

**UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO**

SANELA FAZLIĆ

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SANELA FAZLIĆ

**ANALIZA REZULTATOV MERJENJA SPECIFIČNIH IgE PROTITELES MED
LETI 2003 IN 2012 NA KLINIKI GOLNIK**

ANALYSIS OF THE RESULTS OF MEASUREMENT OF THE SPECIFIC IgE
ANTIBODIES IN THE PERIOD FROM 2003 TO 2012 AT THE CLINIC GOLNIK

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, oktober 2014

Diplomsko nalogo sem opravljala na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. ter somentorstvom doc. dr. Petra Korošca, univ. dipl. biol.

Zahvala

Družini in prijateljem, ki so mi v času študija in izdelave diplomske naloge stali ob strani. Mentorju, prof. dr. Alešu Mrharju in somentorju doc.dr. Petru Korošču za pomoč in vodenje pri izdelavi naloge.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. ter somentorstvom doc. dr. Petra Korošca, univ. dipl. biol.

Ljubljana, oktober 2014

Sanela Fazlić

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Danijel Kikelj

Članica diplomske komisije: doc. dr. Pegi Ahlin Grabnar

SEZNAM KRATIC

MHC	Poglavitni histokompatibilnostni kompleks
APC	Antigen predstavitvene celice
AGEP	Akutna generalizirana eksantematozna pustuloza
SJS	Stevens – Johnsonov sindrom
TEN	Toksična epidermalna nekroliza
RIA	Radioimunski test (<i>Radio Immuno Assay</i>)
RIST	Radioimunosorbentni test (<i>Radio Immuno Sorbent Test</i>)
FIA	Fluoroimunski test (<i>Fluoro Immuno Assay</i>)
RAST	Radioalergosorbentni test (<i>Radio Allergo Sorbent Test</i>)
FEIA–CAP	Fluoroencimsko imunski test ali ImmunoCAP (<i>Fluorometric Enzymatic Immuno Capture Assay</i>)
BAT	Test aktivacije bazofilcev (<i>Basophil Activation Test</i>)
LTT	Test transformacije limfocitov (<i>Lymphocyte transformation test</i>)
SPT	Kožni vbodni test (<i>Skin Prick Test</i>)
IDT	Intradermalni test
OPT	Oralni provokacijski test
PPT	Parenteralni provokacijski test

Kazalo

POVZETEK	8
ABSTRACT	10
1.1 IMUNSKI SISTEM.....	12
1.1.1 Prirojen in pridobljen imunski odziv	12
1.1.2 Limfociti B	13
1.1.3 Limfociti T.....	14
1.1.4 Haptenski/prohaptenski ter Pi koncept	14
1.2 MEHANIZMI PREOBČUTLJIVOSTNIH REAKCIJ, POVZROČENIH Z ZDRAVILI	15
1.2.1 Značilnosti preobčutljivostnih reakcij na zdravila.....	15
1.2.2 Mehanizmi nastanka preobčutljivosti, povzročene z zdravili	16
1.3 PREOBČUTLJIVOST ZA PENICILINSKE ANTIBIOTIKE	18
1.4 TESTIRANJE PREOBČUTLJIVOSTI ZA PENICILINSKE ANTIBIOTIKE.....	18
1.4.1 Diagnostika alergijskih bolezní <i>in vitro</i>	18
1.4.2 Diagnostika alergijskih bolezní <i>in vivo</i>	20
2 NAMEN DELA.....	21
3 MATERIALI IN METODE	22
3.1 MATERIALI IN METODE	22
3.1.1 Metode merjenja specifičnih IgE na Kliniki Golnik	22
3.1.2 Metode merjenja celokupnih IgE na Kliniki Golnik	24
3.1.3 Potek dodatnih testiranj preobčutljivosti	24
3.2 PREISKOVANE UČINKOVINE	25
3.2.1 Penicilin V (fenoksimetilpenicilin)	25
3.2.2 Penicilin G (benzilpenicilin).....	26
3.2.3 Amoksicilin	27
4 REZULTATI.....	28
4.1 Pogostost testiranja preobčutljivosti za penicilinske antibiotike na Kliniki Golnik..	28
4.1.1 Pregled testiranja preobčutljivosti za penicilin V.....	29
4.1.2 Pregled testiranja preobčutljivosti za penicilin G.....	31
4.1.3 Pregled testiranja preobčutljivosti za amoksicilin	33
4.2 Vpliv celokupnih IgE na izide testiranj specifičnih IgE.....	34
4.3 Izključitev lažno pozitivnih izidov testiranj iz nekaterih analiz	38
4.4 Vpliv spola na razvoj preobčutljivosti za zdravila	38
4.5 Primerjava testov med posameznimi penicilinskimi antibiotiki.....	40
4.6 Pregled izraženih kliničnih znakov preobčutljivostnih reakcij	42

4.6.1 Primerjava števila žensk in moških, ki so opisali znake preobčutljivosti za določen penicilinski antibiotik.....	42
4.6.2 Pregled pacientov, ki so opisali kožne reakcije.....	44
4.6.3 Pregled pacientov, ki so opisali angioedem.....	48
4.6.4 Težave z dihanjem.....	49
4.6.5 Pregled pacientov, ki so doživeli anafilaktično reakcijo III. ali IV. stopnje	49
4.6.6 Skupni pregled nekaterih najpogostejših znakov preobčutljivosti za testirane penicilinske antibiotike.....	50
4.7 Zgodnje in pozne preobčutljivostne reakcije.....	50
4.8 Dodatna testiranja.....	51
4.8.1 Pregled <i>in vitro</i> ter <i>in vivo</i> testov za določanje preobčutljivosti za penicilinske antibiotike	51
4.8.2 Pregled <i>in vitro</i> ter <i>in vivo</i> testov za določanje preobčutljivosti za ostale skupine antibiotikov.....	56
4.9 Primerjava analize z retrospektivno študijo iz leta 2006 in 2007.....	58
5 RAZPRAVA.....	60
5.1 Potrditev hipotez.....	60
5.1.1 Hipoteza številka 1: Delež pozitivno testiranih pacientov na specifična IgE protitelesa za penicilinske antibiotike je relativno nizek.....	60
5.2.2 Hipoteza številka 2: Skozi desetletno obdobje se delež testiranih pacientov spreminja, hkrati pa se spreminja število opravljenih specifičnih IgE testov za vsak penicilinski antibiotik	61
5.2.3 Hipoteza številka 3: Povišana koncentracija celokupnih IgE ima učinek na merjenje specifičnih IgE za penicilinske antibiotike.....	62
5.2.4 Hipoteza številka 4: Spol vpliva na pogostost testiranja preobčutljivosti za penicilinske antibiotike.....	63
5.2.5 Hipoteza številka 5: Deleži pozitivno testiranih za specifične IgE za posamezne penicilinske antibiotike se spreminjajo. Delež pacientov s pozitivnimi specifičnimi IgE je nizek.....	63
5.2.6 Hipoteza številka 6: Večina pacientov, ki je imela pozitivne izide testiranj specifičnih IgE ni imela opravljenih dodanih testiranj.....	64
5.2.7 Hipoteza številka 7: Izidi naše analize bodo primerljivi z že opravljenimi študijami, izvedenimi na Kliniki Golnik, ki so analizirale paciente, preobčutljive za penicilinske antibiotike.....	64

6 SKLEP	65
7 LITERATURA	66

POVZETEK

Imunski sistem se na antigene odziva na dva različna načina, prirojen ali pridobljen. Antigeni so snovi, ki pri nekaterih ljudeh povzročijo preobčutljivostne reakcije. Lahko jih povzročajo tudi zdravila, v našem primeru penicilin V, penicilin G in amoksicilin. Te reakcije so lahko zgodnje, ki jih uravnavajo IgE protitelesa, kot tudi pozne, ki jih uravnavajo limfociti T.

Eden izmed načinov, da pacientu potrdimo preobčutljivost, je *in vitro* metoda ImmunoCAP, s katero izmerimo koncentracijo specifičnih IgE protiteles, pri nejasnih ali dvoumnih rezultatih pa opravimo dodatna, povečini *in vivo* testiranja preobčutljivosti kot sta kožni vbodni test in oralni oziroma parenteralni provokacijski test.

Analizirali smo rezultate merjenja specifičnih IgE protiteles za zgoraj omenjene penicilinske antibiotike, opravljenih na Kliniki Golnik med leti 2003 in 2012.

Pregledali smo izide testiranj za 3254 oseb, od tega je pozitiven izid testiranja specifičnih IgE imelo 183 oseb oziroma 5,6 odstotka vseh testiranih. Na testiranje preobčutljivosti za penicilinske antibiotike bilo poslanih več žensk kot moških, saj je od 3254 pacientov kar 2349 žensk oziroma 72,2 odstotka.

Vseh pozitivno testiranih pacientov, brez upoštevanja lažno pozitivnih izidov je bilo 158, od tega 112 žensk oziroma 70,9 odstotka.

Na dodatna testiranja je bilo poslanih 27,7 odstotka žensk in 18,8 odstotka moških. Nanje se je odzvalo 67,3 odstotka žensk in 54,5 odstotka moških. S temi testiranjmi je bila ugotovljena preobčutljivost še 10,9 odstotkom ženskam ter 6,3 odstotkom moških, katerim preobčutljivosti z merjenjem specifičnih IgE nismo ugotovili. V to analizo je zajetih vseh 183 pozitivno testiranih pacientov, 119 žensk in 64 moških vključno s 7 lažno pozitivnimi izidi pri ženskah in 18 lažno pozitivnimi izidi pri moških, saj so bili na dodatna testiranja poslani tudi slednji.

Z analizo rezultatov merjenja specifičnih IgE protiteles smo ugotovili, da je število pozitivnih izidov testiranj majhno in da je večina pacientov s pozitivnimi izidi testiranj žensk. Ker je bil z dodatnimi testiranjmi preobčutljivosti ugotovljen še določen odstotek pacientov s preobčutljivostjo, menimo da metoda za določanje samo specifičnih IgE ne zadostuje za potrditev preobčutljivosti za penicilinske antibiotike.

Vzrok za majhen delež pozitivnih izidov testiranj je lahko izbrana metoda za določanje specifičnih IgE in nekritična ocena kliničnih znakov preobčutljivosti.

ABSTRACT

There are two types of response of the immune system to antigens, innate and adaptive. Antigens are substances which cause hypersensitivity reactions in some people. These reactions can also be caused by drugs, in our case penicillin V, penicillin G and amoxicillin. Hypersensitivity reactions can be early-phase, mediated by IgE antibodies or late-phase, mediated by lymphocytes T.

One of the ways of determining hypersensitivity is the *in vitro* method for measurement of the specific IgE antibodies, called ImmunoCAP. If the results of this method are unclear we have to do further testing, usually *in vivo* testing such as skin prick or oral or parenteral provocation.

We analyzed the results of measurements of the specific IgE antibodies for above mentioned penicillin antibiotics in the period from 2003 to 2012 at the Clinic Golnik.

We analyzed outcomes of testing for specific IgE antibodies for 3254 people, 183 or 5,6 percent had positive results of testing. More women than men were tested for specific IgE antibodies for penicillins, from 3254 people there are 2349 women which is 72,2 percent.

If we exclude all false positive incomes of the tests, there are 158 positive test results, 70,9 percent or 112 of them are women.

27,7 percent of women and 18,8 percent of men were sent on further testing. They found additional 10,9 percent of women and 6,3 percent of men with previously unclear results of measurements of the specific IgE antibodies. In this analysis patients with false positive results of testing are also included in the pattern. From 183 positive tested patients there were 119 women and 64 men, from which 7 women and 18 men had false positive results of testing.

Our analysis of the results of measurements of the specific IgE antibodies showed that there were very few positive results of testing and that most of the patients with positive results were women.

In our opinion, measurement of the specific IgE antibodies may not be enough for confirming hypersensitivity, because with further testing we found more patients with hypersensitivity. The reason for the small number of positive results may be that the selected method for determining specific IgE antibodies is not appropriate for determining

hypersensitivity to previously mentioned penicillins or that the evaluation of the clinical symptoms of hypersensitivity is not done properly.

1 UVOD

1.1 IMUNSKI SISTEM

1.1.1 Prirojen in pridobljen imunski odziv

Imunski odziv je lahko prirojen ali pridobljen in se tako na dva različna načina odzove na antigene. Antigeni so snovi, ki jih telo prepozna kot tuje, zato sproži imunski odziv in jih skuša odstraniti. Kot antigeni se lahko pojavljajo večina makromolekul, praktično vsi proteini in veliko število polisaharidov. Deli antigena, ki se vežejo na receptorje na limfocitih, se imenujejo antigenske determinante ali epitopi. Večina antigenov ima več epitopov, nekateri izmed njih so bolj reaktivni od drugih in se imenujejo imunodominantni epitopi. Za prirojen imunski sistem je značilen hiter in nespecifičen odziv. Ne glede na to, ali je bil organizem že prej v stiku z antigeni, je odziv zmeraj hiter in buren. Sem uvrščamo različne mehanizme obrambe, eden izmed njih je vnetje, ki je nespecifičen odziv tkiva na neko poškodbo, in nastane zato, da bi se poškodba lokalizirala in ne bi razširila po celem telesu. Sistem komplemента predstavlja drugo vrsto nespecifične obrambe, gre za kaskado kemijskih reakcij, ki se sprožijo kot odziv na nek patogen v organizmu. Mehanizem teh reakcij se tekom življenja ne spreminja in prilagaja imunskemu sistemu, kot je to značilno za reakcije, ki so del pridobljenega imunskega sistema. Za pridobljen imunski sistem je značilen specifičen odziv in imunski spomin. Do odziva pride šele po nekaj dneh ali celo tednih. Ta odgovor je sprožen z limfociti. Na podlagi komponent, ki posredujejo imunski odziv, ločimo dve obliki, humoralni imunski odziv in celično posredovani imunski odziv. Humoralno imunost posredujejo protitelesa, ki jih izdelujejo limfociti B in specifično prepoznajo in odstranijo antigene, celično posredovano imunost pa urejajo limfociti T. Njena naloga je obramba pred patogeni, ki so že vdrli v celice. Pri celično posredovani imunosti sodelujejo tudi druge celice, npr. fagociti. Ker ima imunski sistem spomin, smo po okužbah z določenimi virusi in s cepljenji proti določenim povzročiteljem zaščiteni vse življenje. Za primarni imunski odziv je značilno, da se ob prvem stiku z nekim antigenom odziv začne odvijati počasi, v nekaj dneh, potem hitro in eksponentno naraste in nato počasi pada. Če čez nekaj časa, več tednov ali celo let, organizem ponovno pride v stik s tem antigenom, pride do sekundarnega imunskega odziva, ki je burnejši in hitrejši. To dokazuje, da ima imunski sistem spomin. Ker odziv imunskega sistema lahko sproži praktično katerakoli snov, mora biti zelo specifičen, da ne pride do napak, kot je uničenje lastnih celic pri avtoimunih obolenjih. Imunski sistem je sposoben razlikovati med dvema

molekulama, ki se razlikujeta le v eni aminokislini ali pa sta optična izomera. Šele v 50. letih prejšnjega stoletja so odkrili vlogo limfocitov v imunskem sistemu, ko so s poskusi dokazali, da so limfociti tiste celice v organizmu, ki so odgovorne, da prepoznajo nek antigen in se znajo nanj ustrezno odzvati. Približno 10 let kasneje so ugotovili, da obstajata dve vrsti limfocitov, limfociti T, ki nastajajo v priželjcu in so odgovorni za celično posredovan imunski odziv ter limfociti B, ki nastajajo v kostnem mozgu in so odgovorni za produkcijo protiteles. Oboji, kot vse krvne celice, nastanejo iz pluripotentnih hematopoetičnih zarodnih celic v kostnem mozgu (1).

