verjetno potekala po tipu IV*
- skupino, kjer je *preobčutljivostna reakcija morda potekala po tipu IV*; tu smo združili ostale 3 skupine s skupno 53 primeri (primeri, kjer je oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV podal samo 1 alergolog; primer, kjer sta oba alergologa bila mnenja, da je preobčutljivostna reakcija potekala po tipu I ali tipu IV; primeri, kjer ocena preobčutljivostne reakcije ni bila enotna).

Pri oceni verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije smo pričakovali enotno oceno alergologov in razdelitev primerov na 3 skupine (nizka, srednja, visoka), vendar smo naleteli na težavo, saj so se ocene alergologov pri posameznih primerih pogosto razlikovale. Zaradi tega smo primere glede na verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije razdelili na vse možne kombinacije:

- nizka
- nizka – srednja
- srednja
- srednja – visoka
- visoka
- nizka in visoka
- ocena verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije podana s strani samo 1 alergologa.

Preglednica VI prikazuje razdelitev števila opravljenih epikutanih testov glede na verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije v primerih z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV.

Preglednica VI: Število epikutanih testov pri preobčutljivostnih reakcijah tipa IV glede na verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije

Verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije	Tip preobčutljivostne reakcije		Skupni seštevek
	Zelo verjetno tip IV	Morda tip IV	
<i>nizka</i>	9	25	34
<i>nizka – srednja</i>	19	8	27
<i>srednja</i>	11	3	14
<i>srednja – visoka</i>	36	2	38
<i>visoka</i>	48	2	50
<i>nizka in visoka</i>	13	11	24
<i>oceno podal samo 1 alergolog</i>	2	2	4

Največ epikutanih testov (50 primerov) je bilo opravljeno pri primerih z visoko verjetnostjo preobčutljivostne reakcije tipa IV, sledijo primeri s srednjo – visoko verjetnostjo (38 primerov). Taka razporeditev je bila pričakovana, saj bolnike, pri katerih obstaja večja verjetnost preobčutljivostne reakcije, v večjem številu napotijo na alergološka testiranja kot pa bolnike z nižjo verjetnostjo preobčutljivostne reakcije. Razlog, zakaj je bilo največ testiranj v skupini z visoko verjetnostjo preobčutljivostne reakcije, je lahko tudi ta, da zdravniki bolnikov z visoko verjetnostjo ne želijo takoj izpostaviti provokacijskem testiranju, ampak se najprej odločijo za epikutani test, ki je bolj varna metoda za bolnika. Pri bolnikih z nizko verjetnostjo preobčutljivostne reakcije so epikutane teste opravili v 34 primerih, kar ni bilo po naših pričakovanjih, saj smo v tej skupini pričakovali najmanjše število opravljenih testov. V 24 primerih je bila razlika v oceni verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije večja kot 2 razreda (nizka nasproti visoki), v 4 primerih pa je oceno verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije podal samo 1 alergolog.

Zaradi velikega števila skupin (7 skupin) verjetnosti tipa preobčutljivostnih reakcij pri bolnikih, kjer je oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV podal vsaj 1 alergolog, smo se odločili, da nadaljnje analize bolnikov opravimo samo z naslednjimi 5 skupinami verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije:

- nizka
- nizka – srednja
- srednja
- srednja – visoka
- visoka verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije.

Iz nadaljnje analize smo tako izključili 24 primerov kjer je bila razlika v oceni verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije večja kot 2 razreda (nizka nasproti visoki) in 4 primere, kjer je oceno verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije podal samo 1 alergolog. Nadaljnje analize smo opravili s preostalimi 163 primeri.

Iz preglednice V in preglednice VI je razvidno, da podajanje ocen tipa in verjetnosti tipa preobčutljivostnih reakcij ni enostavno in, da se lahko mnenje razlikuje že med dvema alergologoma. Zaradi tega se alergologi včasih odločijo, da poleg izvedbe epikutanih testov opravijo tudi druga testiranja (npr. kožno – vbodne teste pri sumu preobčutljivostne reakcije tipa I), s pomočjo katerih poskušajo ugotoviti, ali je bolnik preobčutljiv na ZU ali ne. Vsako dodatno testiranje pa za bolnika predstavlja dodatno obremenitev. Čeprav sta alergologa v naši raziskavi upoštevala določene kriterije, njuna ocena tipa in verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije velikokrat ni bila enotna. K večjemu poenotenju ocen tipa in verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije bi morda lahko prispevali z bolj podrobnim kriterijem točkovanja, s pomočjo katerega bi alergologa podala ocene, a se v redni klinični praksi na Kliniki Golnik ne uporabljajo. Pri tem bi lahko uporabili eno od ocen o vzročnosti povezave, opisanih v literaturi, npr. algoritem po Moore N. in sodelavcih (8) predstavljen v poglavju 1.3., ki združuje kriterij verjetnosti povzročitve preobčutljivostne reakcije z ZU (*semeiological imputation*) in kronološki kriterij (*chronological imputation*). Alergologa sta pri svojem ocenjevanju sicer okvirno upoštevala kriterije, ki so del metode po Moore N. in sodelavcih, vendar primerov nista točkovala. Kronološki kriterij (*chronological imputation*) (Preglednica III) upošteva rezultate izvedenih provokacijskih testiranj, kar ni primerno za našo raziskavo, saj smo želeli, da alergologa podata **predtestno** oceno tipa in verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije. Zaradi tega bi bil za našo raziskavo bolj primeren kronološki kriterij po Waton in sodelavcih (35) (Preglednica VII), ki upošteva le primernost izvedbe provokacijskega testa in ne tudi rezultate izvedenih provokacijskih testov kot pri Moore N. in sodelavcih.

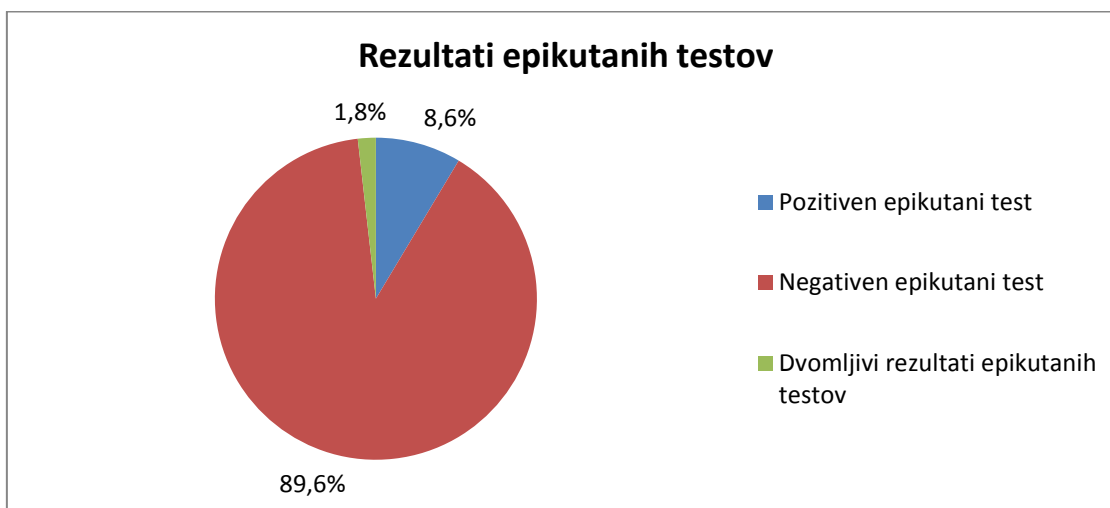
Preglednica VII: Kronološki kriterij (*chronological imputation*) po Waton in sodelavcih. Povzeto po (35)

Časovni umik kožnih sprememb (<i>dechallenge</i>)	Provokacijsko testiranje		
	Zelo primerno	Primerno	Neprimerno
Kožne spremembe so izginile po prenehanju jemanja ZU	C3	C2	C0
Kožne spremembe so izginile, čeprav je bolnik ZU še prejemal	C2	C1	C0
Kožne spremembe niso izginile kljub prenehanju jemanja ZU	C1	C1	C0

C0 = nezdržljivo; C1 = nizka verjetnost; C2 = srednja verjetnost; C3 = visoka verjetnost

4.2. REZULTATI EPIKUTANIH TESTOV PRI BOLNIKI Z OCENO VERJETNOSTI PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV

Od celokupno 163 izvedenih epikutanih testov pri bolnikih, kjer je oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV podal vsaj 1 alergolog, je bilo **14 testov (8,6%) pozitivnih**, **146 testov (89,6%) negativnih** in pri **3 testih (1,8%) so rezultati bili dvomljivi** (Slika 7).



Slika 7: Delež epikutanih testov glede na rezultate epikutanega testiranja pri bolnikih, kjer je oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV podal vsaj 1 alergolog

Od 14 pozitivnih epikutanih testov je bilo 12 pozitivnih testov zabeleženo v skupini bolnikov z zelo verjetno oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV in 2 pozitivna rezultata pri skupini bolnikov, kjer je preobčutljivostna reakcija morda potekala po tipu IV. 3 primere, kjer so rezultati epikutanege testa bili dvomljivi, smo iz nadaljnjih analiz izločili (Preglednica VIII). Nadaljnje analize smo tako opravili s 160 epikutanimi testi.

Preglednica VIII: Rezultati epikutanih testov glede na skupini primerov z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV

Primeri z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV	Število pozitivnih epikutanih testov (%)	Število negativnih epikutanih testov (%)	Število epikutanih testov kjer so rezultati dvomljivi
<i>zelo verjetno tip IV</i>	12 (10%)	108 (90%)	3
<i>morda tip IV</i>	2 (5%)	38 (95%)	/

Deleži so izračunani znotraj posamezne skupine (zelo verjetno tip IV, morda tip IV), brez upoštevanja epikutanih testov z dvomljivim rezultatom.

Delež pozitivnih epikutanih testov je nizek tako pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV (10%) in bolnikih, kjer je preobčutljivostna reakcija morda potekala po tipu IV (5%). V skupini z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV je delež pozitivnih testov nekoliko višji kot v skupini, kjer je preobčutljivostna reakcija morda bila tipa IV, kar smo tudi pričakovali zaradi večje verjetnosti, da je preobčutljivostna reakcija res bila tipa IV.

4.2.1. POZITIVNI EPIKUTANI TESTI PRI BOLNIKIH Z OCENO PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV

Pri bolnikih s sumom preobčutljivostne reakcije tipa IV je bilo 8,75% (14/160) pozitivnih epikutanih testov, kar je v skladu z literaturnimi podatki, ki sicer navajajo širok razpon pozitivnih epikutanih testov - med 4,2 in 56,7% (23, 25). Preglednica IX prikazuje število in delež pozitivnih epikutanih testov glede na oceno tipa in oceno verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije.

Preglednica IX: Število in delež pozitivnih epikutanih testov glede na verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije

Verjetnost tipa PR	POZITIVNI EPIKUTANI TESTI pri bolnikih z zelo verjetno PR tipa IV		POZITIVNI EPIKUTANI TESTI pri bolnikih, kjer je PR morda tipa IV		Skupni seštevek (Pozitivni epikutani testi pri bolnikih, kjer je oceno PR podal vsaj 1 alergolog)	
	Število	%	Število	%	Število	%
<i>nizka</i>	2	16,7	1	50,0	3	21,4
<i>nizka – srednja</i>	3	25,0	0	0	3	21,4
<i>srednja</i>	2	16,7	1	50,0	3	21,4
<i>srednja – visoka</i>	2	16,7	0	0	2	14,3
<i>visoka</i>	3	25,0	0	0	3	21,4
<i>Skupni seštevek</i>	12	100	2	100	14	100

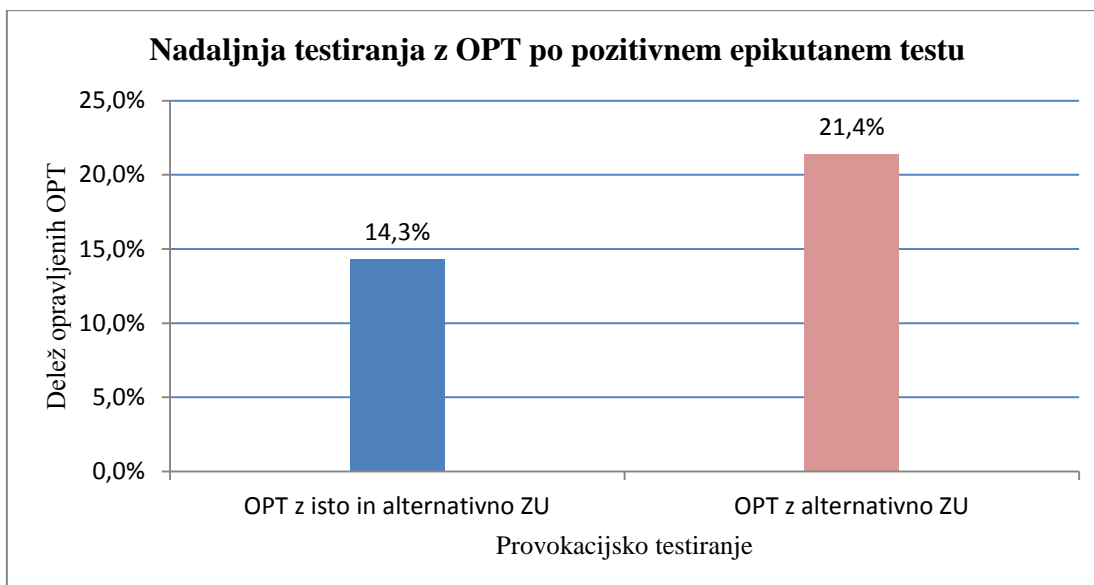
PR = preobčutljivostna reakcija; Deleže smo računali znotraj posamezne skupine bolnikov (zelo verjetno tip IV; morda tip IV; skupni seštevek).

Pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV je bilo zabeleženo 12 pozitivnih epikutanih testov, ki so približno enakomerno porazdeljeni po skupinah verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije. Pri bolnikih, kjer je preobčutljivostna reakcija morda bila tipa IV, sta bila zabeležena 2 pozitivna rezultata, in sicer pri nizki in srednji verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije. Manjše število pozitivnih testov v skupini, kjer

je preobčutljivostna reakcija morda potekala po tipu IV, je bila pričakovana, saj obstaja večja verjetnost, da preobčutljivostna reakcija ni potekala po tipu IV. Pri vseh bolnikih, kjer je preobčutljivostno reakcijo tipa IV podal vsaj 1 alergolog, vidimo, da je bil delež pozitivnih epikutanih testov znotraj skupin verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije enak (21,4%), razen pri srednji – visoki verjetnosti tipa, kjer so zabeležili pozitiven epikutani test v 14,3%. To ni bilo po naših pričakovanjih saj smo največ pozitivnih testov pričakovali pri srednji – visoki ali visoki verjetnosti preobčutljivostne reakcije. Pri nizki in nizki – srednji verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije smo pričakovali, da bo število pozitivnih testov manjše v primerjavi z visoko verjetnostjo tipa preobčutljivostne reakcije. Iz teh podatkov lahko sklepamo, da v naši raziskavi ni povezave med predtestno oceno verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije in pozitivnimi epikutanimi testi.

4.2.1.1. NADALJNJA TESTIRANJA PO POZITIVNEM EPIKUTANEM TESTU

Pri bolnikih s pozitivnim epikutanim testom, kjer je preobčutljivostno reakcijo tipa IV podal vsaj 1 alergolog, so bila nadaljnja provokacijska testiranja opravljena z isto ZU in/ali z alternativno učinkovino. Pri posameznem bolniku so lahko testirali 1 ali več alternativnih učinkovin. Nadaljnja provokacijska testiranja so bila opravljena v 14,3% (2/14) z isto ter alternativno ZU in v 21,4% (3/14) samo z alternativno učinkovino (Slika 8).



Slika 8: Delež opravljenih OPT po pozitivnem epikutanem testu pri bolnikih, kjer je oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV podal vsaj 1 alergolog, glede na testirano ZU (ista ZU ali alternativna ZU)

Preglednica X prikazuje število in delež nadaljnjih testiranj z OPT po pozitivnem epikutanem testu, glede na razdelitev primerov na bolnike z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV in primere bolnikov, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV.

Preglednica X: Število in delež nadaljnjih OPT po pozitivnem epikutanem testu, glede na skupini bolnikov z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV

Primeri z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV	Število OPT z isto ZU/ Število pozitivnih epikutanih testov (%)	Število OPT z alternativno učinkovino
<i>zelo verjetno tip IV</i>	2/12 (16,7)	6
<i>morda tip IV</i>	0/2 (0)	1
<i>skupni seštevek</i>	2/14 (14,3)	7

Pri bolnikih, kjer sta alergologa ocenila, da je preobčutljivostna reakcija zelo verjetno tipa IV, so v 16,7% (2/12) po pozitivnem epikutanem testu, z isto ZU opravili tudi OPT. Pri enem bolniku z nizko – srednjo verjetnostjo preobčutljivostne reakcije tipa IV, kjer je preobčutljivostno reakcijo povzročil fenoksimetilpenicilin. V drugem primeru pa pri bolniku z nizko verjetnostjo preobčutljivostne reakcije tipa IV, kjer je preobčutljivostno reakcijo povzročila kombinacija paracetamola in tramadola. V obeh primerih je tudi OPT bil pozitiven in reakcija povzročena z OPT, blažja kot prvotna preobčutljivostna reakcija. Čeprav sta alergologa podala oceno nizka in nizka – srednja verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije, sta bila tako epikutani kot provokacijski test pozitivna, kar nakazuje slabšo povezavo med oceno verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije in pozitivnimi epikutanimi testi. Pri bolnikih, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV, pa nadaljnjih testiranj z isto ZU ni bilo.

V preglednici XI so predstavljeni primeri z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV, s pozitivnimi epikutanimi testi v posamezni skupini verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije in nadaljnja pozitivna OPT testiranja z isto učinkovino.

Preglednica XI: Primeri z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV in pozitivnimi epikutanimi testi glede na verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije in nadaljnja pozitivna OPT testiranja z isto učinkovino

Primeri z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV		
Verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije	Število pozitivnih epikutanih testov	Število pozitivnih OPT/ število vseh izvedenih OPT
<i>nizka</i>	2	1/1
<i>nizka – srednja</i>	3	1/1
<i>srednja</i>	2	/
<i>srednja – visoka</i>	2	/
<i>visoka</i>	3	/

Primeri s pozitivnim OPT, izvedenim po pozitivnem epikutanem testu, sta v skladu z dobro pozitivno napovedno vrednostjo epikutanih testov, navedeno v literaturi, saj je preobčutljivostna reakcija na zdravilo, dokazano z epikutanim testom, potrdil provokacijski test. Pozitivna napovedna vrednost je verjetnost, s katero lahko zagotovimo, da v primeru pozitivnega epikutanega testa preobčutljivost na zdravilo obstaja. Zaželena je čim višja pozitivna napovedna vrednost, saj bi to pomenilo, da pri pozitivnem epikutanem testu lahko z visoko verjetnostjo trdimo, da je bolnik preobčutljiv na ZU (40). Na podlagi le 2 primerov v naši raziskavi, ne moremo govoriti o dobri napovedni vrednosti epikutanih testov, izvedenih na Kliniki Golnik, saj je število izvedenih testov premajhno. V literaturi smo našli študije z različnimi pozitivnimi napovednimi vrednostmi epikutanih testov. V raziskavi Lammintausta K. in sodelavcih (36) je bila pozitivna napovedna vrednost epikutanih testov 81,3% (13/16), v raziskavi Osawa J. in sodelavcih (37) pa 22,6% (12/53).