1.1.2 Limfociti B

1.1.2.1 Teorija klonalne selekcije

Ena izmed razlag, zakaj je imunski sistem visoko specifičen, je teorija klonalne selekcije (1). Vsak človek ima okrog 100 milijonov limfocitov B, ki imajo sposobnost reagirati na različne oziroma katerekoli antigene. Vsak limfocit B reagira le z enim vezavnim mestom na antigenu. Na različna vezavna mesta enega antigena ponavadi odreagira več limfocitov B in nastane več klonov, na katere se veže antigen. Protitelesa, ki nastanejo, so heterogena in poliklonska, ker nastajajo iz različnih klonov celic, od katerih vsaka izraža protitelo, ki je sposobno reagirati z različnimi vezavnimi mesti na antigenu. Redkeje nastajajo monoklonska protitelesa, ki nastanejo iz enega samega klona celic.

Principa teorije klonalne selekcije sta dva, prvi je, da so limfociti B programirani za določen antigen, še preden so mu bili izpostavljeni, drugi pa, da imajo limfociti B na površinah receptorje, ki reagirajo s specifičnimi antigeni. Teh limfocitov je malo, zato se za ojačanje imunskega odziva še namnožijo s kloniranjem. Po tej teoriji limfociti na svoji površini izpostavijo receptorje za določen antigen še preden so prišli s tem antigenom v stik. Ker je limfocitov B zelo veliko, nastane veliko različnih kombinacij. Ko celica pride v stik z antigenom, jo to spodbudi k razmnoževanju, nastajajo njeni kloni, ki predstavljajo dodatna vezavna mesta za ta antigen. Vse hčerinske celice imajo popolnoma enaka vezavna mesta kot limfocit B, iz katerega so nastale. Večina antigenov ne stimulira le ene vrste limfocitov B, ampak več. To imenujemo poliklonalni odziv. Zelo malo je odzivov, ki so oligoklonalni, kjer pride do vezave antigena le na eno vrsto limfocitov B. Čeprav en antigen stimulira nastanek več različnih vrst klonov celic, to še zmeraj predstavlja zelo majhen delež vseh limfocitov B. Da antigeni pridejo do pravih limfocitov, zagotavljajo

antigen predstavitvene celice (APC), na katere se vežejo antigeni v sekundarnih limfatičnih organih. Limfocitom v limfatične organe pomaga migrirati protein E-selektin, na katerega se limfociti šibko vežejo in prenesejo do endotelijskih celic venul v bezgavkah, tam pa se, močnejše kot prej, vežejo na integrine, kar omogoči njihov vstop iz endotelija žil v bezgavko. Poleg receptorjev za E-selektin, integrin in antigene, imajo limfociti B tudi receptorje, ki jih usmerjajo v prave dele bezgavke (1).

1.1.3 Limfociti T

Limfociti T so dveh glavnih vrst z dvema različnima funkcijama, citotoksični limfociti T, ki direktno ubijajo patogene in celice T pomagalk, ki s sproščanjem lokalnih mediatorjev, limfokinov, interlevkinov ali citokinov pomagajo aktivirati ostale bele krvne celice. Celic pomagalk je več vrst, najbolj znane so Th1, ki sodelujejo pri imunskem odzivu proti virusom in znotrajceličnim bakterijam ter parazitom in Th2, ki sodelujejo pri imunskem odzivu proti zunajceličnim parazitom in pri alergijskem vnetju.

Da limfociti T prepoznajo antigene, morajo biti vezani na posebne prenašalne proteine – MCH molekule (ang. major histocompatibility complex). Limfociti B lahko pošiljajo signale na daljavo, limfociti T pa morajo biti fizično blizu antigena, da lahko pride do reakcije, pri tem jim pomagajo MHC, ki jih delimo v dva razreda, razred I MHC, ki predstavijo tuje peptide citotoksičnim T celicam ter razred II MHC, ki predstavijo tuje peptide celicam T pomagalkam (2).

1.1.4 Haptenski/prohaptenski ter Pi koncept

Zdravilne učinkovine so po večini majhne molekule in so premajhne, da bi povzročile imunski odziv. Zato delujejo kot hapteni in se kot majhne reaktivne molekule vežejo na večjo molekulo, polipeptid ali protein. Lahko so tudi prohapteni, ki šele po metabolnih reakcijah postanejo aktivne molekule, hapteni. Haptensko – proteinski kompleks prevzamejo APC in ga pomagajo prenesti v sekundarne limfatične organe, kjer se vežejo na MHC. To sproži, da iz naivnih limfocitov T nastanejo kratkoživeče efektorske T celice ter dolgoživeče spominske T celice. Hapteni povzročajo tudi navzkrižno preobčutljivost, ker so molekule majhne. Pi – koncept pravi, da zdravilna učinkovina, ki ni dovolj reaktivna, da bi se vezala na proteine, še zmeraj lahko sproži imunski odziv, ker lahko

reagira z nekaterimi receptorji imunskega sistema (1). V skladu s Pi - konceptom morajo imeti limfociti T za aktivacijo naslednje tri lastnosti: izražati morajo receptorje, ki se vežejo z zdravilom in poslati odziv imunskemu sistemu, da se lahko aktivira; imeti morajo nizek prag stimulacije in receptorji na njihovi površini morajo reagirati z MHC na APC.

1.2 MEHANIZMI PREOBČUTLJIVOSTNIH REAKCIJ, POVZROČENIH Z ZDRAVILI

1.2.1 Značilnosti preobčutljivostnih reakcij na zdravila

Neželeni učinki zdravil so pogosti in lahko povzročijo hude zdravstvene težave. Pojavijo se pri približno 10% hospitaliziranih pacientov in 7% pacientih, ki se zdravijo ambulantno (3). Preobčutljivostne reakcije lahko po vzrokih nastanka razdelimo na reakcije tipa A, ki so pogoste in predstavljajo 80% preobčutljivostnih reakcij, pojavijo se zaradi farmakoloških ali toksičnih učinkov zdravila in se lahko pojavijo pri komerkoli, ki uživa to zdravilo; in reakcije tipa B, ki so manj pogoste in nepredvidljive ter se pojavijo le pri ljudeh, ki imajo določene predpogoje zanje. Preobčutljivost za zdravila spada pod reakcije tipa B. Lahko so takojšnje, medirane z IgE ali zapoznele, pri katerih so vključeni limfociti T.

Za preobčutljivostne reakcije na zdravila je značilno, da ponavadi do njihovega pojava pride 5 do 7 dni po prvem odmerku, včasih tudi 2 do 6 tednov kasneje, tudi po prenehanju zdravljenja. Če se odziv pojavi že po prvem odmerku, je to zato, ker je bil pacient temu zdravilu v preteklosti nevede že izpostavljen in je imunski sistem proti njemu že razvil specifična protitelesa. Vzrok je lahko tudi navzkrižna preobčutljivost za zdravilo (2).

a) Kožne reakcije

Pri kožnih reakcijah je pomembna oblika izpuščaja ter način in hitrost razširjanja. Noben izpuščaj ni tipičen le za preobčutljivostne reakcije, ampak je pri postavitvi diagnoze potrebno izključiti ostale možne vzroke za nastanek. Zgodnje preobčutljivostne reakcije na koži se ponavadi pokažejo kot urtikarija oziroma angioedem, pozne pa kot makulopapularni izpuščaj. Hujši zaplet predstavlja fleksorni eksantem oziroma SDRIFE (ang. symmetrical drug related integrinous and flexural exanthem), za katerega je značilen simetričen makulopapularni izpuščaj. Do tega pojava lahko pride šele po enem tednu

jemanja zdravil. Lahko pride tudi do akutne generalizirane eksantematozne pustuloze (AGEP), ki se najprej pokaže kot makulopapularni izpuščaj, kasneje kot pustule. Smrtnost AGEP je 4% (3). Lahko pride tudi do pojava DRESS sindroma (ang. Drug Reaction (or Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ki je reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi znaki. Smrtnost znaša okrog 10% (3).

Najhujša oblika poznih preobčutljivostnih reakcij sta Stevens Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN). Zanju so značilni isti znaki, le da je pri SJS prizadete manj kot 10% površine kože, pri TEN pa več kot 30. Smrtnost SJS je med 1 in 5 odstotki, TEN pa med 25 in 35% (3). Zaradi razgradnje keratinocitov pride do nekroze epidermisa. Mehanizem reakcije je kompleksen in ni povsem pojasnjen. Predvidevajo, da so vanje vključeni CD8+ citotoksični limfociti, citokina kot sta perforin in grancim, ter dva TNF, Fas ligand in TNF α (3,4).

b) Z zdravili povzročen preobčutljivostni sindrom (ang. DIHS – drug – induced hypersensitivity syndrome)

O DIHS govorimo, kadar ima pacient vsaj pet od šestih simptomov, ki so makulopapularni izpuščaj, limfadenopatija, telesna temperatura vsaj 38°C, okvare na krvnih celicah (levkocitoza, limfocitoza ali eozinofilija), hepatitis in reaktivacija humanega herpes virusa.

c) Anafilaksa

Običajno jo označuje eden ali več simptomov, po teži pa jo razdelimo v 4 stopnje. Najhujša, četrta stopnja, je anafilaktični šok.

1.2.2 Mehanizmi nastanka preobčutljivosti, povzročene z zdravili

Reakcije, ki potekajo s protitelesi v zdravem organizmu, so del normalne imunske obrambe. Če so te reakcije burne in telo pretirano odreagira na neko snov, pri tem pa ta reakcija organizmu škoduje, govorimo o preobčutljivostnih reakcijah tipa 1, 2, 3 in 4 (5).

Preobčutljivostna reakcija tipa 1: z IgE posredovana preobčutljivost za zdravilo

Ta tip reakcij imenujemo tudi anafilaktični oziroma alergijski tip. Pri prvem stiku z antigenom se IgE protitelo preko Fc receptorja veže na mastocite in bazofilce, kar imenujemo senzibilizacija IgE. Po ponovnem stiku z antigenom so protitelesa že vezana, kar sproži degranulacijo in sprostitvev mediatorjev, posebno histamina. Ko sta na mastocitu

vezani vsaj dve molekuli IgE, pride do aktivacije in sprostitve histamina, levkotrienov, prostaglandinov in citokinov. Te reakcije se največkrat kažejo v obliki urtikarije ali angioedema, lahko vključujejo tudi težave z dihanjem in anafilaktični šok.

Preobčutljivostna reakcija tipa 2: z IgG in IgM posredovana preobčutljivost za zdravilo

Ta tip reakcij imenujemo tudi citotoksični tip. Celice, na katere se vežejo antigeni, se v jetrih in vranici vežejo na Fc receptorje na mastocitih ali na receptorje na sistemu komplementa. Pride do uničenja membran eritrocitov, levkocitov in trombocitov ter pluripotentnih matičnih celic v kostnem mozgu. Ta tip odziva je pri preobčutljivosti za zdravila redek. IgG in IgM se vežejo na normalne ali spremenjene molekule, avtoprotitelesa, zdravila ali viruse. Tudi penicilini lahko povzročijo tip 2 preobčutljivostnih reakcij. V redkih primerih telo proti penicilinski molekuli izdelava specifična IgG in IgM protitelesa. Penicilin ima veliko afiniteto do eritrocitov in se nanje veže. Na te molekule se nato vežejo še protitelesa in povzročijo propad eritrocitov, kar se kaže kot anemija.

Preobčutljivostna reakcija tipa 3: z imunskimi kompleksi posredovana preobčutljivost za zdravilo

Pri tipu 3 preobčutljivostnih reakcij pride do odlaganja kompleksov antigen - protitelo v tkivih. Nastanek imunskih kompleksov je pri imunskem odzivu normalen pojav. Če zaradi določenih infekcij ali snovi, kot so nekatere učinkovine, število imunskih kompleksov močno naraste, jih fagociti niso sposobni sprosti odstranjevati, zato se začnejo kopičiti in povzročati vnetja. Reakcije tipa 3 se kažejo kot vnetne poškodbe žil in tkiv, ki filtrirajo kri.

Preobčutljivostna reakcija tipa 4: z limfociti T posredovana preobčutljivost za zdravilo

V teh reakcijah sodelujejo senzibilizirani limfociti T. Izražajo se na različne načine, znaki so lahko zelo blagi in se kažejo kot kožni osip, lahko pa so zelo resni in povzročajo sistemske motnje. V te reakcije so največkrat vključeni sulfonamidi in penicilini. Tudi ta tip preobčutljivostnih reakcij povzroča vnetje.

1.3 PREOBČUTLJIVOST ZA PENICILINSKE ANTIBIOTIKE

Penicilinski antibiotiki so učinkovine, ki zelo pogosto povzročajo preobčutljivostne reakcije. Največ poročil o reakcijah na zdravila je ravno zaradi penicilinov. Ugotovljeno je bilo, da je preobčutljivih za peniciline le 20 odstotkov tistih ljudi, ki jim je bila v preteklosti ugotovljena preobčutljivost za ta zdravila, bodisi zaradi napačne ocene znakov ali pa je preobčutljivost sčasoma izzvenela. Preobčutljivostne reakcije za peniciline se pojavijo pri približno 1–5 odstotkih ljudi, ki prejemajo ta zdravila. Včasih je veljalo, da obstaja 10 odstotna navzkrižna preobčutljivost za cefalosporine, zaradi podobne strukture obroča. Kasneje je bilo ugotovljeno, da navzkrižna preobčutljivost velja le za cefalosporine 1. generacije in da za nastanek preobčutljivosti ni odgovoren β – laktamski obroč, temveč podobna zgradba stranske verige (2, 3).

Neželeni učinki penicilinov se izražajo kot nealergijske in alergijske reakcije, pri čemer so prve pogostejše. Zaradi velikokrat napačnih ocen znakov je pomembno dobro razlikovati med njimi. Pri jemanju penicilinov je pogost kožni izpuščaj, ki ga velikokrat takoj povežejo s preobčutljivostjo. Urtikarija nakazuje, da gre za preobčutljivostno reakcijo, zlasti, če so pridruženi ostali značilni znaki. Če je pacient v preteklosti imel resne neželene učinke na peniciline, cefalosporinov 1. generacije ne sme prejemati, saj lahko ob ponovnem jemanju pride do anafilakse, SJS ali TEN.

1.4 TESTIRANJE PREOBČUTLJIVOSTI ZA PENICILINSKE ANTIBIOTIKE

1.4.1 Diagnostika alergijskih bolezni *in vitro*

Teste razdelimo v tri skupine:

1. Diferencialni diagnostični testi, s katerimi merimo celokupno koncentracijo IgE v krvi.
2. Specifični diagnostični testi, s katerimi merimo koncentracijo specifičnih IgE (sIgE) protiteles za določen antigen.
3. Dodatni diagnostični celični testi (6).

1.4.1.1 Diferencialni diagnostični testi

a) Radioimunosorbentni test – RIST (ang. Radioimmuno Sorbent Test)

Kot imunosorbent uporabljamo celulozni disk, na katerega so kovalentno vezani anti-IgE, monoklonska protitelesa, ki preprečijo vezavo IgE na receptorje, ki po dodatku vzorca

reagirajo z IgE iz vzorca. Po spiranju dodamo radioaktivna z I^{125} označena protitelesa, ki s protitelesi, ki so vezana na disku, tvorijo komplekse. Izmerimo radioaktivnost nastalih kompleksov, ki je sorazmerna s koncentracijo IgE v preiskovanem vzorcu.

b) Fluoroimunski test – FIA (ang. Fluoro Immuno Assay)

Namesto z radioaktivnimi molekulami, so pri tej metodi protitelesa označena s fluorescentno snovjo. Uporabimo dve monoklonski protitelesi, vsako usmerjeno proti svoji determinanti na IgE protitelesu. Eno izmed obeh protiteles je vezano na mikrotitersko ploščo, drugo pa je prosto in označeno z evropijem. Ob stiku z dibazičnimi organskimi kislinami začnejo evropijevi kationi Eu^{3+} disociirati iz protitelesa in pride do nastanka kompleksov, visoko fluorescentnih evropijevih kelatov.

c) Fluoroencimskoimunski test - FEIA–CAP – (ang. Fluorometric Enzymatic Immuno Capture Assay)

Kadar s to metodo merimo koncentracijo celokupnih IgE, jo imenujemo tudi UniCAP®. Izboljšana različica te metode omogoča tudi merjenje specifičnih IgE, le da pri tem uporabimo druga anti-IgE protitelesa.

Alergen je tu vezan na polimerni nosilec, ki je vključen v kapsulo. Njena velika prednost je, da detekcija ni vezana na merjenje radioaktivnosti, kar se lahko izvaja le v zelo omejenem številu laboratorijev. Vezani alergeni reagirajo z IgE protitelesi iz pacientovega seruma. Po dodatku z β – galaktozidazo označenih anti – IgE protiteles, pride do nastanka kompleksov. Merimo nastalo fluorescenco, ki je sorazmerna s količino celokupnih IgE v preiskovanem vzorcu.

1.4.1.2 Specifični diagnostični testi

a) Radioalergosorbentni test – RAST (ang. Radio Allergo Sorbent Test)

Alergen je kovalentno vezan na celulozni disk. Ob stiku alergena z IgE protitelesi iz vzorca pride do reakcije med njima. Po dodatku anti – IgE protiteles nastanejo z IgE protitelesi, ki so se vezala na nosilec, kompleksi, katerim izmerimo radioaktivnost, ki je sorazmerna s koncentracijo IgE v preiskovanem vzorcu.

Danes to metodo v večini laboratorijev nadomešča izboljšana RAST metoda, t.i. FEIA-CAP.

b) Fluoroencimskoimunski test - FEIA–CAP

Različica metode FEIA-CAP, ki omogoča merjenje specifičnih IgE, se imenuje ImmunoCAP in poteka na enak način kot UniCAP, metodi se razlikujeta le v tem, da tu za

merjenje specifičnih IgE namesto z β – galaktozidazo označenih anti – IgE protiteles uporabimo anti-IgE ImmunoCAP protitelesa, ki so specifična za posamezne alergene.

1.4.1.3 Dodatni *in vitro* diagnostični celični testi

a) Test aktivacije bazofilcev (BAT)

Po aktivaciji z alergenom bazofilci na svoji površini izpostavijo receptorje, ki predstavljajo CD (ang. označevalce pripadnosti (CD – angl. Cluster of Differentiation ali Designation) in jih lahko določimo z metodo pretočne citometrije. Test je pozitiven, če je aktiviranih bazofilcev vsaj 15% (7).

b) Test transformacije limfocitov (LTT)

Test izkorišča lastnosti limfocitov, da se ob stiku z antigenom preoblikujejo v blastne celice, ki se začnejo deliti, ko so vnovič izpostavljene enakemu antigenu (8). V novo nastajajoče DNK verige limfocitov vgradimo označevalec, ki ga potem detektiramo z radioaktivno ali imunokemijsko metodo in tako ocenimo intenzivnost razmnoževanja populacije novo nastajajočih limfocitov.

1.4.2 Diagnostika alergijskih bolezni *in vivo*

1.4.2.1 Kožni testi

Uporabljamo jih pri določanju preobčutljivosti, povzročene z IgE. So najpogosteje uporabljena metoda testiranja. Pri SPT oziroma kožnih vbodnih testih (ang. skin prick test) naredimo blag vbod v kožo in naneseemo raztopino alergena. Po nekaj minutah pri pacientu, ki ima specifična IgE protitelesa proti alergenju, pride do pojava rdečice, otekline in srbenja na mestu vboda. Pri intradermalnih testih (IDT) raztopino alergena vbrizgamo pod kožo, metoda je bolj invazivna (8).

1.4.1.2 Provokacijski testi

Če so ostali *in vitro* in *in vivo* testi negativni, izvedemo provokacijske teste. Provokacijski testi so nujni, kadar drugi testi ne dajo nedvoumnega odgovora o potrditvi in ali vzroku preobčutljivosti. Izvedba testa je zapletena in za pacienta potencialno nevarna, zato se izvaja le v specializiranih bolnišnicah. Pacientu s postopnim vnašanjem vedno večje količine alergena v telo izzovemo simptome preobčutljivostne reakcije.

2 NAMEN DELA

Pregledati podatke o testiranjih preobčutljivosti za penicilinske antibiotike penicilin V, penicilin G in amoksicilin na Kliniki Golnik med leti 2003 in 2012.

Ovrednotiti smiselnost testov kot je merjenje specifičnih IgE protiteles za zgoraj omenjene penicilinske antibiotike.

Pregledati rezultate merjenja specifičnih IgE protiteles ter rezultate ostalih analiz za določanje preobčutljivosti za omenjene peniciline.

Pregledati, ali obstajajo razlike med ženskim in moškim spolom v pogostosti testiranj, pregledati klinične znake preobčutljivostnih reakcij, izide testiranj ter izide dodatnih testiranj.

Potrditi ali ovreči sledeče delovne hipoteze:

1. Delež pozitivno testiranih pacientov na specifična IgE protitelesa za penicilinske antibiotike je relativno nizek.
2. Skozi desetletno obdobje se delež testiranih pacientov spreminja, hkrati pa se spreminja število opravljenih specifičnih IgE testov za vsak penicilinski antibiotik.
3. Povišana koncentracija celokupnih IgE ima učinek na merjenje specifičnih IgE testov za penicilinske antibiotike.
4. Spol vpliva na pogostost testiranja preobčutljivosti za penicilinske antibiotike.
5. Deleži pozitivno testiranih za specifične IgE za posamezne antibiotike se spreminjajo. Delež pacientov s pozitivnimi specifičnimi IgE je nizek.
6. Večina pacientov, ki je imela pozitivne izide testiranj specifičnih IgE ni imela opravljenih dodatnih testiranj.
7. Izidi naše analize bodo primerljivi z že opravljenimi študijami, izvedenimi na Kliniki Golnik, ki so analizirale paciente, preobčutljive za penicilinske antibiotike.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI IN METODE

V bazi podatkov BIRPIS, ki jo uporabljajo na Kliniki Golnik, smo pregledali podatke o pacientih, ki so bili testirani na preobčutljivost za različne alergene. Pregledali smo 3254 pacientov, ki so bili poslani na testiranje preobčutljivosti za penicilin V, penicilin G ali amoksicilin, skozi desetletno obdobje, med leti 2003 do vključno 2012. Toliko je bilo namreč pacientov, ki se jim je v tem obdobju testirali sIgE za peniciline.

Pregledali smo, ali obstajajo kakšne razlike med spoloma. Kjer je bilo to možno, smo s programom GraphPad Prism in Excel naredili grafične prikaze.

Kot lažno pozitivni so bili označeni izidi tistih pacientov, pri katerih so bile izmerjene zelo visoke koncentracije specifičnih IgE, nadaljnja testiranja pa niso pokazali preobčutljivosti. Vzrok za to so visoke celokupne koncentracije IgE, saj se specifičnost metode ImmunoCAP, s katero merimo specifična IgE protitelesa, pri zelo visoki koncentraciji celokupnih IgE, zmanjša. Meritev celokupnih IgE ni del standardnega protokola pri testiranju preobčutljivosti za antibiotike, ampak jo izvajamo le v nekaterih primerih.

3.1.1 Metode merjenja specifičnih IgE na Kliniki Golnik

Specifične IgE na Kliniki Golnik merijo z ImmunoCAP metodo že od leta 1995. To je bil takrat tudi prvi tak sistem v Sloveniji.

FEIA-CAP je *in vitro* metoda za določanje tako specifičnih kot nespecifičnih IgE protiteles. Če z njo določamo specifična protitelesa, jo imenujemo ImmunoCAP, če pa le koncentracijo celokupnih IgE pa UniCAP.

Če ima pacient preobčutljivost za alergen, ki ga testiramo, bodo alergeni, vezani na polimerni nosilec, reagirali z zanje specifičnimi protitelesi, ki se nahajajo v serumu pacienta. Po dodatku specifičnih anti-IgE ImmunoCAP protiteles pride do nastanka kompleksov. Izmerimo njihovo fluorescenco, ki je sorazmerna s koncentracijo specifičnih IgE protiteles v preiskovanem vzorcu.

Kot je že omenjeno v poglavju 1.4.1, ki govori o diagnostičnih testih za določanje IgE, je polimerni nosilec, kamor se vežejo proteini, v našem primeru alergeni, vključen v kapsulo. Ker ima kapsula veliko specifično površino, lahko polimer veže trikrat toliko proteinov kot

celulozni disk (6). Prednost polimernega nosilca je, da izboljša RAST metodo s tem, da ima poleg večje vezavne kapacitete tudi večjo poroznost, kar omogoča hitrejšo kinetiko zaradi lažjega prehoda molekul. Ker je polimer upogljiv, je z njim lažje rokovati, tudi proces spiranja je enostavnejši in hitrejši.

Čas inkubacije vzorca se pri ImmunoCAP metodi pomembno skrajša, iz 20 ur, kolikor traja čas inkubacije pri RAST metodi, na samo 3,5 ure (9).

In vitro metode, kot je FEIA-CAP, so t.i. »sendvič« imunske metode. Te metode temeljijo na uporabi dveh različnih protiteles, od katerih je vsako usmerjeno k svojem epitopu. Pri tipični sendvič imunski metodi na mikrotitersko ploščo adsorbiramo monoklonsko protitelo, na katerega se veže IgE protitelo iz vzorca. V naslednjem koraku dodamo poliklonsko protitelo, ki se veže na IgE protitelesa, ki so vezana na monoklonska protitelesa. Tako nastane kompleks, v katerem je IgE protitelo iz vzorca kot v sendviču ujeto med dvema protitelesoma.

Pri izvajanju *in vitro* diagnostičnih testov se lahko pojavijo razne težave in pozitivni izidi testov ne pomenijo preobčutljivosti (10).