Glede na literaturne podatke nadaljnja izvedba provokacijskega testa z učinkovino, ki je povzročila pozitiven epikutan test ni priporočena, saj se lahko pri bolniku razvije življenje ogrožajoča reakcija. Zato smo tudi pričakovali, da bo število OPT z isto učinkovino izvedeno v zelo majhnem številu oz., da provokacijskega testiranja z isto ZU ne bo, kot smo videli pri bolnikih, kjer je preobčutljivostna reakcija morda bila tipa IV. Izvedba 2 OPT z isto učinkovino nas je presenetila, saj je v obeh primerih šlo za učinkovine (fenoksimetilpenicilin, kombinacija paracetamola in tramadola), pri katerih imamo na razpolago tudi alternative, s katerimi so tudi opravili OPT, kar je bilo po pričakovanju. Razlog izvedbe provokacijskega testa po pozitivnem epikutanem testu je mogoče ta, da so zaradi nizke in nizke – srednje verjetnosti preobčutljivostne reakcije, sumili na lažno pozitiven rezultat epikutanega testa.

Britanske smernice za vodenje alergije na zdravila priporočajo po pozitivnem epikutanem testu razmislek o provokacijskem testiranju z alternativno ZU. Če alternativne ZU ni in je zdravljenje nujno potrebno, je pri posameznem bolniku potreben razmislek o izvedbi provokacijskega testa ali desenzibilizaciji z odgovorno ZU (6). Na Kliniki Golnik se za testiranje alternativnih učinkovin odločijo, če bolnik alternativno učinkovino potrebuje in, če je pričakovati potencialni razvoj navzkrižne reakcije z ZU, ki je že povzročila preobčutljivostno reakcijo. V primeru, da je alternativna učinkovina iz druge terapijske

skupine kot ZU, ki je povzročila preobčutljivostno reakcijo, pa nadaljnjih testiranj načeloma ne opravijo, saj ne pričakujejo navzkrižnih reakcij.

Na Kliniki Golnik so po pozitivnem epikutanem testu opravili provokacijski test z vsaj 1 alternativno učinkovino v 5 primerih (35,7%). Ker so pri posameznem primeru lahko testirali tudi več alternativnih učinkovin, je bilo skupno opravljenih 7 OPT. Pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV, so alternativne učinkovine testirali v 4 primerih, kjer je bilo skupno opravljenih 6 OPT. Pri bolnikih, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV, so nadaljnji OPT z alternativno učinkovino opravili le v 1 primeru (Preglednica XII).

Preglednica XII: OPT alternativnih učinkovin po pozitivnem epikutanem testu

Verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije	Preobčutljivostna reakcija zelo verjetno tipa IV	Preobčutljivostna reakcija morda tipa IV
	število pozitivnih OPT/ število vseh izvedenih OPT	število pozitivnih OPT/ število vseh izvedenih OPT
<i>nizka</i>	0/2	0/1
<i>nizka – srednja</i>	0/4	/
<i>srednja</i>	/	/
<i>srednja – visoka</i>	/	/
<i>visoka</i>	/	/

Testirane alternativne učinkovine so bile cefalosporinski antibiotiki in acetilsalicilna kislina. V 5 od 7 OPT so alternativno učinkovino najprej testirali z epikutanim testom in nato še z OPT, v 2 od 7 OPT so alternativno učinkovino testirali samo z OPT. Vsi opravljeni testi z alternativnimi učinkovinami so bili negativni, kar pomeni, da ni bilo navzkrižne reakcije med ZU s sumom povzročitve preobčutljivostne reakcije in alternativno učinkovino. V britanskih smernicah ni priporočil, da se po pozitivnem epikutanem testu, z alternativno učinkovino najprej opravi epikutani in nato provokacijski

test, vendar je to v praksi prisotno, saj bolnika ne želijo takoj izpostaviti provokacijskem testiranju.

4.2.2. NEGATIVNI EPIKUTANI TESTI PRI BOLNIKI Z OCENO PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV

Pri bolnikih s sumom preobčutljivostne reakcije tipa IV je bilo 91,25% (146/160) epikutanih testov negativnih. Pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV je bilo zabeleženo 108 negativnih testov, v primerih, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV pa 38 negativnih epikutanih testov. Preglednica XIII prikazuje število in delež negativnih epikutanih testov glede na oceno tipa in oceno verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije.

Preglednica XIII: Število in delež negativnih epikutanih testov glede na verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije

Verjetnost tipa PR	NEGATIVNI EPIKUTANI TESTI pri bolnikih z zelo verjetno PR tipa IV		NEGATIVNI EPIKUTANI TESTI pri bolnikih, kjer je PR morda tipa IV		Skupni seštevek (Pozitivni epikutani testi pri bolnikih, kjer je oceno PR podal vsaj 1 alergolog)	
	Število	%	Število	%	Število	%
<i>nizka</i>	7	6,5	24	63,2	31	21,2
<i>nizka – srednja</i>	15	13,9	8	21,1	23	15,8
<i>srednja</i>	9	8,3	2	5,3	11	7,5
<i>srednja – visoka</i>	34	31,5	2	5,3	36	24,7
<i>visoka</i>	43	39,8	2	5,3	45	30,8
<i>Skupni seštevek</i>	108	100	38	100	146	100

PR = preobčutljivostna reakcija; Deleže smo računali znotraj posamezne skupine bolnikov (zelo verjetno tip IV; morda tip IV, skupni seštevek).

Pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV, je bilo največ negativnih epikutanih testov (39,8%) zabeleženo pri visoki verjetnosti preobčutljivostne reakcije tipa IV, kar ni bilo po naših pričakovanjih, saj smo največ negativnih testov pričakovali pri nizki ali nizki – srednji verjetnosti preobčutljivostnih reakcij, zaradi manjše verjetnosti preobčutljivostne reakcije tipa IV. Pri bolnikih, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV, je bilo največ negativnih epikutanih testov (63,2%) zabeleženo pri nizki verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije, kar je bilo po pričakovanju, še posebej zaradi neenotnosti v oceni tipa preobčutljivostne reakcije (oceno tipa IV podal 1 alergolog; tip I ali tip IV; ocena preobčutljivostne reakcije ni bila enotna).

4.2.2.1. NADALJNJA TESTIRANJA PO NEGATIVNEM EPIKUTANEM TESTU

Pri bolnikih z negativnim epikutanim testom so nadalje opravili 33 OPT z isto ZU in 37 OPT z alternativno učinkovino. Pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV je bilo opravljenih 32 OPT z isto ZU in 34 OPT z alternativno učinkovino. Pri bolnikih, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV, so opravili le 1 OPT z isto ZU in 3 OPT z alternativno učinkovino (Preglednica XIV).

Preglednica XIV: Število in delež nadaljnjih OPT po negativnem epikutnem testu, glede na skupini bolnikov z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV

Primeri z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV	Število OPT z isto ZU/ Število negativnih epikutanih testov (%)	Število OPT z alternativno učinkovino
<i>zelo verjetno tip IV</i>	32/108 (29,6)	34
<i>morda tip IV</i>	1/38 (2,6)	3
<i>skupni seštevek</i>	33/146 (22,6)	37

Pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV, so nadaljnja OPT z isto ZU opravili v veliko večjem deležu (29,6%), kot pa pri bolnikih, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV (2,6%). To je bilo v skladu z našimi pričakovanji, saj je pri teh

bolnikih večja verjetnost preobčutljivostne reakcije tipa IV, kot v skupini bolnikov, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV in je zato po negativnem epikutanem testu, smiselno opraviti nadaljnji provokacijski test z isto učinkovino, da se izognemo lažno negativnemu epikutanemu testu.

V preglednici XV so predstavljeni primeri z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV, z negativnimi epikutanimi testi v posamezni skupini verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije in nadaljnja pozitivna OPT testiranja z isto učinkovino.

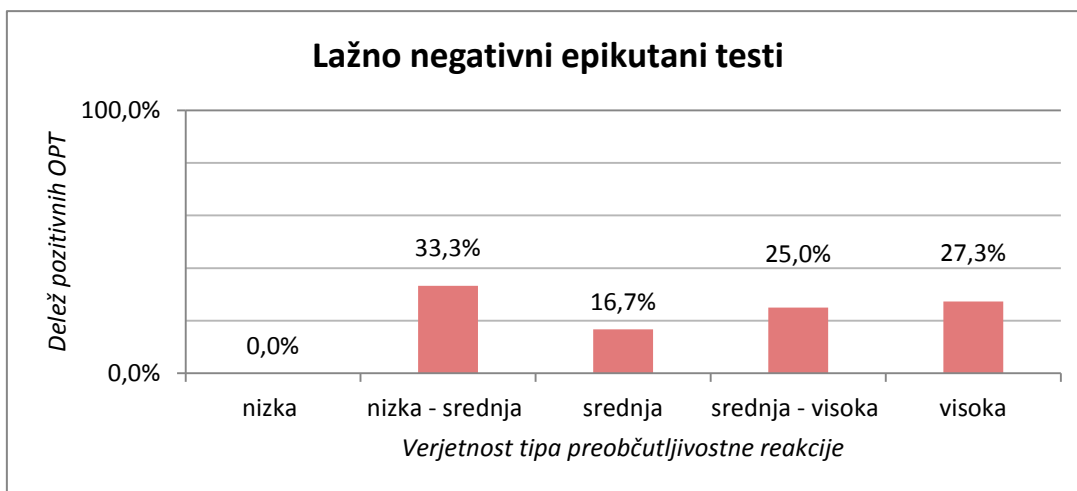
Preglednica XV: Primeri z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV in negativnimi epikutanimi testi glede na verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije in nadaljnja pozitivna OPT testiranja z isto učinkovino

Primeri z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV		
Verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije	Število negativnih epikutanih testov	Število pozitivnih OPT/ število vseh izvedenih OPT
<i>nizka</i>	7	0/4
<i>nizka – srednja</i>	15	1/3
<i>srednja</i>	9	1/6
<i>srednja – visoka</i>	34	2/8
<i>visoka</i>	43	3/11

Pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV, so po negativnem epikutanem testu izvedli z isto učinkovino 32 OPT. V 7 primerih je OPT bil pozitiven in v 25 primerih negativen. Največ OPT je bilo opravljeno pri visoki verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije, kar je sorazmerno z velikim številom negativnih epikutanih testov v tej skupini.