Alergeni so ponavadi večkomponentne zmesi različnih proteinov, med katerimi nekateri predstavljajo alergene, drugi pa ne. Tako pri nekaterih ljudeh najdemo specifična IgE protitelesa proti večini komponent alergena, pri nekaterih pa najdemo protitelesa proti le eni ali dvema komponentama. Komponente alergena, ki običajno izzovejo z IgE protitelesi posredovan imunski odziv, imenujemo glavni alergeni, komponente, ki redko sprožijo tak odziv, pa šibki alergeni. Preobčutljivosti za glavne alergene ni težko ugotoviti, problem predstavlja določanje preobčutljivosti tistim, ki reagirajo le na eno ali dve komponenti alergena, saj pri *in vitro* testih testiramo le določene komponente alergenov in tako lahko dobimo lažno negativne izide testa, čeprav ima pacient dejansko preobčutljivost. Zato je pri pacientu, kjer kljub negativnim izidom *in vitro* testov obstaja sum, da gre vseeno za preobčutljivost, opravimo dodatne, *in vivo* diagnostične teste, kot so kožni vbodni in oralni provokacijski testi.

Koncentracija IgE v serumu je zelo nizka, zaradi tega morajo biti testi za detekcijo zelo občutljivi. Povprečna koncentracija IgE v serumu pri zdravih ljudeh med 20. in 60. letom je 40 kU/L oz. $9,76 \times 10^{-7}$ g/L. Vseh proteinov v plazmi je med 65 in 80 g/L, IgE protitelesa predstavljajo le $7,69 \times 10^{-9}$ odstotkov koncentracije vseh proteinov plazme.

3.1.2 Metode merjenja celokupnih IgE na Kliniki Golnik

Tudi celokupna IgE protitelesa na Kliniki Golnik merijo z metodo FEIA - CAP, saj metoda omogoča tudi nespecifična merjenja. Kot je opisano v poglavju 1.4.1.2, ki govori o diagnostičnih testih za določanje specifičnih IgE, metoda poteka na enak način kot metoda za določanje celokupnih IgE, le da uporabimo druga protitelesa. V tem primeru uporabimo z β -galaktozidazo označena anti-IgE protitelesa, ki niso specifična, ampak se vežejo na vsa IgE iz preiskovanega vzorca.

Meritev celokupnih IgE ne izvajamo rutinsko, ampak le, kadar posumimo na lažno pozitivne izide testiranja, le-teh pa ne moremo potrditi ali ovreči z ostalimi *in vivo* ter *in vitro* testi.

3.1.3 Potek dodatnih testiranj preobčutljivosti

Preobčutljivost najprej poskušamo določiti z *in vitro* testi, če ne dobimo nedvoumnih izidov testiranja, pa se odločimo za dodatne *in vivo* teste, mednje sodijo kožni ter provokacijski testi ali dodatne *in vitro* teste, kot sta test transformacije limfocitov ali test aktivacije bazofilcev.

Kožni testi so vbodni (SPT) in intradermalni (IDT) in spadajo pod *in vivo* teste. V našem primeru so pri kožnih testih za penicilinske antibiotike določali PPL (benzilpeniciloil poli-L-lizin); MDM (ang. minor determinant mixture), ki predstavlja mešanico natrijevega benzilpenicilina, benzilpenicilojske kisline in natrijevega benzilpeniciloata ter antibiotik, za katerega obstaja sum na preobčutljivost. Pri negativnih izidih testiranja opravimo intradermalni test (IDT) z raztopinami PPL, MDM in testiranega antibiotika. Uporabimo raztopine, ki so razredčene v razmerju 1:100, 1:10 in nerazredčene raztopine.

Provokacijske teste naredimo, če so SPT in IDT testi negativni. Izvajamo jih tudi v primeru, ko je za zdravljenje pacienta potreben penicilinski antibiotik, v preteklosti pa ni izkazal hujših znakov preobčutljivosti nanje, oziroma je imel nazadnje preobčutljivostno reakcijo za penicilin več kot 10 let nazaj. Provokacijski testi so največkrat oralni (OPT), nekatere preobčutljivosti pa testiramo s parenteralnimi provokacijskimi testi (PPT), kar je odvisno od načina administracije testiranega zdravila.

Pacient peroralno dobi zelo majhen odmerek antibiotika. Če v 30 do 60 minutah po zaužitju ni nobene reakcije, se mu vsakih 30 do 60 minut da večji odmerek od prejšnjega,

dokler ne zaužije celotnega odmerka. Če pacient prenaša tudi ta odmerek, potem ni preobčutljiv za ta penicilin. V našem primeru so bili opravljeni OPT z amoksicilinom ter penicilinom V, velikokrat je bil zraven opravljen tudi test prenašanja ostalih antibiotikov, predvsem cefalosporinov višjih generacij, saj je znano, da med cefalosporini prve generacije ter penicilini obstaja navzkrižna preobčutljivost.

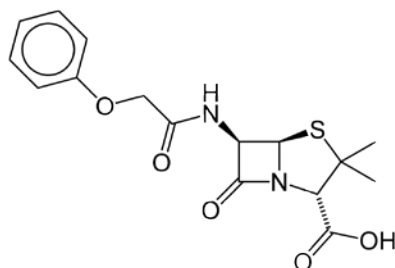
Zadnje študije jasno kažejo, da standardni enodnevni postopek ne zadostuje za potrditev preobčutljivosti, ampak da je za to potreben sedemdnevni postopek, saj so po končanem sedemdnevnem testiranju dobili še 40% več pacientov s potrjeno preobčutljivostjo. (10, 11, 12).

3.2 PREISKOVANE UČINKOVINE

3.2.1 Penicilin V (fenoksimetilpenicilin)

IUPAC poimenovanje: (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimetil-7-okso-6- [(fenilacetil)amino]- 4-tia-1-azabicyklo[3.2.0] heptan-2-karboksilna kislina

Strukturna formula:



Slika 1: Strukturna formula fenoksimetilpenicilina.

Molekulska formula: C₁₆H₁₈N₂O₅S

Molekulska masa: 350,389 g/mol

Penicilin V lahko dajemo peroralno, ker je kislinsko odpornejši od penicilina G, vendar je manj učinkovit proti gram negativnim bakterijam. Učinkovitost proti G pozitivnim bakterijam je pri obeh penicilinih enaka. Ne deluje na β-laktamazo. Uporabljamo ga za zdravljenje blagih do zmerno hudih bakterijskih infekcij, zaradi nepredvidljivih absorpcijskih mehanizmov pa ga ne dajemo pri hudih in trdovratnih okužbah.

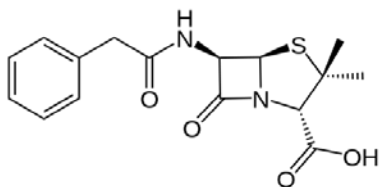
Specifične indikacije za uporabo penicilina V so infekcije, ki jih povzroča *Streptococcus pyogenes* (tonzilitis, faringitis, kožne infekcije), blagi poteki antraksa, Lymška borelioza, faringitis ali tonzilitis, revmatoidni artritis, okužbe kože s streptokoki, profilaksa proti pnevmokoknim infekcijam, infekcije obzobnih tkiv, zmerne do resne oblike gingivitisa.

Preobčutljivostne reakcije za penicilin V se kažejo pogosto kažejo kot eritematozni ali makulopapularni izpuščaj, občasno kot urtikarija in srbenje, zelo redko pa kot anafilaktični šok ali težave z dihanjem (13, 14).

3.2.2 Penicilin G (benzilpenicilin)

IUPAC poimenovanje: (2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-okso-6-(2-fenilacetamido)-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-2-karboksilna kislina

Strukturna formula:



Slika 2: Strukturna formula benzilpenicilina.

Molekulska formula: $C_{16}H_{18}N_2O_4S$

Molekulska masa: 334,390 g/mol

Penicilin G je takoimenovani zlati standard za peniciline, ponavadi ga dajemo parenteralno, da se izognemo GIT, ker je nestabilen v kislem okolju želodca. Benzilpenicilin je učinkovit proti Gram pozitivnim in nekaterim Gram negativnim bakterijam (*Neisseria gonorrhoeae* in *Neisseria meningitidis*).

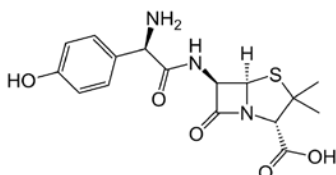
Specifične indikacije za uporabo penicilina G so celulitis, bakterijski endokarditis, gonoreja, meningitis, pljučnica, sifilis, septikemija pri otrocih, septični artritis, gangrena, davica.

Preobčutljivostne reakcije za penicilin G imajo enake znake kot preobčutljivostne reakcije za penicilin V (14, 15).

3.2.3 Amoksicilin

IUPAC poimenovanje: (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-(4-hidroksifenil)-acetil]amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-2-karboksilna kislina

Strukturna formula:



Slika 3: Strukturna formula amoksicilina.

Molekulska formula: C₁₆H₁₉N₃O₅S

Molekulska masa: 365,404 g/mol

Amoksicilin ima zmerno širok spekter delovanja in je ponavadi prva izbira antibiotika pri ambulantnem zdravljenju nezapletnih bakterijskih okužb. Deluje proti Gram pozitivnim in nekaterim Gram negativnim bakterijam. β -laktamaze razkrojijo amoksicilin, zato je neučinkovit na vse seve, ki proizvajajo te encime.

Amoksicilin uporabljamo pri zdravljenju okužb zgornjih dihal, okužb spodnjih dihal, okužb sečil in rodil, okužb kože in podkožja, okužb prebavil, za eradikacijo *Helicobacter pylori* pri ulkusu želodca in dvanajstnika, gonoreja, pri zdravljenju Lymške borelioza in za preprečevanje bakterijskega endokarditisa pri posegih v ustni votlini in zgornjih dihalih.

Preobčutljivostne reakcije za amoksicilin se kažejo pogosto kažejo kot eritematozni ali makulopapularni izpuščaj, občasno kot urtikarija in srbenje, zelo redko pa kot anafilaktični šok ali težave z dihanjem. Za amoksicilin je značilen amoksicilinski izpuščaj, ki ni preobčutljivostna reakcija in ni kontraindikacija za nadaljevanje jemanja tega antibiotika. Ta vrsta izpuščaja se ponavadi pojavi po več kot 72 urah od zaužitja prvega odmerka in se pojavi pri 3 – 10% otrocih, ki so prejeli amoksicilin ali ampicilin (15, 16).

4 REZULTATI

4.1 Pogostost testiranja preobčutljivosti za penicilinske antibiotike na Kliniki Golnik

Pregledali smo izide testiranj preobčutljivosti za penicilin V, penicilin G in amoksicilin na Kliniki Golnik skozi desetletno obdobje, med leti 2003 in 2012. Pregledali smo število pacientov, ki so bili napoteni na testiranja preobčutljivosti za peniciline in ugotavljamo, da je na ta testiranja napotena velika večina pacientov.

Standardni diagnostični postopek pri določanju preobčutljivosti za peniciline se na Kliniki Golnik začne z *in vitro* metodo, merjenjem specifičnih IgE.

V preglednici smo zbrali vse paciente, ki so imeli pozitivne izide *in vitro* testiranj preobčutljivosti za penicilin V, penicilin G in amoksicilin, dobljenih z ImmunoCAP metodo.

Kot pozitivni izidi so bili ovrednoteni vsi izidi testov, kjer je koncentracija specifičnih IgE znašala več kot 0,35 kU/L.

Preglednica I: Prikaz števila testirancev in števila pozitivnih izidov za posamezne vrste penicilinov.

Leto	Vseh testirancev	PEN V vseh testirancev	PEN V negativni	PEN V pozitivni	PEN G vseh testirancev	PEN G negativni	PEN G pozitivni	AMOK vseh testirancev	AMOK negativni	AMOK pozitivni
2003	186	178	168	10	177	171	6	144	140	4
2004	271	261	244	17	245	235	10	219	215	4
2005	265	253	222	31	248	233	15	224	217	7
2006	249	240	224	16	238	233	5	231	225	6
2007	327	321	304	17	309	306	3	296	291	5
2008	311	307	289	18	290	281	9	291	282	9
2009	425	391	372	19	372	367	5	355	351	4
2010	409	359	343	16	285	279	6	303	299	4
2011	381	295	284	11	132	129	3	208	205	3
2012	430	325	315	10	180	178	2	237	236	1

PEN V – penicilin V, PEN G – penicilin G, AMOK - amoksicilin

Podatke o vseh testiranih pacientih, ne glede na vrsto penicilinskega antibiotika, smo zbrali v preglednici II. Pregledali smo izide testiranj za 3254 oseb, od tega je pozitiven izid testiranja specifičnih IgE imelo 183 oseb oziroma 5,6% vseh testiranih.

Preglednica II: Pregled števila vseh napotenih in odstotka pozitivnih izidov po letih

Leto	Število vseh napotenih	Število pozitivnih izidov	Odstotek pozitivnih izidov
2003	186	12	6,5
2004	271	20	7,4
2005	265	30	11,3
2006	249	17	6,9
2007	327	19	5,8
2008	311	23	7,4
2009	425	20	4,7
2010	409	20	4,9
2011	381	12	3,2
2012	430	10	2,3
Podatki za celotno desetletno obdobje od 2003 do 2012	3254	183	5,6

4.1.1 Pregled testiranja preobčutljivosti za penicilin V

V preglednici III smo zbrali podatki o številu vseh pacientov, ki so bili v tistem letu pregledani, o številu pacientov, ki so bili testirani na preobčutljivosti za penicilin V, odstotku pregledanih pacientov, ki so bili testirani na preobčutljivosti za penicilin V, številu pacientov, pri katerih je bila ugotovljena preobčutljivost za penicilin V, odstotku pozitivnih izidov glede na vse pacientov, testirane na preobčutljivost za penicilin V ter povprečnih vrednostih koncentracije sIgE pri pozitivnih izidih.

Preglednica III: Pregled števila in odstotka napotenih pacientov, ki so bili testirani na preobčutljivost za penicilin V, števila in odstotka pozitivnih izidov ter povprečne vrednosti koncentracije sIgE med leti 2003 in 2012.