V 7 primerih, kjer je negativnemu epikutanemu testu sledil pozitiven OPT, lahko govorimo o lažno negativnih epikutanih testih (Slika 9). Delež lažno negativnih testov v naši raziskavi je bil 21,9% (7/32), kar je višje od deleža v raziskavi Lammintausta K. in

Kortekangas – Savolainen O. (36) kjer so zabeležili 6,6% (15/229) lažno negativnih epikutanih testov.



Slika 9: Delež lažno negativnih epikutanih testov pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV

Največji delež lažno negativnih epikutanih testov (33,3%) je bil v skupini z nizko – srednjo verjetnostjo tipa preobčutljivostne reakcije, kar ni bilo po naših pričakovanjih, saj smo največ lažno negativnih epikutanih testov pričakovali pri visoki verjetnosti preobčutljivostne reakcije tipa IV. Oceno verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije s številom pozitivnih OPT, ki so sledili negativnim kožnim testom (kožno-vbodni, intradermalni, epikutani test), so v svoji raziskavi primerjali Waton J. in sodelavci (35). V raziskavi so zajeli bolnike s sumom preobčutljivostne reakcije tipa I in IV, oceno verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije pa so podali v 3 skupinah (nizka, srednja, visoka). Pri nizki verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije so zabeležili 9,9% (17/171) pozitivnih OPT, srednji verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije 6,9% (4/58) in visoki verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije 19,3% (6/31) pozitivnih OPT. Obe raziskavi sta nakazali, da pri učinkovinah z nižjo oceno verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije ter negativnim kožnim testom ne moremo ovreči možnosti pozitivnega provokacijskega testa in, da je tudi v primerih z nizko verjetnostjo tipa preobčutljivostne reakcije smiselno opraviti provokacijsko testiranje v bolnišničnem okolju.

Razlogov, zakaj pride do lažno negativnih epikutanih testov, je lahko več:

- prekratek časovni interval med prenehanjem jemanja sistemskih kortikosteroidov, imunosupresivnih zdravil in testiranjem učinkovin s sumom preobčutljivostne reakcije
- predhodna izpostavljenost kože UVB žarkom (13, 17, 20, 38)
- testirana učinkovina ne aktivira imunskega odziva, ampak je za to odgovoren metabolit, ki se tvori po sistemski presnovi (18, 38)
- nezadostna penetracija testirane učinkovine v kožo:
 - prenizka koncentracija testirane učinkovine
 - neprimerna izbira podlage, iz katere se testirana učinkovina ne more sprostiti v zadostni količini
 - nezadostna količina aplicirane substance na epikutanem testu
 - prekratek čas testiranja (npr. obliž se predčasno odlepi)
 - postavitvev epikutanega testa na neprimernem predelu telesa (18, 37, 38).

Na Kliniki Golnik so v 4 od 7 primerov testiranje po pozitivnem provokacijskem testu zaključili, ker so v 3 primerih bolniki že brez težav prejeli alternativne učinkovine in v 1 primeru, ker bolnik ZU, ki je povzročila preobčutljivostno reakcijo, ni več potreboval.

Pri 3 od 7 primerov pa so po pozitivnem provokacijskem testu sledila testiranja z alternativnimi učinkovinami:

- v 1 primeru so alternativno učinkovino testirali z epikutanim testom
- v 1 primeru so alternativne učinkovine testirali z epikutanim in provokacijskim testom
- v 1 primeru je provokacijski test z alternativno učinkovino planiran v prihodnosti.

Vsi izvedeni testi z alternativnimi učinkovinami so bili negativni, kar pomeni, da ni bilo navzkrižne reakcije med ZU s sumom povzročitve preobčutljivostne reakcije in alternativno učinkovino. Testiranje alternativnih učinkovin bi morali zaključiti s provokacijskim testom, saj samo z negativnim epikutanim testom ne moremo zanesljivo izključiti možnosti navzkrižne reakcije.

Na Kliniki Golnik je bilo pri vseh bolnikih, kjer je oceno verjetnosti preobčutljivostne reakcije tipa IV podal vsaj 1 alergolog, zabeleženo 26 negativnih OPT z isto ZU, in sicer 25 OPT pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV in 1 OPT pri bolnikih, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV. Negativna napovedna vrednost epikutanih testov znaša 78,8% (26/33), kar pomeni, da je v 26 primerih OPT potrdil rezultat negativnega epikutanega testa. Pri teh bolnikih preobčutljivostna reakcija s testirano učinkovino ni dokazana. Negativna napovedna vrednost je verjetnost, s katero lahko zagotovimo, da v primeru negativnega epikutanega testa, preobčutljivosti na zdravilo ni. Zaželeno je čim višja negativna napovedna vrednost, saj bi to pomenilo, da pri negativnem epikutanem testu lahko z visoko verjetnostjo trdimo, da bolnik ni preobčutljiv na ZU (40). V literaturi smo našli višje deleže negativnih napovednih vrednosti kožnih testov, in sicer v raziskavi Waton J. in sodelavci (35) so zabeležili 89,6% (233/260) negativno napovedno vrednost in v raziskavi Wöhrl S. in Geusau A. (39) 91,5% (152/166) negativno napovedno vrednost. Iz raziskav lahko povzamemo, da z negativnim rezultatom ne moremo zanesljivo izključiti suma preobčutljivostne reakcije, saj je negativna napovedna vrednost epikutanega testa nizka, zato je za dokončno postavitev diagnoze preobčutljivosti na učinkovino potrebno opraviti še provokacijsko testiranje v bolnišničnem okolju.

Smernice priporočajo po negativnem epikutanem testu razmislek o izvedbi provokacijskega testa z isto učinkovino, kar so na Kliniki Golnik izvedli v 22,6% (33/146). Zgolj z negativnim epikutanim testom ne moremo zanesljivo izključiti suma preobčutljivostne reakcije, kar smo lahko videli v primerih z lažno negativnimi epikutanimi testi (6, 35). Za bolnika je pomembno, da mu lahko zanesljivo povemo, katerim učinkovinom se mora v bodoče izogibati in katere učinkovine lahko prejema, kar pa mu samo na osnovi epikutanih testov ne moremo zanesljivo podati. Na Kliniki Golnik se zaradi kadrovske in finančne omejitve za nadaljnje provokacijske teste odločijo, če je pričakovati, da bo bolnik ZU še kdaj nujno potreboval, če ne obstaja nobena varna alternativna učinkovina in če povzročena preobčutljivostna reakcija ni bila potencialno ogrožajoča. Včasih nadaljnja testiranja odklonijo tudi sami bolniki, zaradi strahu pred ponovnim izbruhom preobčutljivostne reakcije.

Pri bolnikih z negativnim epikutanim testom, kjer je oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV podal vsaj 1 alergolog, so z alternativnimi učinkovinami opravili 8 epikutanih testov in 37 provokacijskih testov. 34 od 37 OPT je bilo opravljeno pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV in 3 od 37 OPT pri bolnikih, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV (Preglednica XVI).

Preglednica XVI: OPT alternativnih učinkovin po negativnem epikutnem testu

Verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije	Preobčutljivostna reakcija zelo verjetno tipa IV	Preobčutljivostna reakcija morda tipa IV
	število pozitivnih OPT/ število vseh izvedenih OPT	število pozitivnih OPT/ število vseh izvedenih OPT
<i>nizka</i>	0/3	0/3
<i>nizka – srednja</i>	0/4	/
<i>srednja</i>	0/2	/
<i>srednja – visoka</i>	0/11	/
<i>visoka</i>	0/14	/

Pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV so največ OPT izvedli pri visoki verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije (14 OPT). Razlog temu je verjetno ta, da se zaradi večje verjetnosti preobčutljivostne reakcije, zdravniki raje odločijo za testiranje alternativnih učinkovin kot pa samih ZU s sumom povzročitve preobčutljivostne reakcije. Pri bolnikih, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV, so vse 3 OPT opravili pri nizki verjetnosti preobčutljivostne reakcije. Vsi testi (epikutani in provokacijski testi) opravljene z alternativnimi učinkovinami so bili negativni. Menimo, da bi bilo potrebno testiranje alternativnih učinkovin zaključiti s provokacijskim testom, saj samo z negativnim epikutanim testom ne moremo zanesljivo izključiti možnosti navzkrižne reakcije. S tem namreč tvegamo, da bolniku svetujemo uporabo alternativ, pri katerih se lahko razvije preobčutljivostna reakcija.

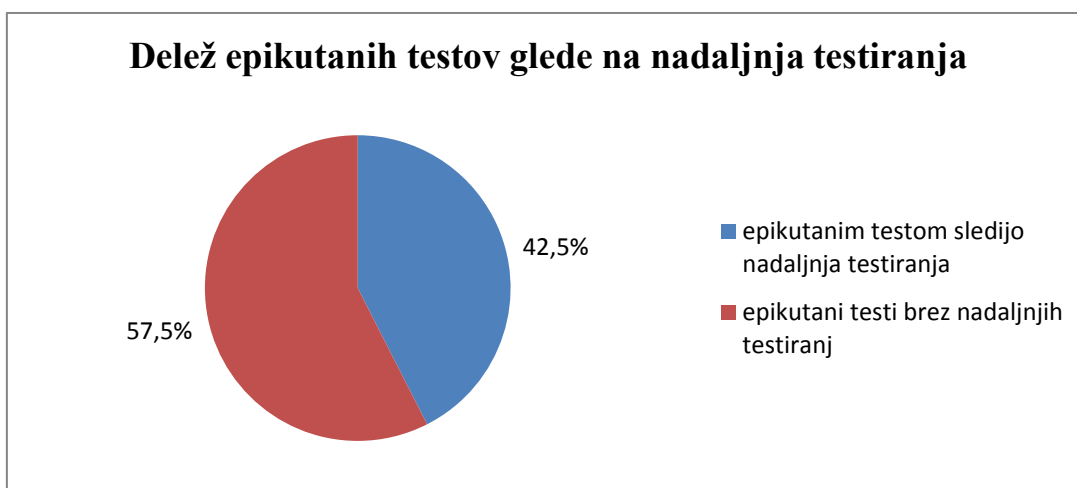
Po negativnem epikutanem testu so bile na Kliniki Golnik najbolj pogoste testirane alternativne učinkovine β -laktamski antibiotiki in analgetiki. Med β -laktamskimi antibiotiki je bilo opravljeno 17 OPT s penicilinskimi in 8 OPT s cefalosporinskimi antibiotiki. Penicilinske antibiotike so najpogosteje testirali pri srednji – visoki verjetnosti preobčutljivostne reakcije tipa IV, cefalosporinske antibiotike pa pri visoki verjetnosti preobčutljivostne reakcije tipa IV. Analgetike so testirali v 4 primerih, in sicer v 2 primerih pri nizki in 2 primerih pri srednji – visoki verjetnosti preobčutljivostne reakcije tipa IV. Vsi testi opravljeni z alternativnimi učinkovinami so bili negativni. Eden od razlogov velikega števila testiranj z β -laktamskimi antibiotiki je ta, da so to zdravila, ki se v današnjem času veliko uporabljajo. Na Kliniki Golnik si prizadevajo, da pri sumu preobčutljivosti na β -laktamske antibiotike izvedejo testiranja v celoti (z ZU s sumom povzročitve preobčutljivostne reakcije ter alternativno ZU) in tako preprečijo opustitev zdravljenja z antibiotikom, na katerega bolnik ni preobčutljiv. Nepopolno testiranje bi lahko vodilo v opustitev določenega ali celo večjega števila β -laktamskih antibiotikov (zaradi suma navzkrižnih reakcij), kar bi kot posledico imelo večje predpisovanje drugih protimikrobnih učinkovin (npr. makrolidni in kinolonski antibiotiki). To bi lahko privedlo do naraščanja odpornosti bakterij na protimikrobne učinkovine, več neželenih učinkov in višje stroške v bolnišnicah (41).

V študiji Wöhrle S. in Geusau A. (39) so bili ravno tako vsi provokacijski testi (94/94) opravljeni z alternativnimi ZU negativni, najpogostejši skupini zdravil pa sta bili analgetiki in lokalni anestetiki. V študiji Waton J. in sodelavci (35) so zabeležili manjši delež negativnih provokacijskih testov opravljenih z alternativnimi ZU, in sicer od 143 OPT je bilo 128 testov (89,5%) negativnih. Najpogostejše skupine testiranih alternativnih zdravil so bili protimikrobne ZU, rentgenska kontrastna sredstva in kortikosteroidi.

Čeprav v literaturi ni navedeno, da bi se po negativnem epikutanem testu nadaljnja testiranja opravila z alternativnimi učinkovinami, menimo, da če nadaljnje provokacijsko testiranje z ZU s sumom povzročitve preobčutljivostne reakcije ni mogoče, je provokacijsko testiranje alternativnih učinkovin primerno in ustrezno za bolnika. S tem bolniku zagotovimo ustrezno terapijo ob ponovni potrebi po zdravlilih.

4.2.3. BOLNIKI Z OCENO PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV, PRI KATERIH EPIKUTANEMU TESTU NISO SLEDILA NADALJNJA TESTIRANJA

Od 160 primerov, kjer je oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV podal vsaj 1 alergolog, epikutanim testom niso sledila nadaljnja testiranja v 92 primerih (57,5%) (Slika 10).



Slika 10: Delež epikutanih testov glede na nadaljnja testiranja pri bolnikih z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV

62 primerov brez nadaljnjih testiranj je bilo zabeleženo pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV in 30 primerov pri bolnikih, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV (Preglednica XVII).

Preglednica XVII: Število in delež epikutanih testov brez nadaljnjih testiranj, glede na skupini bolnikov z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV

Primeri z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV	Število epikutanih testov brez nadaljnjih testiranj/Število vseh epikutanih testov	Delež epikutanih testov (%)
<i>zelo verjetno tip IV</i>	62/120	51,7
<i>morda tip IV</i>	30/40	75

Pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV, nadaljnja testiranja niso bila opravljena v približno polovici primerov (51,7%), in sicer v 7 primerih po pozitivnem epikutanem testu in 55 primerih po negativnem epikutanem testu (Preglednica XVIII).

Preglednica XVIII: Primeri z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV brez nadaljnjih testiranj

Verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije	Pozitivni epikutani testi brez nadaljnjih testiranj		Negativni epikutani testi brez nadaljnjih testiranj		Skupni seštevek	
	Število	%	Število	%	Število	%
<i>nizka</i>	0	0	1	1,8	1	1,6
<i>nizka – srednja</i>	1	14,3	12	21,8	13	21,0
<i>srednja</i>	2	28,6	2	3,6	4	6,5
<i>srednja – visoka</i>	2	28,6	19	34,5	21	33,9
<i>visoka</i>	2	28,6	21	38,2	23	37,1
<i>skupni seštevek</i>	7	100	55	100	62	100

Deleže smo računali znotraj posameznih skupin (pozitivni epikutani testi; negativni epikutani testi; skupni seštevek).

Pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV, je bilo najmanj primerov brez nadaljnjih testiranj zabeleženo v skupini z nizko verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije (1,6%). To je bilo po pričakovanju, saj se zaradi manjše verjetnosti preobčutljivostne reakcije, alergologi lažje odločijo za nadaljnja testiranja. Največ primerov brez nadaljnjih testiranj je bilo zabeleženo pri visoki verjetnosti preobčutljivostne reakcije (37,1%), sledijo primeri s srednjo – visoko verjetnostjo preobčutljivostne reakcije tipa IV (33,9%). Tako pri visoki kot srednji – visoki verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije alergologi zaradi večje verjetnosti pozitivnega odgovora na provokacijsko testiranje, nadaljnjih testiranj z isto ZU načeloma ne opravijo. V teh primerih se na Kliniki Golnik odločijo za testiranje alternativne učinkovine, če je pričakovati, da bi se lahko razvila navzkrižna reakcija. Če obstaja alternativna učinkovina, za katero ni pričakovana navzkrižna reaktivnost, nadaljnjih testiranj ne opravijo.

Negativnim epikutanim testom v 8 primerih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV nadaljnja testiranja niso sledila zaradi suma na hujše oblike reakcij, in sicer v 4 primerih na DRESS (srednja – visoka verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije) in v 4 primerih na medikamentozni intersticijski nefritis (visoka verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije). To se sklada z literaturnimi podatki, ki navajajo, da je uporaba provokacijskega testa pri hujših oblikah preobčutljivostnih reakcij kontraindicirana. V takih primerih je priporočena izvedba epikutanih testov, ki so varna metoda z majhnim tveganjem za bolnika (6, 23, 25).

Od 40 primerov, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV, nadaljnjih testiranj ni bilo v 30 primerih (75,0%), in sicer v 1 primeru po pozitivnem epikutnem testu in 29 primerih po negativnem epikutnem testu (Preglednica XIX). Največ primerov brez nadaljnjih testiranj (60,0%) je bilo zabeleženo v skupini z nizko verjetnostjo tipa preobčutljivostne reakcije, kar ni bilo po pričakovanju, saj se pri teh bolnikih ponoven izbruh preobčutljivostne reakcije pričakuje z manjšo verjetnostjo. Najmanj primerov brez nadaljnjih testiranj (3,3%) je bilo v skupini z visoko verjetnostjo tipa preobčutljivostne reakcije, kar smo pričakovali, saj se v teh primerih alergologi velikokrat odločijo za testiranje alternativnih učinkovin.

Preglednica XIX: Primeri brez nadaljnjih testiranj pri bolnikih, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV

Verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije	Pozitivni epikutani testi brez nadaljnjih testiranj		Negativni epikutani testi brez nadaljnjih testiranj		Skupni seštevek	
	Število	%	Število	%	Število	%
<i>nizka</i>	0	0	18	62,1	18	60,0
<i>nizka – srednja</i>	0	0	7	24,1	7	23,3
<i>srednja</i>	1	100	1	3,4	2	6,7
<i>srednja – visoka</i>	0	0	2	6,9	2	6,7
<i>visoka</i>	0	0	1	3,4	1	3,3
<i>skupni seštevek</i>	1	100	29	100	30	100

Deleže smo računali znotraj posameznih skupin (pozitivni epikutani testi; negativni epikutani testi; skupni seštevek).

Če združimo primere z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV in primere bolnikov, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV, vidimo da v 57,5% (84/146) negativnemu epikutanemu testu niso sledila nadaljnja testiranja:

- v 8 primerih nadaljnja testiranja niso bila opravljena saj so sumili na hujše oblike reakcij (DRESS, medikamentozni intersticijski nefritis)
- v 10 primerih nadaljnjih testiranj niso opravili, saj so s testiranjem ugotovili, da je bila za preobčutljivostno reakcijo odgovorna druga učinkovina, ki je bila sočasno vzeta
- v 6 primerih so nadaljnja testiranja bila načrtovana
 - v 2 primerih podatkov o izvedbi testov nismo našli
 - v 4 primerih so testi načrtovani v prihodnosti
- v 2 primerih nadaljnjih testov niso načrtovali, saj bolnika zdravila ne bosta več potrebovala
- v 5 primerih so bolnikom svetovali uporabo alternativnih učinkovin, katere so že prejeli brez težav.

V preostalih 53 od 84 primerov, vzroka, zakaj negativnim epikutanim testom niso sledila nadaljnja testiranja, ne poznamo. Včasih izvedbo nadaljnjih testiranj odklonijo bolniki sami, saj je bila prvotno povzročena preobčutljivostna reakcija neprijetna izkušnja, ki je ne želijo ponovno izkusiti. Smernice priporočajo po negativnem epikutanem testu, razmislek o provokacijskem testiranju z isto učinkovino, saj samo po negativnem epikutanem testu ne moremo zatrditi, da bolnik ni preobčutljiv na testirano učinkovino (6, 35). Pri bolnikih, kjer nadaljnja testiranja niso bila opravljena, obstaja nevarnost preobčutljivostne reakcije ob ponovni uporabi učinkovine.