Leto	vseh pregledanih	Vseh testiranih na penicilin V	Odstotek testiranih na penicilin V (glede na število vseh testiranih)	Število pozitivnih izidov	Odstotek pozitivnih izidov (glede na število testiranih na penicilin V)	Povprečna vrednost koncentracije sIgE [kU/L]
2003	186	178	95,7	10	5,62	14,515
2004	271	261	96,3	17	6,51	2,677
2005	265	253	95,5	31	12,3	3,274
2006	249	240	96,4	16	6,67	1,797
2007	327	321	98,2	17	5,30	1,425
2008	311	307	98,7	18	5,86	4,442
2009	425	391	92,0	19	4,86	1,688
2010	409	359	87,8	16	4,46	4,331
2011	381	295	77,4	11	3,73	1,338
2012	430	325	75,6	10	3,08	6,326

Pregledali smo podatke, kakšno je število pacientov, napotenih na alergološka testiranja za penicilinske antibiotike penicilin V, penicilin G in amoksicilin. Pri pregledu desetletnega obdobja ugotavljamo, da je bilo na testiranja preobčutljivosti za penicilin V napotenih največ ljudi, kljub temu da je od leta 2008 število testiranih iz 98,7% padlo na 75,6%, je ta odstotek še vedno najvišji, če ga primerjamo z deležem testiranih na ostala dva penicilinska antibiotika, penicilin V in amoksicilin. Enak trend upadanja napotenih pacientov od leta 2008 opazimo tudi pri pregledu števila testiranih na penicilin G in amoksicilin, tudi tu odstotek testiranih od leta 2008 upada.

Odstotek testiranih se od leta 2008 zmanjšuje in je od leta 2008, ko je bil najvišji in je znašal 98,7%, padel na 75,6%.

Vrednosti specifičnih IgE protiteles so bile skozi vsa leta so bile podobne, razen leta 2003, ko je imela ena pacientka izmerjeno zelo visoko vrednost sIgE za penicilin V, 71,6 kU/L. Pacientki je bila predlagana hospitalizacija, kjer bi opravili nadaljnje teste, ponavadi gre za

in vivo teste, kot sta SPT in OPT, ki bi potrdili oziroma ovrgli preobčutljivost za penicilin V, vendar se pacientka nadaljnjih testiranj ni udeležila. Možno je, da gre v tem primeru za lažno pozitiven izid testiranja, saj so ponavadi tako visoko povišane vrednosti sIgE značilne za lažno pozitivne izide. O povišanih celokupnih IgE govorimo takrat, kadar njihova koncentracija znaša več kot 40 kU/L.

4.1.2 Pregled testiranja preobčutljivosti za penicilin G

V preglednici IV smo zbrali podatke o številu vseh pacientov, ki so bili v tistem letu pregledani, številu pacientov, ki so bili testirani na preobčutljivost za penicilin G, deležu pregledanih pacientov, ki so bili testirani na preobčutljivost za penicilin G, številu pacientov, pri katerih je bila ugotovljena preobčutljivost za penicilin G, deležu pozitivnih izidov testiranj glede na vse paciente, testirane na penicilin G ter podatke o povprečnih vrednostih koncentracije sIgE pri pozitivnih izidih testiranj.

Preglednica IV: Pregled števila in odstotka napotnih pacientov, ki so bili testirani na preobčutljivost za penicilin G, števila in odstotka pozitivnih izidov testiranj ter povprečne vrednosti koncentracije sIgE med leti 2003 in 2012.

Leto	Vseh pregledanih	Vseh testiranih na penicilin G	Odstotek testiranih na penicilin G (glede na število vseh testiranih)	Število pozitivnih izidov	Odstotek pozitivnih izidov (glede na število testiranih na penicilin G)	Povprečna vrednost koncentracije sIgE [kU/L]
2003	186	177	95,2	6	3,39	0,892
2004	271	245	90,4	10	4,08	1,128
2005	265	248	93,6	15	6,05	3,233
2006	249	238	95,6	5	2,10	2,256
2007	327	309	94,5	3	0,97	1,84
2008	311	290	93,2	9	3,10	6,284
2009	425	372	87,5	5	1,34	12,424
2010	409	285	69,7	6	2,11	1,48
2011	381	132	34,6	3	2,27	1,327
2012	430	180	41,9	2	1,11	23,08

Trend upadanja števila pacientov, ki jim je bila določana preobčutljivost za penicilin G opazimo od leta 2007, najmanjše število pacientov je bilo leta 2011, leta 2012 se je število pacientov zopet nekoliko povečalo, vendar je v tem letu število pacientov drugo najmanjše. Delež pozitivnih izidov testiranj je glede na vse napotene paciente nizek, največji je bil leta 2005 in znaša 6,05%, najmanjši pa leta 2007 z vrednostjo 0,98%.

V primerjavi s povprečno koncentracijo specifičnih IgE za penicilin V, tudi tukaj opazimo odstopanje od povprečja. Tudi v tem primeru gre za paciente, ki se niso udeležili nadaljnjih testiranj, s katerimi bi potrdili oziroma ovrgli preobčutljivost za penicilin G in gre zelo verjetno za lažno pozitivne izide testiranj.

4.1.3 Pregled testiranja preobčutljivosti za amoksicilin

V preglednici V smo zbrali podatki o številu vseh pacientov, ki so bili v tistem letu pregledani, o številu pacientov, ki so bili testirani na preobčutljivost za amoksicilin, deležu pregledanih pacientov, ki so bili testirani na preobčutljivost za amoksicilin, številu pacientov, pri katerih je bila ugotovljena preobčutljivost za amoksicilin, deležu pozitivnih izidov testiranja glede na vse paciente, testirane na preobčutljivost za amoksicilin ter povprečnih vrednostih sIgE pri pozitivno testiranih pacientih.

Preglednica V: Pregled števila in odstotka napotenih pacientov, ki so bili testirani na preobčutljivost za amoksicilin, števila in odstotka pozitivnih izidov ter povprečne vrednosti koncentracije sIgE med leti 2003 in 2012.

Leto	Vseh pregledanih	Vseh testiranih na amoksicilin	Odstotek testiranih na amoksicilin (glede na število vseh testiranih)	Število pozitivnih izidov	Odstotek pozitivnih izidov (glede na število testiranih na amoksicilin)	Povprečna vrednost koncentracije sIgE [kU/L]
2003	186	144	77,4	4	2,78	1,094
2004	271	219	80,8	4	1,83	0,56
2005	265	224	84,5	7	3,13	2,571
2006	249	231	92,8	6	2,60	2,838
2007	327	296	90,5	5	1,69	0,466
2008	311	291	93,6	9	3,09	13,057
2009	425	355	83,5	4	1,13	0,5075
2010	409	303	74,1	4	1,32	0,925
2011	381	208	54,6	3	1,44	4,87
2012	430	237	55,1	1	0,42	0,58

Tako kot pri penicilinu V in penicilinu G tudi pri amoksicilinu opazamo, da število testirancev z leti pada. Največ pacientov se je na preobčutljivost za amoksicilin testiralo leta 2008, nato je število testirancev upadalo in minimum doseglo leta 2011.

Odstotek pozitivnih izidov je glede na vse napotene paciente izredno nizek, izmed vseh treh testiranih antibiotikov je delež tu najnižji. Največ pozitivnih izidov je bilo leta 2005 3,13%, najmanj pa leta 2012, ko je bil kot resnično pozitivni izid ovrednoten le izid testiranja enega pacienta, kar znaša 0,42% vseh.

V primeru testiranja preobčutljivosti za amoksicilin ne beležimo tako visokih koncentracij specifičnih IgE, najvišja znaša 13,1 kU/L, tudi tu gre za pacienta, pri katerem ni bilo izvedenih nadaljnjih testiranj.

4.2 Vpliv celokupnih IgE na izide testiranj specifičnih IgE

Eden od vzrokov za lažno pozitivne izide testiranj je zelo povišana plazemska koncentracija IgE. Serološkim testom, s katerimi določamo specifične IgE se specifičnost pri koncentraciji celokupnih IgE nad 500 kU/L manjša in dobimo več lažno pozitivnih izidov testiranj (18).

Tak je bil tudi primer 4 pacientov, ki so imeli koncentracije celokupnih IgE nad 500 kU/L. Vsi so imeli OPT test negativen, s čimer je potrjeno, da gre za lažno pozitivne izide.

IgE so v krvi normalno prisotni, o povišanih celokupnih IgE govorimo takrat, kadar njihova koncentracija znaša več kot 40 kU/L.

Visoke celokupne koncentracije IgE najdemo v našem primeru pri pacientih, ki so dokazano preobčutljivi za več snovi hkrati ali pa so na testiranja prišli po temu, ko so doživeli anafilaktično reakcijo na zdravilo. V 72% primerov gre pri lažno pozitivnih izidih za paciente moškega spola, le v 28% pa za ženske, čeprav je populacija testiranih žensk dvakrat večja kot moška.

Pregledali smo povprečje vrednosti izmerjenih celokupnih IgE protiteles pri pozitivnih in lažno pozitivnih izidih testiranj, in opazili, da so povprečne vrednosti pri lažno pozitivnih višje. Vzorec pacientov, pri katerih so izmerili celokupne IgE je majhen in zajema 47 pacientov.

Preglednica VI: Prikaz povprečne koncentracije celokupnih IgE ter števila testiranih pacientov.

	Povprečna koncentracija celokupnih IgE [kU/L] (ženske in moški)	Povprečna koncentracija celokupnih IgE [kU/L] za ženske	Število žensk z izmerjeno celokupno koncentracijo IgE	Povprečna koncentracija celokupnih IgE [kU/L] za moške	Število moških z izmerjeno celokupno koncentracijo IgE
2003	*	*	0	*	0
2004	144,0	144,0	2	*	0
2005	112,0	112,0	2	*	0
2006	1882,7	1882,7	3	*	0
2007	1545,7	1545,7	3	*	0
2008	1013,13	1114,8	3	708,0	1
2009	924,3	1200,0	3	97,2	1
2010	365,4	428,1	7	114,9	2
2011	519,4	316,8	7	1228,5	2
2012	327,5	447,0	4	168,28	3
	564,34	727,75	34	444,09	9

Z znakom * so označeni deli preglednice, v katerih bi morale biti navedene meritve, vendar zaradi omejenega dostopa do izvidov pacientov, zanje nismo uspeli pridobiti ustreznih podatkov. Med leti 2003 in 2007 za nobenega pacienta moškega spola ni podatkov o merjenju celokupnih IgE. Čeprav v BIRPIS bazi podatkov ne najdemo določenih meritev, zlasti so podatki pomanjkljivi do vključno leta 2007, to ne pomeni, da meritve celokupnih IgE niso bile izvedene.

Preglednica VII: Primerjava meritev celokupnih IgE glede na spol.

	Ženske	Moški
Zastopanost glede na spol	79,1%	20,9%
Odstotek s povišano koncentracijo IgE glede na spol	Pozitivnih izidov je bilo 28 od 34, kar znaša 82,4%.	Pozitivnih izidov je bilo 7 od 9, kar znaša 77,8%.
Povprečna koncentracija IgE skupna	727,75	444,09
Povprečna koncentracija IgE za pozitivno testirane (C > 40 kU/L)	880,07	568,14
Povprečna koncentracija IgE za negativno testirane (C < 40 kU/L)	16,95	17,97

Na teste merjenja celokupnih IgE je bilo poslano 47 pacientov, 4 od teh imajo dokazano lažno pozitivne izide testiranj in vsi štirje so imeli zelo povišano koncentracijo celokupnih IgE. V preglednici VII smo zajeli le paciente, ki niso imeli lažno pozitivnih izidov testiranja.

Preglednica VIII: Opis 4 pacientov z lažno pozitivnimi izidi in vzroki zanje.

Spol	Koncentracija sIgE [kU/L] za penicilin V	Koncentracija sIgE [kU/L] za penicilin G	Koncentracija sIgE [kU/L] za amoksicilin	Koncentracija celokupnih IgE [kU/L]	Testi, s katerimi so potrdili lažno pozitivne izide	Ostale pridružene bolezni, ki bi lahko bile vzrok za povišano celokupno koncentracijo IgE
Ženski	0,87	0,54	0,50	2096	Izidi vseh testov so bili negativni, izvedli so SPT, IDT in OPT s penicilinom G in amoksicilinom v kombinaciji s klavulansko kislino.	Pacientka je atopik, verjetno gre za senzibilizacijo z nekim drugim alergenom v času izvajanja testov.
Moški	0,88	0,40	0,55	664	Negativen izid testa OPT z amoksicilinom v kombinaciji s klavulansko kislino. Tudi BAT test negativen. Vzorec poslan na kliniko v Graz, kjer so potrdili, da pacient nima protiteles proti antibiotikom, na katere je bil testiran pozitivno.	Pri pacientu obstaja sum na poklicno astmo, kar bi lahko bil vzrok povišanih celokupnih IgE, kar pa bi bilo potrebno ovrednotiti z dodatnimi testi.
Moški	2758	0,85	0,45	8,33	Izidi vseh testov so bili negativni, izvedli so SPT, IDT in OPT z amoksicilinom v kombinaciji s klavulansko kislino.	Pacient na testiranja prihaja po anafilaktični reakciji IV.stopnje po Millerju, ki jo je doživel po parenteralni aplikaciji naproksena..
Moški	928	0,62			Negativen izid testa OPT z amoksicilinom v kombinaciji s klavulansko kislino.	Pacient je atopik, verjetno gre za senzibilizacijo z nekim drugim alergenom v času izvajanja testov.

Zelo visoka koncentracija celokupnih IgE zveča možnost, da bodo izidi testiranja lažno pozitivni. Poleg zvišane koncentracije IgE izvajanje testov preobčutljivosti onemogočajo tudi določena stanja, ki jih ima pacient. Pri pacientu s hereditarnim angioedemom ali kronično urtikarijo recimo ne moremo izvajati večine diagnostičnih testov, tako *in vitro* kot *in vivo*, saj bi verjetno dobili pozitivne izide testa ne glede na to, če so specifična protitelesa za nek antigen res prisotna. V takih primerih preobčutljivost lahko dokažemo le z *in vitro* testom BAT (11).