Pri bolnikih z zelo verjetno preobčutljivostno reakcijo tipa IV in bolnikih, kjer je preobčutljivostna reakcija morda tipa IV, po pozitivnih epikutanih testih nadaljnja testiranja niso bila opravljena v 57,1% (8/14):

- v 6 primerih so bolnikom svetovali uporabo alternativnih učinkovin, katere so že prejeli brez težav
- v 2 primerih vzroka, zakaj nadaljnjih testiranj ni bilo, ne poznamo.

Smernice priporočajo v primeru pozitivnega epikutanega testa razmislek o provokacijskem testu z ustrežno alternativo ZU. Ker so to primeri, pri katerih bolniku odsvetujejo uporabo ZU s pozitivnim epikutanim testom, bi bilo testiranje alternativnih učinkovin, pri katerih obstaja sum navzkrižne reakcije, smiselno, saj bi bolniku le na ta način lahko ustrezno svetovali o varni uporabi primernih alternativ, ki jih bo bolnik v prihodnosti mogoče potreboval. Če alternativne ZU ni in je zdravljenje nujno potrebno, se glede na posameznega bolnika razmisli o izvedbi provokacijskega testa ali pa desenzibilizaciji z odgovorno ZU (5, 6, 14).

V preglednici XX sta predstavljeni najpogostejši skupini učinkovin brez nadaljnjih testiranj, glede na verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije.

Preglednica XX: Najpogostejši skupini učinkovin brez nadaljnjih testiranj

Verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije	Protimikrobne zdravilne učinkovine	NSAID
<i>nizka</i>	3	1
<i>nizka-srednja</i>	1	0
<i>srednja</i>	2	1
<i>srednja-visoka</i>	11	7
<i>visoka</i>	14	2

Pri bolnikih z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV je bilo glede na skupino učinkovin največ primerov brez nadaljnjih testiranj pri protimikrobnih ZU (31 primerov) in NSAID (11 primerov). V skupini protimikrobnih ZU je največ primerov brez nadaljnjih testiranj zabeleženo pri visoki verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije (14 primerov), v skupini NSAID pa pri srednji – visoki verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije (7 primerov). Razlog tako velikemu številu brez nadaljnjih testiranj pri teh skupinah zdravil je v veliki meri ta, da so bolniki večinoma že brez težav prejeli ustrezne alternative in bolniku ni potrebno iskati dodatnih alternativ.

5. SKLEP

V raziskavi, ki smo jo izvedli na Kliniki Golnik smo prišli do naslednjih ugotovitev:

- Od 109 bolnikov s celokupno opravljenih 299 epikutanih testov, je bila ocena preobčutljivostne reakcije tipa IV s strani vsaj 1 alergologa podana 96 bolnikom (88,1%), pri katerih je bilo celokupno opravljeno 191 epikutanih testov (63,9%).
- Od 191 primerov z oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV sta alergologa v 138 primerih (72,3%) podala enotno oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV, v 1 primeru (0,5%) sta bila alergologa mnenja, da je preobčutljivostna reakcija lahko potekala po tipu I ali tipu IV, v 35 primerih (18,3%) je oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV podal samo 1 alergolog in v 17 primerih (8,9%) so se ocene tipa preobčutljivostne reakcije med alergologoma razlikovale.
- Od 163 epikutanih testov je bilo 14 testov (8,6%) pozitivnih, 146 (89,6%) negativnih in v 3 primerih (1,8%) so rezultati bili dvomljivi. Razlog večjega deleža negativnih epikutanih testov je lahko tudi testiranje bolnikov, pri katerih ni mogoče jasno določiti, ali gre za zakasnjeno preobčutljivostno reakcijo.
- Med predtestno oceno alergologov o verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije in pozitivnimi epikutanimi testi nismo ugotovili povezave. Delež pozitivnih epikutanih testov je bil v 4 od 5 skupinah verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije (nizka, nizka – srednja, srednja in visoka) enak, kar je bilo v nasprotju s pričakovanji. Število vseh testov je bilo prenizko, da bi lahko ugotavljali statistično povezavo.
- Po 14 pozitivnih epikutanih testih so nadaljnji OPT z isto učinkovino opravili v 2 primerih. Oba OPT sta bila pozitivna. Alternativne učinkovine so testirali v 5 primerih (35,7%), pri katerih je bilo celokupno izvedenih 7 OPT. Vsi OPT alternativnih učinkovin so bili negativni.
- Od 146 negativnih epikutanih testih so nadaljnji provokacijski test z isto učinkovino opravili v 33 primerih (22,6%). V 26 primerih je OPT bil negativen, v 7 primerih pa pozitiven (lažno negativni epikutani testi).
- Po negativnem epikutanem testu je bilo opravljenih 37 OPT z alternativno učinkovino, ki so bili negativni. Najbolj pogosto testirane alternativne učinkovine so bile β -laktamski antibiotiki in analgetiki.

- Po epikutanem testu z ZU s sumom povzročitve preobčutljivostne reakcije, nadaljnjih testiranj ni bilo v 92 primerih (57,5%).
- Na Kliniki Golnik se odločijo za nadaljnja provokacijska testiranja le z učinkovinami, ki so nujno potrebne za bolnika in ne obstaja nobena varna alternativa ter izvorna preobčutljivostna reakcija ni bila potencialno ogrožajoča. Alternativne učinkovine testirajo, če je pričakovati navzkrižno reakcijo.

Menimo, da bi bilo v primeru negativnih epikutanih testov in življenje ne ogrožajoče prvotne preobčutljivostne reakcije, smiselno opraviti provokacijsko testiranje z isto učinkovino, saj samo z negativnim epikutanim testom ne moremo ovreči suma na preobčutljivost. Pri bolnikih s pozitivnimi epikutanimi testi bi bilo potrebno opraviti nadaljnja testiranja z alternativnimi učinkovinami, če pri njih obstaja sum navzkrižne reakcije, kar je na Kliniki Golnik praksa. S tem bolniku omogočimo izbiro ustreznih alternativ, ki jih bo v prihodnosti mogoče potreboval.

6. LITERATURA

1. Schrijvers R, Gilissen L, Chiriac AM, et al: Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. *Clin Transl Allergy* 2015; 5:31: 1-10
2. Friedmann PS, Ardern-Jones M: Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10(4): 291-296
3. Schnyder B, Brockow K: Pathogenesis of drug allergy-current concepts and recent insights. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 1376-1383
4. Pichler WJ: An approach to the patient with drug allergy. Up to date (online) 10. april 2015, (Dostop: 4.11.2015)
5. Solensky R, Khan DA: Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 273e1-273e64
6. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al: BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 43-61
7. Riedl MA, Casillas AM: Adverse drug reactions: Types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003; 68(9): 1781-1790
8. Moore N, Biour M, Paux G, et al: Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. *Lancet* 1985; ii: 1056-1058
9. Adam J, Pichler WJ, Yerly D: Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71:5: 701-707
10. Elektronski vir: <http://emedicalhub.com/maculopapular-rash/> (Dostop: 21.6.2017)
11. DermNet Editorial Board Department of Dermatology: Fixed drug eruption. *DermNet NZ – All about the skin* (online) 2001, (Dostop: 21.6.2017)
12. Schnyder B, Pichler WJ: Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(3): 268-272
13. Romano A, Viola M, Gaeta F, et al: Patch testing in non-immediate drug eruptions. *Allergy, Asthma and Clin Immunol* 2008; 4(2): 66-74
14. Romano A, Guéant-Rodriguez R-M, Viola M, et al: Cross-reactivity among drugs: clinical problems. *Toxi* 2005; 209: 169-179
15. Benno S: Approach to the Patient with Drug Allergy. *Med Clin N Am* 2010; 94: 665-679

16. Spiewak R: Patch testing for contact allergy and allergic contact dermatitis. *The Open Allergy J* 2008; 1: 42-51
17. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al: European society of contact dermatitis guideline for diagnostic patch testing-recommendations on best practice. *Cont Derm* 2015; 73(4): 195-221
18. Gonçalo M, Bruynzeel DP: Contact Dermatitis: Patch testing in adverse drug reactions. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010; 475-491
19. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, et al: Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Cont Derm* 2001; 45: 321-328
20. Brockow K, Romano A, Blanca M, et al: General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51
21. 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
22. Ingber A: Contact dermatitis and patch tests in pregnancy. *Curr Derm Rep* 2014; 3: 141-143
23. Barbaud A, Collet E, Milpied B, et al: A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Derm* 2013; 168: 555-562
24. Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet M-L, et al: Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Cont Derm* 1996; 35: 234-236
25. Santiago F, Gonçalo M, Vieira R, et al: Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Cont Derm* 2010; 62: 47-53
26. Depta J.P.H, Pichler WJ: Cross-reactivity with drugs at the T cell level. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 261-267
27. Pichler WJ, Daubner B, Kawabata T: Drug hypersensitivity: Flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity. *J of Derm* 2011; 38: 216-221
28. Buonomo A, Nucera E, Pecora V, et al: Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with cell-mediated allergy to penicillins. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24(5): 331-337

29. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, et al: Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16:24
30. Trcka J, Seitz CS, Bröcker EB, et al: Aminopenicillin-induced exanthema allows treatment with certain cephalosporins or phenoxymethyl penicillin. *J of Antimicrob Chemother* 2007; 60: 107-111
31. Romano A, Di Fonso M, Papa G, et al: Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy* 1995; 50: 113-118
32. Bohan KH, Mansuri TF, Wilson NM: Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome: Implications for Pharmaceutical Care. *Pharm* 2007; 27(10): 1425-1439
33. Seitz CS, Pfeuffer P, Raith P, et al: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: cross-reactivity with tricyclic antidepressant agents. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 698-702
34. Sierra NM, Garcia B, Marco J, et al: Cross hypersensitivity syndrome between phenytoin and carbamazepine. *Pharm World Sci* 2005; 27: 170-174
35. Waton J, Tréchet P, Loss-Ayav C, et al: Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Br J Derm* 2009; 160: 786-794
36. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O: The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Derm* 2005; 152: 968-974
37. Osawa J, Naito S, Aihara M, et al: Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions. *The J Derm* 1990; 17: 235-239
38. Wahlberg JE, Lindberg M: *Contact Dermatitis: Patch testing*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2006: 365-390
39. Wöhrl S, Geusau A: Patients with drug reactions – is it worth testing? *Allergy* 2006; 61: 928-934
40. Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, et al: Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Drug safety* 2009; 32(5): 391-408
41. Macy E, Contreras R: Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin »allergy« in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(3): 790-796

7. PRILOGE

Priloga 1: Odločba Komisije za medicinsko etiko Republike Slovenije

	REPUBLIKA SLOVENIJA MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE	
Štefanova ulica 5, 1000 Ljubljana		T: 01 478 60 01 F: 01 478 60 58 E: gp.mz@gov.si www.mz.gov.si
Asist. Maja Jošt, mag. farm. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik Golnik 36 4204 Golnik		
Številka:	0120-114/2015-2 KME 68/06/15	
Datum:	11. julij 2015	
Zadeva:	Ocena etičnosti	
Spoštovana gospa asistentka mag. Jošt, z datumom 9. 5. 2015 ¹ ste Komisiji za medicinsko etiko (KME) poslali v oceno etične primernosti predlog raziskave z naslovom: <i>"Analiza kakovosti obravnave bolnikov s sumom na preobčutljivost za zdravila." Posamezni deli raziskave bodo vključeni v naloge študentov magistrskega študijskega programa Farmacija.</i> KME je na svoji seji 23. junija 2015 ocenila, da za izvedbo raziskave ni etičnih zadržkov. Lep pozdrav,		
Pripravil: Tone Žakelj		 dr. Božidar Voljč, dr. med., predsednik KME
P.S.: Pri morebitnih nadaljnjih dopisih v zvezi z raziskavo se obvezno sklicujte na številki tega dopisa.		
<hr/> ¹ KME je vlogo prejela 28. 5. 2015.		

Priloga 2

V prilogi so zbrani rezultati naše raziskave, ki je bila izvedena na Kliniki Golnik. Zbrani podatki se nanašajo le na bolnike, kjer je oceno preobčutljivostne reakcije tipa IV podal vsaj 1 alergolog. Oznaka VTPR pomeni verjetnost tipa preobčutljivostne reakcije, n = nizka, s = srednja in v = visoka. / pomeni, da testiranje ni bilo izvedeno, * pomeni, da je oceno verjetnosti tipa preobčutljivostne reakcije podal samo 1 alergolog, ET = epikutani test in OPT = peroralni provokacijski test. S praznim prostorom je označeno, če podatki v alergološki dokumentaciji niso bili zabeleženi.

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV					ALTERNATIVNA ZU			
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
1.	acetilsalicilna kislina	n – s	neg	neg	/	/	/	/
2.	acetilsalicilna kislina	v	neg	neg	/	/	/	/
3.	acetilsalicilna kislina	v	neg	neg	neg	paracetamol, ketoprofen	ET	oboje neg
4.	acitretin	n – s	neg	neg	/	/	/	/
5.	alopurinol	s – v	neg	neg	neg	/	/	/
6.	amlodipin	n – s	neg	neg	/	/	/	/
7.	amoksicilin	v	neg	neg	/	cefuroksim	OPT	neg

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV						ALTERNATIVNA ZU		
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
8.	amoksicilin	v	neg	neg	/	/	/	/
9.	amoksicilin	v	neg	neg	/	amoksicilin s klavulansko kislino	OPT	neg
10.	amoksicilin	v	neg	neg	neg	fenoksimetilpenicilin	OPT	neg
11.	amoksicilin	v	neg	neg	/	amoksicilin s klavulansko kislino	OPT	neg
						penicilin G	ET	neg
12.	amoksicilin, klavulanska kislina	n	neg	neg	/	/	/	/
13.	amoksicilin, klavulanska kislina	n in v	neg	neg	/	/	/	/
14.	amoksicilin, klavulanska kislina	n in v	neg	neg	/	amoksicilin, fenoksimetilpenicilin	OPT	oboje neg
15.	amoksicilin, klavulanska kislina	s – v	neg	neg	/	fenoksimetilpenicilin	ET	neg
16.	amoksicilin, klavulanska kislina	s – v	neg	neg	/	/	/	/
17.	amoksicilin, klavulanska kislina	v	neg	neg	/	/	/	/

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV					ALTERNATIVNA ZU			
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
18.	amoksicilin, klavulanska kislina	s – v	neg	neg	/	/	/	/
19.	amoksicilin, klavulanska kislina	s – v	neg	neg	/	/	/	/
20.	amoksicilin, klavulanska kislina	v	neg	neg	/	cefuroksim	OPT	neg
21.	amoksicilin, klavulanska kislina	v	poz	poz	/	cefuroksim	ET	neg
22.	amoksicilin, klavulanska kislina	*	neg	neg	/	/	/	/
23.	amoksicilin, klavulanska kislina	s	neg	neg	/	amoksicilin, fenoksimetilpenicilin	OPT	oboje neg
24.	amoksicilin, klavulanska kislina	n	neg	neg	/	/	/	/
25.	amoksicilin, klavulanska kislina	n	neg	neg	/	fenoksimetilpenicilin	ET	neg
26.	amoksicilin, klavulanska kislina	n	neg	neg	neg	/	/	/
27.	amoksicilin, klavulanska kislina	s – v	neg	neg	/	amoksicilin	OPT	neg
28.	amoksicilin, klavulanska kislina	s – v	neg	neg	neg	/	/	/

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV					ALTERNATIVNA ZU			
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
29.	amoksicilin, klavulanska kislina	s – v	neg	neg	neg	amoksicilin, fenoksimetilpenicilin	OPT	oboje neg
30.	atorvastatin	n – s	neg	neg	/	/	/	/
31.	atorvastatin	n in v	neg	neg	/	/	/	/
32.	azitromicin	v	neg	neg	poz	/	/	/
33.	azitromicin	s	neg	neg	/	klaritromicin	ET	neg
34.	azitromicin	n in v	neg	neg	/	klindamicin	ET	neg
35.	bacitracin, neomicin	s	neg	neg	/	/	/	/
36.	betametazon	n – s	neg	neg	/	/	/	/
37.	betametazon	n	neg	neg	/	/	/	/
38.	bimatoprost	v	neg	neg	/	/	/	/
39.	bisoprolol	n – s	neg	neg	/	/	/	/

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV					ALTERNATIVNA ZU			
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
40.	bisoprolol	n – s	neg	neg	/	/	/	/
41.	brinzolamid	n in v	neg	neg	/	/	/	/
42.	cefuroksim	*	neg	neg	/	cefiksim	ET	neg
43.	ceftriakson	v	neg	neg	/	/	/	/
44.	ciprofloksacin	n – s	neg		/	moksifloksacin	ET	neg
45.	ciprofloksacin	s	neg	neg	neg	/	/	/
46.	ciprofloksacin	s	neg	neg	neg	klindamicin	ET	neg
47.	ciprofloksacin	s – v	neg	neg	neg	fenoksimetilpenicilin	ET	neg
48.	ciprofloksacin	s – v	neg	neg	/	/	/	/
49.	ciprofloksacin	*	neg	neg	/	cefiksim	ET	neg
50.	ciprofloksacin	v		neg	/	/	/	/

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV					ALTERNATIVNA ZU			
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
51.	dalteparin	s – v	neg	neg	/	/	/	/
52.	deksametazon	n in v	neg		/	/	/	/
53.	deksametazon, neomicin, polimiksinijev sulfat	n in v	neg		/	/	/	/
54.	didrogesteron	s	neg	neg	/	/	/	/
55.	diklofenak	s – v	neg		/	meloksikam	OPT	neg
56.	diklofenak	s – v	neg	neg	/	/	/	/
57.	doksazosin	n	neg	neg	/	irbesartan, valsartan, telmisartan, amlodpin, lacidipin	ET	vsi neg
58.	doksiciklin	n	neg	neg	neg	amoksicilin s klavulansko kislino	OPT	neg
59.	escitalopram	n	neg	neg	/	/	/	/
60.	esomeprazol	v	neg	neg	/	pantoprazol	OPT	neg

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV					ALTERNATIVNA ZU			
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
61.	esomeprazol	n	neg	neg	/	/	/	/
62.	estradiolvalerat, norgestrel	n – s	neg	neg	/	/	/	/
63.	etorikoksib	v	neg	neg	/	/	/	/
64.	etorikoksib	n in v	neg	neg	/	/	/	/
65.	fenoksimetilpenicilin	v	neg	neg	/	cefuroksim	OPT	neg
66.	fenoksimetilpenicilin	n – s	neg	poz	poz	cefiksim	OPT	neg
						cefuroksim	ET + OPT	neg
						ceftriakson, amoksicilin s klavulansko kislino	ET	neg
67.	fenoksimetilpenicilin	n – s	neg	neg	neg	/	/	/
68.	fenoksimetilpenicilin	n	neg	neg	/	cefiksim	ET	neg
						cefuroksim	ET + OPT	neg
69.	fenoksimetilpenicilin	n – s	neg	neg	poz	cefiksim	OPT	neg
						cefuroksim	ET + OPT	neg
						ceftriakson, amoksicilin s klavulansko kislino	ET	neg

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV						ALTERNATIVNA ZU		
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
70.	fenoksimetilpenicilin	s – v	neg	neg	/	/	/	/
71.	flukloksacilin	s – v	neg	neg	/	/	/	/
72.	diklofenak	n in v	neg	/	/	ibuprofen	ET	neg
73.	gabapentin	n	neg	neg	/	/	/	/
74.	gentamicin	n in v	?	neg	/	/	/	/
75.	gentamicin	s	neg	neg	neg	/	/	/
76.	gentamicin	v		neg	/	/	/	/
77.	gentamicin	v	neg	neg	/	/	/	/
78.	gentamicin	n	neg	neg	/	/	/	/
79.	glatiramer acetat	n in v	neg	neg	/	/	/	/
80.	glibenklamid	n – s	neg	neg	/	/	/	/