4.3 Izključitev lažno pozitivnih izidov testiranj iz nekaterih analiz

Če je izid *in vitro* alergološkega testa pozitiven, to še ne pomeni, da je oseba preobčutljiva za testirano snov in obratno, negativen izid testa ne izključi možne preobčutljivosti. Po priporočilu proizvajalca testa se verjetnost za lažno pozitivne izide povečuje pri koncentracijah IgE nad 500 kU/L. Vzroki za lažno pozitivne izide niso povsem znani. Pomembno je, da laboratorijske teste izvajamo skladno s predpisi in v ustreznih pogojih. Če je test visoko specifičen, je njegova občutljivost manjša in obratno. Lažno pozitivne izide testiranj na penicilinske antibiotike lahko dobimo v primerih, kadar ima pacient visoko celokupno koncentracijo IgE. Pri analizah števila pacientov, povprečne starosti testirancev, vrsti testov in nekaterih drugih, so zajeti tudi lažno pozitivni pacienti, kjer izidi testiranj ne vplivajo na omenjene analize (11).

4.4 Vpliv spola na razvoj preobčutljivosti za zdravila

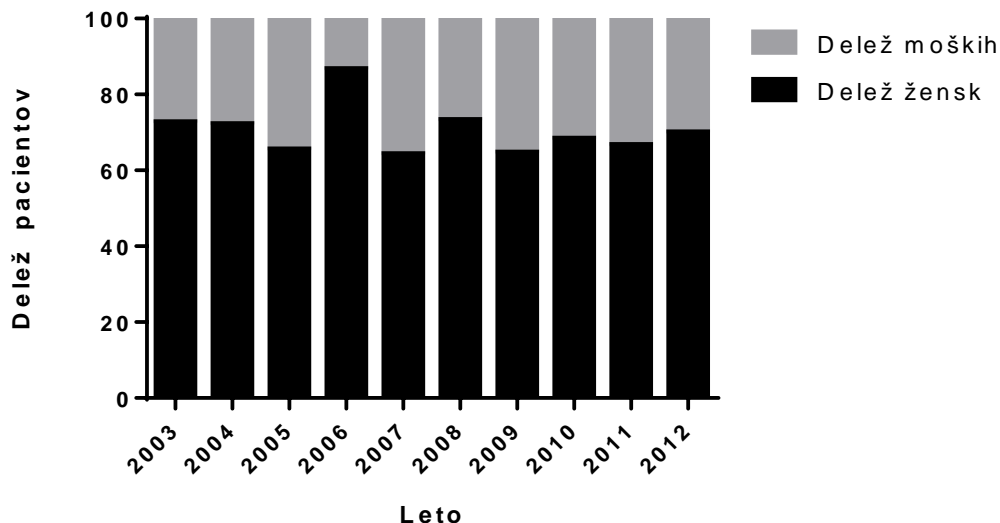
Poleg mnogih drugih dejavnikov, kot sta oslabljen imunski sistem, dolgotrajno zdravljenje z visokimi odmerki, je eden izmed dejavnikov tveganja za razvoj preobčutljivosti za peniciline ženski spol. Vzroki za povečano preobčutljivost za penicilin pri ženskah niso znani, je pa znano, da pri tem ne igrajo odločilne vloge ženski hormoni. Eden od možnih vzrokov je lahko tudi ta, da ženske prej in hitreje zaradi bolezni obišejejo zdravnika in tudi njihova komplanca pri jemanju zdravil je ponavadi boljša. Tudi pri pregledu izidov testiranj v desetletnem obdobju ugotavljamo, da je bilo od skupno vseh pozitivno

testiranih, brez upoštevanja lažno pozitivnih izidov, 112 žensk od vseh 158 pacientov. Ugotavljamo, da so preobčutljivostne reakcije na peniciline res v večji meri potrjene pri ženskah, saj je delež pozitivno testiranih na sIgE za desetletno obdobje 70,9%, deleži za posamezna leta so prikazani v spodnji preglednici.

Upoštevati je potrebno, da je na testiranje preobčutljivosti za penicilinske antibiotike bilo tudi poslanih več žensk kot moških, saj je od 3254 testirancev kar 2349 žensk oziroma 72,2 odstotka.

Preglednica IX: Pregled števila pozitivnih izidov testiranj preobčutljivosti za peniciline, pregled števila pozitivnih izidov pri ženskah in prikaz povprečja za desetletno obdobje.

Leto	Število vseh pozitivnih izidov	Število pozitivnih izidov pri ženskah	Odstotek pozitivnih izidov pri ženskah
2003	11	8	72,7
2004	18	13	72,2
2005	29	19	65,5
2006	15	13	86,7
2007	14	9	64,3
2008	15	11	73,3
2009	17	11	64,7
2010	19	13	68,4
2011	12	8	66,7
2012	10	7	70,0
Podatki za obdobje 2003 – 2012	158	112	70,9



Slika 4: Prikaz deleža testiranih žensk in moških po posameznih letih.

4.5 Primerjava testov med posameznimi penicilinskimi antibiotiki

Pregledali smo vzorec 158 pacientov, 112 žensk in 46 moških, ki so imeli jasno navedene izide testiranj za preobčutljivost za penicilin G, penicilin V in/ali amoksisilin.

Pomembno je, da pacientu testiramo preobčutljivost za več različnih tipov penicilinov hkrati, v našem primeru je večina preiskovancev tudi bila testirana na več tipov penicilinov.

Preglednica X: Prikaz, za koliko posameznih penicilinov ima pacient preobčutljivost, primerjava med spoloma.

	Ženske		Moški	
	Število pozitivno testiranih	Odstotek pozitivnih glede na vse ženske	Število pozitivno testiranih	Odstotek pozitivnih glede na vse moške
Pozitiven test samo za penicilin V	49	43,8	27	58,7
Pozitiven test samo za amoksisicilin	11	8,9	4	8,7
Pozitiven test samo za penicilin G	3	2,7	2	4,3
Pozitiven test za amoksisicilin in penicilin V	4	3,6	4	8,7
Pozitiven test za amoksisicilin in penicilin G	1	0,9	1	2,2
Pozitiven test za penicilin V in penicilin G	26	23,2	5	10,9
Pozitiven test za amoksisicilin, penicilin G in penicilin V	18	14,6	3	4,7

Preobčutljivost za samo enega izmed treh testiranih penicilinov ima 62 žensk in 33 moških. Za samo eno vrsto penicilina ima preobčutljivost več moških kot žensk, saj je takšnih moških 71,7% glede na vse moške, žensk pa le 55,4% glede na vse ženske.

Daleč največ preobčutljivosti je za penicilin V, saj je pozitivne teste imelo 49 žensk oziroma 43,8% vseh žensk ter 27 moških, kar predstavlja 58,7 % vseh pozitivno testiranih moških. Na dva od treh testiranih penicilinov je preobčutljivih 31 žensk (27,7%) ter 10 moških (21,7%), pri obeh spolih je bila najpogostejša kombinacija pozitivnih testov preobčutljivost za penicilin V in penicilin G, najmanj pogosta pa amoksisicilin in penicilin G, za to kombinacijo sta bila pozitivno testirana le dva pacienta, ena ženska in en moški. Na vse tri testirane penicilinske antibiotike je pozitivno testiranih 19 žensk ter le 3 moški. Za vse tri vrste penicilinov ima potrjeno preobčutljivost več žensk kot moških, saj je takšnih žensk 14,6% glede na vse ženske, moških pa le 4,7% glede na vse moške.

Če pregledamo število pozitivnih izidov še glede na tip penicilina, ne glede na to, na koliko tipov penicilinov imajo preobčutljivost, prav tako ugotovimo, da je največ pacientov izkazovalo preobčutljivost za penicilin V. Podatki so prikazani v Preglednici XI.

Preglednica XI: Prikaz odstotka žensk in moških, ki so imeli pozitiven izid testiranja preobčutljivosti za penicilin V.

	Ženske		Moški	
	Število pozitivno testiranih	Odstotek pozitivno testiranih glede na vse ženske	Število pozitivno testiranih	Odstotek pozitivno testiranih glede na vse moške
Penicilin V	95	84,8	45	97,8
Penicilin G	46	41,1	12	26,1
Amoksicilin	33	29,5	14	30,4

Odstotek žensk in moških, ki so imeli pozitivne izide testiranja preobčutljivosti za penicilin V je primerljiv, saj je skoraj enak in v tem primeru ni opaziti razlik med spoloma, enako je pri amoksicilinu, kjer sta odstotka zopet primerljiva. Razliko v preobčutljivosti med spoloma je opaziti le pri penicilinu G, odstotek žensk s pozitivnim izidom testa je tu skoraj dvakrat višji kot pri moških. Zaradi relativno majhnega vzorca ljudi gre lahko le za naključno odstopanje.

4.6 Pregled izraženih kliničnih znakov preobčutljivostnih reakcij

4.6.1 Primerjava števila žensk in moških, ki so opisali znake preobčutljivosti za določen penicilinski antibiotik

Pregledali smo izvide 125 pacientov, ki so opisali reakcijo na točno določen antibiotik, penicilin V, penicilin G ali amoksicilin. 92 pacientov oziroma 73,6% vseh pregledanih so ženske. 7 pacientov (5,6%) opiše preobčutljivost za dva različna antibiotika, 6 žensk in 1 moški. V 4 primerih, pri 3 ženskah in 1 moškemu se pojavi opis preobčutljivosti za penicilin V in amoksicilin, v dveh primerih na amoksicilin ter amoksicilin v kombinaciji s klavulansko kislino, v enem primeru pa pacientka opisuje preobčutljivostno reakcijo za penicilin G ter amoksicilin v kombinaciji s klavulansko kislino. Pacienti z lažno pozitivnimi izidi testov v analizo niso zajeti. Podatke smo zbrali v preglednici XII.

Preglednica XII: Prikaz števila in odstotka preobčutljivosti za posamezni penicilinski antibiotik, primerjava med spoloma.

	Ženske		Moški	
	Število tistih, ki so opisale reakcijo na zdravilo	Odstotek žensk glede na vse ženske	Število tistih, ki so opisali reakcijo na zdravilo	Odstotek moških glede na vse moške
Penicilin V (Ospen)	63	68,5	15	45,5
Amoksicilin (Hiconcil, Ospamox)	16	17,4	6	18,2
Amoksicilin in klavulanska kislina (Amoksiklav, Betaklav, Augmentin)	15	16,3	6	18,2
Penicilin G	1	1,1	2	6,1

Nekateri pacienti opišejo preobčutljivost za dve ali več zdravil, nekateri pa podatkov, na katera zdravila so preobčutljivi, v anamnezi nimajo navedenih.

Vzrok za to, da je največ pacientov opisalo preobčutljivostno reakcijo za penicilin V je najverjetneje to, da je penicilin V antibiotik prve izbire pri zdravljenju nezapletenih bakterijskih okužb in zato največkrat predpisan penicilin. Preobčutljivostno reakcijo za amoksicilin opisuje 16 žensk (17,4%) ter 6 moških (18,2%), reakcijo za amoksicilin v kombinaciji s klavulansko kislino pa opiše 15 žensk (16,3%) ter 6 moških (18,2%). Če primerjamo, da reakcijo za amoksicilin ter amoksicilin v kombinaciji s klavulansko kislino opisuje podoben delež žensk in moških ter da so opisani znaki pri obeh zdravilih enaki, lahko sklepamo, da je tudi pri antibiotiku, ki poleg amoksicilina vsebuje klavulansko kislino, za preobčutljivostne reakcije odgovoren amoksicilin. V primeru, da bi se pojavila tudi preobčutljivost za klavulansko kislino, bi se delež pacientov, ki bi imeli znake preobčutljivostne reakcije, povečal, v našem primeru pa se je pri ženskah celo nekoliko znižal, pri moških pa je ostal enak.

4.6.2 Pregled pacientov, ki so opisali kožne reakcije

Kožne reakcije se ponavadi kažejo v obliki različnih tipov izpuščajev, predvsem urtikarije, makulopapularnega izpuščaja ter srbečice in rdečice, v redkih primerih lahko pride do življenjsko ogrožujočih stanj, kot sta SJS in TEN (3).

4.6.2.1 Kožni izpuščaj

Pri kožnih reakcijah je pomembna oblika izpuščaja ter način in hitrost njegovega razširjanja. Noben izpuščaj ni tipičen le za preobčutljivostne reakcije, ampak je pri postavitvi diagnoze potrebno izključiti ostale možne vzroke za nastanek tega izpuščaja. Za zgodnje reakcije je značilna urtikarija, angioedem in anafilaktični šok. Urtikarija ali koprivnica se kaže kot srbeče in rdeče, ovalne ali okrogle, nad nivo kože dvignjene spremembe. Za ta izpuščaj je značilno, da nekaj ur po pojavu izgine, na drugih delih telesa pa se pojavi nov izpuščaj. Pozne reakcije na penicilinske antibiotike so tiste, ki nastanejo več kot 6 ur po zaužitju antibiotika. V 90% primerih se kažejo v obliki enostavnega makulopapularnega izpuščaja, ki se lahko pojavi že drug dan po zaužitju antibiotika, ponavadi do pojava pride 8. do 11. dan zdravljenja. V večini primerov ta izpuščaj ne predstavlja tveganja za razvoj težjih preobčutljivostnih reakcij, katerih znaki so zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, povečane bezgavke, pojav bul na koži, boleča in pekoča koža, otekanje obraza in drugih delov telesa, spremembe na sluznicah, eozinofilija, hepatotopija. Za običajen makulopapularni izpuščaj so značilne papule in makule. Najprej se pojavi na trupu in se nato simetrično razširi na okončine. Pogosto je srbeč, izzveni pa po enem do dveh tednih po končanem zdravljenju. Tudi ta izpuščaj ni značilen samo za preobčutljivostne reakcije na penicilin, ampak se pojavi tudi pri virusnih okužbah kot so Morbilli, Rubella, Epstein – Barr, HSV6, HPV B19 (3).