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV					ALTERNATIVNA ZU			
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
81.	hidrokortizon	n in v	neg		/	/	/	/
82.	holekalciferol	n	neg	neg	/	/	/	/
83.	ibuprofen	s – v	neg	neg	/	paracetamol	ET + OPT	neg
84.	ibuprofen	v	neg	neg	neg	/	/	/
85.	ibuprofen	s – v	neg	neg	/	/	/	/
86.	ibuprofen	v	neg	neg	/	/	/	/
87.	ibuprofen	n	neg	neg	/	/	/	/
88.	indapamid	n	neg	/	/	/	/	/
89.	indometacin	s – v	neg	neg	/	/	/	/
90.	itrakonazol	v	neg	neg	/	/	/	/
91.	karbamazepin	*	neg		/	/	/	/

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV					ALTERNATIVNA ZU			
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
92.	karbamazepin	v	neg	neg	/	/	/	/
93.	ketotifen	n – s	neg	poz	/	/	/	/
94.	klaritromicin	s – v	neg	neg	neg	amoksicilin	OPT	neg
95.	klaritromicin	v	neg	neg	neg	amoksicilin s klavulansko kislino	OPT	neg
96.	klaritromicin	v	neg	neg	neg	fenoksimetilpenicilin	OPT	neg
97.	klindamicin	s – v	neg	neg	/	amoksicilin, fenoksimetilpenicilin	OPT	oboje neg
98.	klindamicin	v		neg	/	/	/	/
99.	klindamicin	v	neg	neg	/	/	/	/
100.	klindamicin	v	neg	neg	/	/	/	/
101.	klindamicin	v	poz	poz	/	/	/	/
102.	klindamicin	n – s	neg	neg	/	/	/	/

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV					ALTERNATIVNA ZU			
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
103.	klindamicin	v	poz		/	/	/	/
104.	klindamicin	v	neg		/	cefuroksim	ET + OPT	neg
						ceftriakson, ceftazidim	ET	neg
105.	klindamicin	s – v	neg		poz			
106.	klindamicin	n – s	poz	poz	/	cefiksim	OPT	neg
						cefuroksim	ET + OPT	neg
						ceftriakson, amoksicilin s klavulansko kislino	ET	neg
107.	klindamicin	v	neg	neg	/	cefiksim	ET	neg
						cefuroksim	ET + OPT	neg
108.	klindamicin	n – s	neg	neg	neg	amoksicilin, fenoksimetilpenicilin	OPT	oboje neg
109.	klindamicin	v	neg	neg	/	/	/	/
110.	klindamicin	v	neg	neg	/	/	/	/
111.	klindamicin	n in v	neg	neg	/	/	/	/
112.	klindamicin	n in v		neg	/	fenoksimetilpenicilin	OPT	neg
						amoksicilin	ET	neg

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV						ALTERNATIVNA ZU		
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
113.	klindamicin	s	neg	neg/poz	/	/	/	/
114.	klindamicin	s – v	poz	poz	/	/	/	/
115.	klindamicin	s – v	neg	neg	/	/	/	/
116.	klindamicin	s – v	poz	poz	/	/	/	/
117.	klindamicin	v			/	cefuroksim	OPT	
118.	klindamicin	n in v	neg	neg	/	/	/	/
119.	kloksacilin	s – v	neg	neg	/	/	/	/
120.	kloksacilin	v		neg	/	/	/	/
121.	kloksacilin	n in v		poz?	/	fenoksimetilpenicilin	OPT	neg
						amoksicilin	ET	neg
122.	kloksacilin	v	neg	neg	/	amoksicilin s klavulansko kislino	OPT	neg
						amoksicilin	ET	neg
123.	kloksacilin	s	neg	neg	poz	/	/	/

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV						ALTERNATIVNA ZU		
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
124.	klopidogrel	v	neg	neg	poz/neg	/	/	/
125.	klopidogrel	n	neg	neg	/	/	/	/
126.	lamotrigin	v	neg	neg	/	/	/	/
127.	lansoprazol	n	neg	neg	/	/	/	/
128.	levetiracetam	*	neg	neg	/	valprojska kislina	ET	neg
129.	levetiracetam	n – s	neg	neg	/	/	/	/
130.	levofloksacin	n	neg	neg	/	amoksicilin s klavulansko kislino	OPT	neg
131.	losartan	n	neg	neg	/	irbesartan, valsartan, telmisartan, amlodpin, lacidipin	ET	vsi neg
132.	losartan	n	neg	neg	/	irbesartan, valsartan, telmisartan, amlodpin, lacidipin	ET	vsi neg
133.	meloksikam	s	poz	poz	/	/	/	/

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV						ALTERNATIVNA ZU		
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
134.	mesalazin	v	neg	neg	neg	sulfasalazin	ET	neg
135.	metformin	n	neg	neg	/	/	/	/
136.	metformin	n – s	neg	mejno poz	/	/	/	/
137.	metilprednizolon	n	neg	neg	neg	deksametazon	ET	neg
138.	metronidazol	s	neg	neg	neg	/	/	/
139.	metronidazol	s – v	neg	neg	/	/	/	/
140.	metronidazol	n in v	?	neg	/	/	/	/
141.	midekamicin	n	neg	neg	neg	/	/	/
142.	midekamicin	n in v	neg	neg	/	klindamicin	ET	neg
143.	mikonazol	v	neg	neg	/	/	/	/
144.	moksifloksacin	s – v	neg	neg	/	/	/	/

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV					ALTERNATIVNA ZU			
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
145.	montelukast	n in v	neg	neg	/	/	/	/
146.	naproksen	s – v	neg	neg	/	/	/	/
147.	naproksen	s – v	neg	neg	/	/	/	/
148.	naproksen	s – v	neg	neg	/	/	/	/
149.	naproksen	s – v	neg	neg	/	/	/	/
150.	natrijev levotiroksinat	n – s	neg	neg	/	/	/	/
151.	natrijev metamizolat	v	neg	neg	neg	/	/	/
152.	natrijev metamizolat	n	neg	neg	/	acetilsalicilna kislina, diklofenak	OPT	oboje neg
153.	natrijev metamizolat	s – v	neg	?	/	/	/	/
154.	natrijev metamizolat	n	poz	/	/	acetilsalicilna kislina	ET + OPT	neg
						etorikoksib, diklofenak, naproksen, meloksikam	ET	neg
155.	nifedipin	n – s	neg	neg	/	/	/	/

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV						ALTERNATIVNA ZU		
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
156.	nitrofurantoin	v	neg	neg	neg	/	/	/
157.	oksikodon,nalokson	v	neg	neg	/	/	/	/
158.	okskarbazepin	n – s	neg	neg	/	/	/	/
159.	pantoprazol	n in v	poz	poz	/	lansoprazol, omeprazol, esomeprazol	ET	vse neg
160.	pantoprazol	n in v	neg	/	/	lansoprazol, omeprazol, esomeprazol	ET	vse neg
161.	pantoprazol	n	neg	neg	/	/	/	/
162.	pantoprazol	v	neg	neg	neg	/	/	/
163.	pantoprazol	n in v	neg	/	/	lansoprazol, omeprazol, esomeprazol	ET	vse neg
164.	pantoprazol	n – s	neg	neg	/	/	/	/
165.	paracetamol	s – v	neg		/	acetilsalicilna kislina	ET + OPT	neg
166.	paracetamol	n in v	neg	/	/	ibuprofen	ET	neg

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV						ALTERNATIVNA ZU		
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
167.	paracetamol	n	neg	/	/	acetilsalicilna kislina	ET + OPT	neg
						etorikoksib, diklofenakk, naproksen, meloksikam	ET	neg
168.	paracetamol	v	neg	neg	poz	/	/	/
169.	paracetamol	s – v	neg		poz	/	/	/
170.	paracetamol, tramadol	n	poz	/	poz	acetilsalicilna kislina	ET + OPT	neg
						etorikoksib, diklofenakk, naproksen, meloksikam	ET	neg
171.	perindopril	n – s	neg	neg	/	/	/	/
172.	perindopril	n – s	neg	neg	/	/	/	/
173.	ramipril	n	neg	neg	/	/	/	/
174.	risperidon	n	neg	/	/	/	/	/
175.	rosuvastatin	s	neg	neg	/	/	/	/
176.	sulfametoksazol, trimetoprim	s – v	neg	neg	/	amoksicilin, fenoksimetilpenicilin	OPT	oboje neg

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV						ALTERNATIVNA ZU		
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
177.	sulfametoksazol, trimetoprim	v	neg	neg	/	amoksicilin s klavulansko kislino	OPT	neg
178.	sulfametoksazol, trimetoprim	v	neg	neg	/	fenoksimetilpenicilin	OPT	neg
179.	sulfasalazin	s – v	neg	neg	poz	/	/	/
180.	tazobaktam, piperacilin	s – v	neg	neg	/	/	/	/
181.	tamoksifen	n	neg	neg	/	/	/	/
182.	timolol, brimonidin	n in v	neg	neg	/	hipromeloza	ET	neg
183.	timolol, travoprost	v	neg	neg	/	/	/	/
184.	tobramicin	s	neg	poz	/	/	/	/
185.	tramadol	n	poz	/	/	acetilsalicilna kislina	ET + OPT	neg
						etorikoksib, diklofenakk, naproksen, meloksikam	ET	neg
186.	tramadol	v			/	/	/	/

Nadaljevanje Priloge 2

ZU S SUMOM POVZROČITVE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE TIPA IV						ALTERNATIVNA ZU		
Št.	ZU	VTPR	Epikutani test		OPT	ZU	Opravljeni testi	rezultati
			Rezultat 48 ur	Rezultat 72 ur				
187.	tropsijev klorid	s	neg	neg	neg	/	/	/
188.	varfarin	n – s	neg	neg	/	/	/	/
189.	venlafaksin	n	neg	/	/	/	/	/
190.	vitamin A	n – s	neg	neg	/	/	/	/
191.	železov (III) oksid, polimaltoza	n	neg	neg	/	/	/	/