Na podlagi opisa izpuščaja, ne moremo določiti, za kakšen izpuščaj gre, bodisi zato, ker so opisi pomanjkljivi, saj pacienti v večini primerov opisujejo reakcije, ki so se zgodile že pred nekaj časa in se znakov preobčutljivosti niti ne spomnijo dobro. Od 125 pacientov, ki opisuje preobčutljivost za določen antibiotik in je preobčutljivost za le-tega potrjena s testom merjenja specifičnih IgE, je izpuščaj opisalo 78 žensk (84,8%) ter 26 moških

(78,8%). V preglednici XIII smo zbrali število žensk in moških, ki so po točno določenemu antibiotiku dobili kožno reakcijo.

Preglednica XIII: Odstotek pacientov, ki so kot znak preobčutljivostne reakcije navedli kožni izpuščaj, primerjava med spoloma po posameznih letih.

Leto	Ženske			Moški		
	Število žensk, ki so opisale kožno reakcijo	Število vseh žensk, ki so opisale preobčutljivo stno reakcijo	Odstotek žensk z izpuščajem	Število moških, ki so opisali kožno reakcijo	Število vseh moških, ki so opisali preobčutljivo stno reakcijo	Odstotek moških z izpuščajem
2003	4	6	66,7	0	3	0
2004	3	9	33,3	2	2	100
2005	14	16	87,5	8	8	100
2006	9	11	81,8	3	3	100
2007	7	7	100	2	2	100
2008	8	8	100	3	4	75
2009	10	10	100	2	4	50
2010	12	12	100	3	4	75
2011	7	7	100	2	3	66,7
2012	4	4	100	1	1	100
SKUPAJ	78	92	84,8	26	33	78,8

Kožni izpuščaj, ki so ga opazili pacienti, je lahko posledica delovanja kakšnega drugega alergena ali samo znak neželenih učinkov zdravila in ne moremo z gotovostjo reči, da gre za znak preobčutljivostne reakcije na določen antibiotik, zlasti v primerih, ko so osebe preobčutljive na veliko ostalih snovi. V nekaterih primerih gre lahko za napačno oceno, da je šlo za preobčutljivostno reakcijo, sploh v primerih, kjer ni bilo prisotnih drugih znakov kot samo izpuščaj oziroma v primerih, ko gre za samooceno pacientov. Neželeni učinki zdravil se pogosto zamenjujejo z znaki preobčutljivostnih reakcij, zlasti ti, ki se kažejo na koži.

Pri nobenem od pregledanih pacientov niso bile navedene hude kožne reakcije. Največ napačno tolmačenih znakov, da gre za preobčutljivost, smo opazili pri amoksicilinu in amoksicilinu v kombinaciji s klavulansko kislino.

Pregledali smo 22 pacientov, ki jim je bil predpisan eden izmed teh dveh antibiotikov in naj bi nanj imeli preobčutljivostno reakcijo, v 20 primerih (90,9%) poročajo o kožnih reakcijah. V večini primerov gre verjetno res za preobčutljivost za amoksicilin, v določenih primerih pa gre lahko tudi za preobčutljivost za katero drugo snov, saj gre v 7 primerih (31,8%) za paciente, ki so dokazano atopiki, v dveh primerih (9%) pa imata pacienta v anamnezi opisane pojave recidivantnih urtikarij in angioedemov, ki nastanejo iz nepoznatih vzrokov. Nekateri izmed vzrokov so lahko tudi psihičnega izvora, zlasti v dveh primerih, kjer pacientki opisujeta težave z dihanjem takoj po zaužitju zdravila. Zaradi težav z dihanjem najprej posumimo na anafilaktično reakcijo, vendar bi v temu primeru lahko šlo tudi za lažen učinek, sploh glede na to, da pacientki nimata ostalih znakov, ki so značilni za anafilaktične reakcije. Urtike so torej netipičen izpuščaj za preobčutljivost za penicilinske antibiotike, pojavijo se pri preobčutljivostnih reakcijah na druge snovi, lahko se pojavijo tudi pri drugih, nealergijskih reakcijah organizma, kot so povišana telesna temperatura, različne virusne okužbe, jemanje določenih zdravil in tudi pri psihičnih težavah.

Pri skoraj polovici pacientov, ki so opisali izpuščaj, se je le-ta pojavil po celem telesu – t.i. generalizirana urtikarija, pri ostalih pa se je pojavil na različnih delih telesa, največkrat po okončinah in prsnem košu.

V 114 primerih (71,2%) od 158 testirancev, brez upoštevanja lažno pozitivnih izidov, je v izvidih pacienta točno navedeno, za kakšen tip izpuščaja je šlo. Podatki so zbrani v Preglednici XIV.

Preglednica XIV: Pregled pacientov, ki so imeli v anamnezi točno naveden tip izpuščaja, primerjava med spoloma po posameznih letih.

	Ženske		Moški	
	Število žensk z urtikarijo	Število žensk z makulopapularnim izpuščajem	Število moških z urtikarijo	Število moških z makulopapularnim izpuščajem
2003	2	0	1	0
2004	3	0	3	0
2005	10	2	3	0
2006	6	0	2	0
2007	4	1	2	0
2008	3	0	0	0
2009	4	1	1	0
2010	6	1	1	0
2011	4	0	1	0
2012	2	0	0	1
SKUPAJ	44	5	14	1

V preglednici XIV so zbrani samo tisti pacienti, ki imajo v izvidih jasno zapisano, kakšen tip izpuščaja so imeli pri preobčutljivostni reakciji. Od 112 žensk je diagnozo urtikarije imelo 39,3% vseh pozitivno testiranih žensk, pri moških pa je znake urtikarije imelo 30,4% od 46 pozitivno testiranih moških. O makulopapularnem izpuščaju poročajo pri 4,5% ženskah ter 2,2% moških.

Dobljeni deleži vsekakor niso odraz pravega stanja, saj se pri diagnosticiranju izpuščaja velikokrat zanašamo le na opise pacientov, ki so velikokrat skopi in nepopolni. Urtikarija se ponavadi pojavi pri 20 – 30% pacientih, v našem primeru je delež nekoliko višji, od vseh 158 pozitivno testiranih pacientov o urtikariji poročajo pri 58 pacientih oziroma 36,7%, makulopapularni izpuščaj pa naj bi imelo le 6 oziroma 9,7% vseh pozitivno testiranih pacientov. Makulopapularni ali mobiliformni izpuščaj je točno določen le pri enem moškemu in 5 ženskah, v resnici pa se lahko pojavi tudi v 90% primerih, če pride do pozne preobčutljivostne reakcije za zdravilo (3).

4.6.2.2 Srbečica in rdečica

Kot enega najpogostejših znakov preobčutljivosti so pacienti v 29,1% (46 pacientov) navedli srbečico, v 12,0% (19 pacientov) pa rdečico. 14 pacientov (8,8%) navaja oba znaka. Oba simptoma sta bila opažena na različnih delih telesa, pacienti so najpogosteje navajali srbečico rok in trupa ter rdečico obraza. Med spoloma nismo opazili pomembnih razlik pri opisovanju kliničnih znakov.

4.6.3 Pregled pacientov, ki so opisali angioedem

Včasih je urtikariji pridružen angioedem, pri katerem spremembe ne srbijo, so boleče in pekoče ter prisotne več dni. Preobčutljivost za penicilinske antibiotike se nikoli ne izraža samo v obliki angioedema, le-ta je pridružen urtikariji. Tudi angioedem je lahko posledica drugih reakcij, ne le tistih, pri katerih so vključeni alergeni, lahko nastane tudi pri jemanju različnih zdravil, na primer ACE inhibitorjev in sartanov.

Tudi angioedemi niso specifičen znak preobčutljivosti za penicilinske antibiotike. Otekanje se lahko pojavi na kateremkoli delu telesa, pacienti, ki so imeli preobčutljivostno reakcijo po zaužitju penicilinskega antibiotika največkrat opisujejo angioedem vek, ustnic ter prstov na rokah. Ker so opisi posameznih preobčutljivostnih reakcij skopi, ne moremo zagotovo reči, koliko pacientov je dejansko imelo angioedem, gre le za približno oceno, saj v 25 primerih v izvidih ni bilo navedeno nobenega opisa angioedema, le v primeru 36 izvidov je navedeno, da pacienti niso imeli angioedema. Angioedem je imelo 35 žensk oziroma 31,25% vseh žensk, ki so imele preobčutljivostno reakcijo na določen antibiotik ter 9 moških oziroma 19,6%. V povprečju urtikarijo in angioedem razvije 20 – 30% vseh pacientov, v našem primeru angioedem navaja 44 od 158 pacientov (27,9%), kar je primerljiv podatek.

Največ žensk je opazilo otekanje vek oziroma okolice oči, najpogostejši znak pri moških pa je bil otekanje obraza, zvečine gre za otekanje ličnic in nosu.

4.6.4 Težave z dihanjem

Težave z dihanjem, ki lahko nastopijo zaradi preobčutljivosti, so ponavadi značilne za zgodnje preobčutljivostne reakcije. Iz nekaterih izvidov pacientov je razvidno, da težave z dihanjem niso povezane z zaužitim zdravilom, saj tudi dodatni testi to potrdijo, v nekaterih izvidih pa ni navedeno, ali so težave z dihanjem sploh obstajale. Od 158 pregledanih pacientov jih 28 (17,7%) navaja težave z dihanjem. Če primerjamo težave z dihanjem med obema spoloma, ni opaziti odstopanj, težave navaja 17,9% žensk ter 17,4% moških.

4.6.5 Pregled pacientov, ki so doživeli anafilaktično reakcijo III. ali IV. stopnje

Pri petini alergikov lahko pride do anafilaktičnega šoka, ki ima značilne znake, ki se pojavijo nekaj minut po aplikaciji zdravila, pride do generalizirane srbečice, urtikarije, rinokonjunktivitisa, težav z dihanjem, slabosti, bruhanja, agitacije, znižanega krvnega tlaka in šoka. Težave z dihanjem se lahko pojavijo ob poslabšanju KOPB, astme, vdihu tujka. Znižan krvni tlak se lahko pojavi tudi pri drugih vrstah šoka, kardiogenem, hipovolemičnem ali septičnem. Za določitev pravilne diagnoze je pacientu potrebno odvzeti kri v 1 do 4 urah po reakciji, saj pri anafilaktičnih reakcijah pride do prehodnega povišanja triptaze. Če koncentracija triptaze v serumu ni povišana, vseeno ne moremo izključiti preobčutljivostne reakcije, saj se njene vrednosti v krvi ne zvišajo, če gre za blago alergijsko reakcijo, ki se kaže le kot urtikarija. V izvidih pregledanih pacientov ni bilo navedeno, ali so jim po doživetem anafilaktičnem šoki izmerili vrednosti triptaz v krvi, saj ti testi niso bili izvajani na Kliniki Golnik, zato izvidi niso bili na voljo.

Od 158 pregledanih pacientov, ki so imeli reakcijo na zdravila, jih je na penicilin V, penicilin G ali amoksicilin anafilaktično reakcijo III. ali IV. stopnje doživelo 17 od 158, kar znaša 10,8% pacientov. Žensk je 10,9%, moških pa 10,8%, razlike med spoloma tu ni opaziti. Zvečine so pacienti reakcijo doživeli v nekaj minutah do približno ene ure po zaužitju učinkovine. V enem primeru naj bi pacient hudo anafilaktično reakcijo doživel 4 dni po prenehanju jemanja antibiotika, kar zagotovo ni reakcija na to učinkovino, ampak na nek drug alergen.

4.6.6 Skupni pregled nekaterih najpogostejših znakov preobčutljivosti za testirane penicilinske antibiotike

Preglednica XV: Pregled znakov preobčutljivostnih reakcij po spolu in po pogostosti.

Znak	Ženske		Moški		Skupaj	
	Število	Delež glede na vse ženske	Število	Delež glede na vse moške	Število	Delež glede na vse paciente
Urtikarija	44	39,3	14	30,4%	58	36,7%
Makulopapularni izpuščaj	5	4,5%	1	2,2%	6	3,8%
Srbečica	36	32,1%	10	21,7%	46	29,1%
Rdečica	16	14,3%	3	6,5%	19	12,0%
Angioedem	35	31,3%	9	19,6%	44	27,8%
Težave z dihanjem	20	17,9%	8	17,4%	28	17,7%
Anafilaktična reakcija	12	10,7%	5	10,9%	17	10,8%

Število žensk: 112, število moških: 46, skupaj: 158

Največ pacientov navaja težave s srbečico, najmanj pa angioedem celotnega obraza. Pri pacientih z anafilaktično reakcijo smo upoštevali le tiste z zmerno hudo do hudo stopnjo reakcije, III. in IV.

4.7 Zgodnje in pozne preobčutljivostne reakcije

Za zgodnje reakcije so značilni urtikarija, angioedem in anafilaktični šok in ponavadi nastanejo po nekaj minutah do ene ure po aplikaciji zdravila. Pozne reakcije na penicilinske antibiotike so tiste, ki nastanejo več kot 6 ur po zaužitju antibiotika. V 90% primerih se kažejo v obliki enostavnega makulopapularnega izpuščaja, ki se lahko pojavi že drug dan po zaužitju antibiotika, ponavadi do pojava pride 8. do 11. dan zdravljenja. V večini primerov ta izpuščaj ne predstavlja tveganja za razvoj težjih preobčutljivostnih reakcij (3).

Pacienti velikokrat niso znali oceniti časa nastopa reakcije. Velikokrat se znaki preobčutljivosti, ki so jih pacienti opisovali po zaužitju zdravila, ne skladajo z izidi

testiranj. Pacient opisuje znake, ki nakazujejo na zgodnjo preobčutljivost, saj do reakcije pride kmalu. Uro do dve po zaužitju učinkovine pacient opisuje težave z dihanjem, občutek dušenja in stiskanja v grlu, pojav urtikarije. Ko pri istem pacientu izvedemo oralni provokacijski test z istim antibiotikom, pacient nanj odreagira po principu pozne preobčutljivosti, znakov, ki jih je navajal pacient ob prvem zaužitju, pa ni bilo opaziti. Velikokrat se pacienti ne spomnijo, katere druge stvari so zaužili v približno enakem času kot zdravilo.

Pregledali smo vzorec 124 pacientov, ki so imeli v anamnezi jasne opise preobčutljivostnih reakcij za penicilin V, penicilin G ali amoksicilin, od tega 93 žensk in 31 moških. Zgodnjo reakcijo je opisalo 26 pacientov oziroma 21,0%, pozno pa 98 pacientov oziroma 79,0%. V sedmih primerih pacienti znake zgodnje preobčutljivosti opišejo šele nekaj dni po začetku jemanja antibiotika, pri čemer gre verjetno za preobčutljivost za kakšen drug alergen.

Preglednica XVI: Prikaz števila pacientov po spolu, ki so doživeli zgodnjo in pozno preobčutljivostno reakcijo in povprečen čas nastopa reakcije.

	Zgodnja reakcija		Pozna reakcija	
	Ženske	Moški	Ženske	Moški
Število pacientov	16	10	77	21
Delež pacientov	17,2%	32,3%	82,8%	67,7%
Čas nastopa reakcije	42,7 minut	48,8 minut	4,9 dni	3,9 dni

4.8 Dodatna testiranja

4.8.1 Pregled *in vitro* ter *in vivo* testov za določanje preobčutljivosti za penicilinske antibiotike

Pri približno 90% pacientov, ki jim testiramo preobčutljivost za penicilinske antibiotike z merjenjem specifičnih IgE dobimo negativne izide *in vitro* testov, kar pomeni, da je preobčutljivost s časom izzvenela, ali pa je bilo njihovo stanje napačno označeno kot preobčutljivostna reakcija. V našem primeru je bilo v desetletnem obdobju na Kliniki

Golnik na preobčutljivost za penicilin V, penicilin G in amoksicilin testiranih 3254 pacientov, od tega jih je imelo pozitivne izide testa 183, kar je 5,6% vseh.

Nekatere paciente napotimo na dodatna *in vivo* testiranja, kot sta kožni in provokacijski test. Testiranje za potrditev preobčutljivosti za penicilinske antibiotike je zlasti pomembno pri ljudeh, kjer obstaja sum na preobčutljivosti za penicilinske antibiotike, te pa potrebujejo za zdravljenje življenje ogrožujočega stanja, drugi antibiotiki pa niso primerni, in pri tistih ljudeh, ki imajo pogoste infekcije in hkrati sum na različne preobčutljivosti. Zbrali smo podatke o številu pacientov, ki so bili poslani na dodatna testiranja ter pregledali, kakšna je njihova odzivnost na priporočena dodatna testiranja in če tudi v tem primeru obstajajo razlike med spoloma.

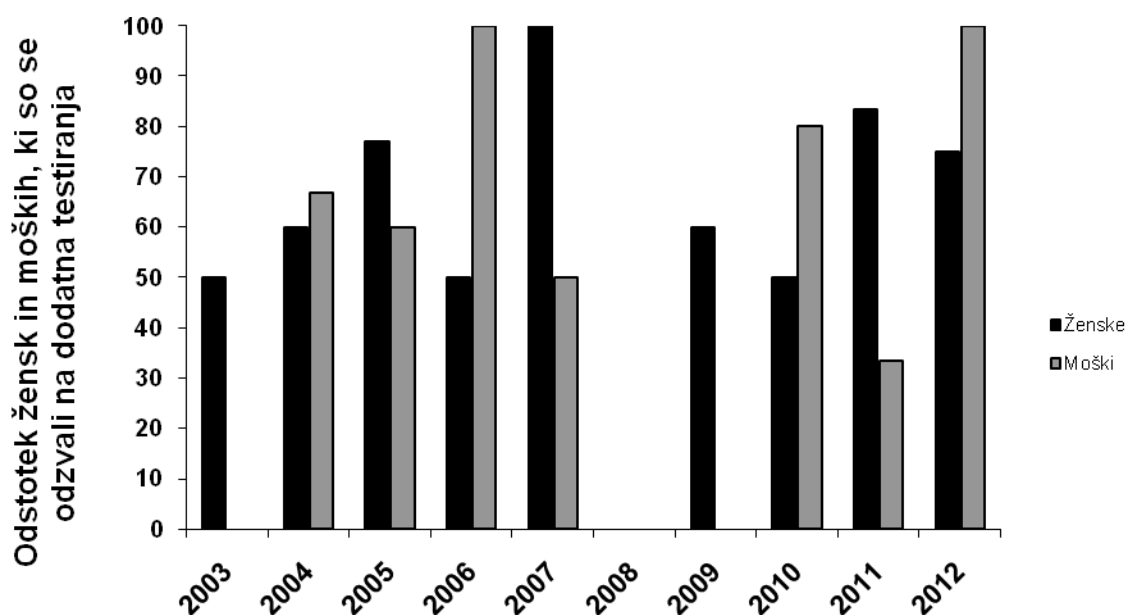
Preglednica XVII: Pregled pacientov, ki so bili napoteni na dodatna testiranja ter delež pacientov, ki so se na testiranja odzvali – analiza glede na spol

	Število napotnih žensk	Ženske			Število napotnih moških na dodatna testiranja	Moški		
		Odstotek napotnih žensk glede na vse pozitivno testirane ženske	Število žensk, ki so se odzvale na dodatna testiranja	Odstotek žensk, ki so se odzvale na dodatna testiranja glede na vse ženske		Odstotek napotnih moških glede na vse pozitivno testirane moške	Število moških, ki so se odzvali na dodatna testiranja	Odstotek moških, ki so se odzvali na dodatna testiranja glede na vse moške
2003	2	1,7	1	50,0	*	*	*	*
2004	5	4,2	3	60,0	3	4,7	2	66,7
2005	13	10,9	10	76,9	5	7,8	3	60,0
2006	6	5,0	3	50,0	1	1,6	1	100,0
2007	3	2,5	3	100,0	2	3,2	1	50,0
2008	1	0,8	0	0,0	1	1,6	0	0,0
2009	5	4,2	3	60,0	1	1,6	0	0,0
2010	4	3,4	2	50,0	5	7,8	3	60,0
2011	6	5,0	5	83,3	3	4,7	1	33,3
2012	4	3,4	3	75,0	1	1,6	1	100
Skupaj	49	41,2	33	67,3	22	34,4	12	54,5

Z znakom * so označeni deli preglednice, v katerih bi morale biti navedene meritve, vendar zaradi omejenega dostopa do izvidov pacientov, zanje nismo uspeli pridobiti ustreznih podatkov. V to analizo je zajetih vseh

183 pozitivno testiranih pacientov, 119 žensk in 64 moških vključno s 7 lažno pozitivnimi izidi pri ženskah in 18 lažno pozitivnimi izidi pri moških, saj so bili na dodatna testiranja poslani tudi slednji.

Na *in vivo* testiranja je bilo napotnih 71 pacientov, nanje se je odzvalo 45 pacientov, kar je 63,4% vseh napotnih. Odzivnost na testiranja je nekoliko manjša pri moških ter mlajših pacientih. Na testiranja se je odzvalo 67,3% vabljenih žensk in 54,5% moških. Povprečna starost tistih, ki so se dodatnih testiranj udeležili znaša 43,0 let, povprečna starost pacientov, ki se na testiranja niso odzvali, pa znaša 37,7 let.



Slika 5: Odstotek pacientov, ki so se odzvali na dodatna *in vivo* testiranja – primerjava med spoloma.

Primerjava med spoloma pokaže tudi razlike v povprečni starosti pri pacientih, ki so bili poslani na dodatna testiranja. Povprečna starost moških, ki so se testiranj udeležili je za več kot deset let višja kot pri ženskah in znaša 47,4 leta, povprečna starost žensk, ki so prišle na dodatna testiranja pa je 36,0 let. Tudi primerjava povprečne starosti pri pacientih, ki se testiranj niso udeležili, pokaže skoraj desetletno razliko v starosti med spoloma, povprečna starost za moške je 42,4 leta, za ženske pa 32,3 leta.

Preglednica XVIII: Primerjava povprečne starosti testirancev po letih med spoloma.

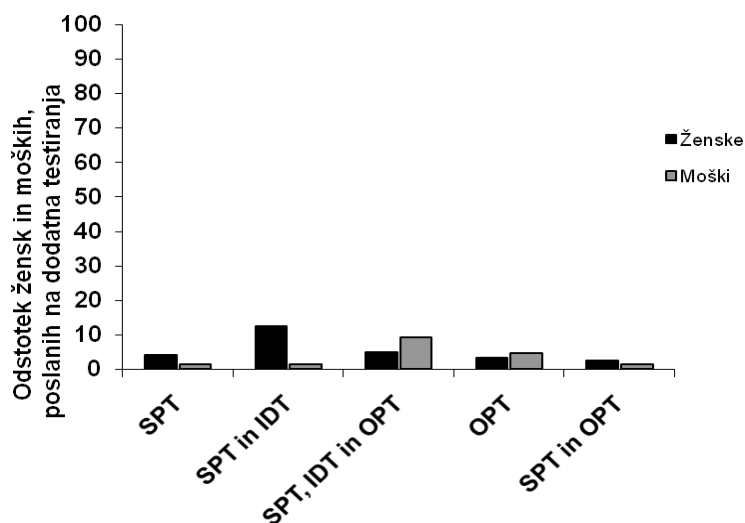
	Povprečna starost žensk	Povprečna starost moških	Povprečna starost ne glede na spol
2003	44,5	*	
2004	51,7	51,5	51,6
2005	37,0	42,0	38,3
2006	40,7	*	
2007	33,3	23,0	30,7
2008	41,0	*	
2009	48,8	*	
2010	47,6	58,0	51,1
2011	44,3	25,0	41,1
2012	32,7	56,5	47,4
Desetletno povprečje	41,3	47,4	43,02

Z znakom * so označeni deli preglednice, v katerih bi morale biti navedene meritve, vendar zaradi omejenega dostopa do izvidov pacientov, zanje nismo uspeli pridobiti ustreznih podatkov.

Tudi pri pregledu pacientov, ki so bili napoteni na dodatna *in vivo* testiranja, je bil na razpolago majhen vzorec pacientov z jasnimi zapisi o izvajanih testih v izvidih, gre za 33 žensk ter 12 moških. Podatke o izvedenih testiranjih in njihovih izidih smo primerjali tudi med obema spoloma ter podatke zbrali v preglednici XIX.

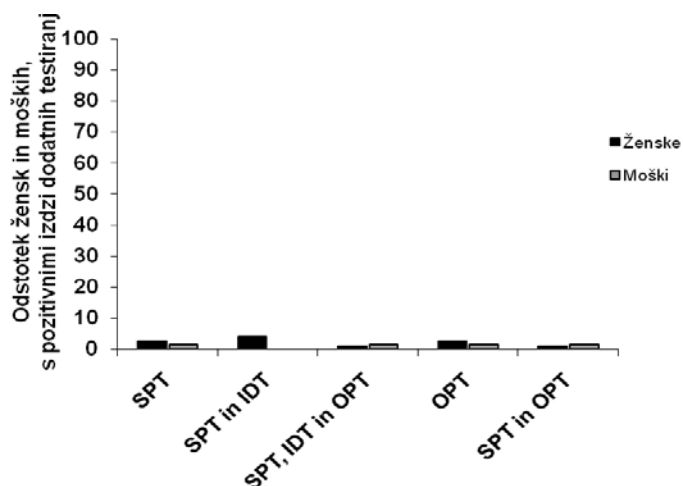
Preglednica XIX: Število napotenih na dodatna *in vivo* testiranja ter odstotek pozitivnih izidov – primerjava med spoloma.

kombinacija izvedenih testov	Ženske				Moški			
	Število napotenih žensk	Odstotek napotenih	Število pozitivnih izidov	Odstotek pozitivnih izidov	Število napotenih moških	Odstotek napoteni h	Število pozitivnih izidov	Odstotek pozitivni h izidov
SPT	5	4,2	3	2,5	1	1,6	1	1,6
SPT in IDT	15	12,6	5	4,2	1	1,6	0	0
SPT, IDT, OPT	6	5,0	1	0,8	6	9,4	1	1,6
OPT	4	3,4	3	2,5	3	4,7	1	1,6
SPT in OPT	3	2,5	1	0,8	1	1,6	1	1,6
Skupaj	33	27,7	13	10,9	12	18,8	4	6,3



Slika 6: Odstotek pacientov, poslanih na dodatna *in vivo* testiranja, glede na spol, ki so imeli pozitivne izide testiranj specifičnih IgE

Na dodatna testiranja je bilo napotnih več žensk kot moških, tudi delež žensk glede na vse ženske je višji kot v primerjavi z moškimi. Na dodatna testiranja je bilo poslanih 27,7% žensk oziroma 33 od 119 žensk in le 18,8% moških oziroma 12 od 64.



Slika 7: Odstotek pacientov glede na vse paciente, za vsak spol posebej, ki so imeli pozitivne izide dodatnih *in vivo* testiranj.

Tudi pozitivnih izidov testov je pri ženskah dvakrat več kot pri moških, saj je imelo pozitivne izide dodatnih testov 10,9% žensk glede na vse ženske ter le 6,3% moških glede na vse moške. Od 33 žensk, ki so se odzvale na dodatne teste, je bilo pozitivnih izidov 13, kar znaša 39,4% glede na vse pozitivno testirane. Pri moških je ta vrednost podobna in znaša 33,3%. Če primerjamo število pozitivnih izidov dodatnih *in vivo* testov pri ženskah in moških s številom vseh žensk in moških s pozitivnimi sIgE testi, je takih žensk 13, oziroma 10,9%, moški pa 4 (6,3% glede na vse moške).

4.8.2 Pregled *in vitro* ter *in vivo* testov za določanje preobčutljivosti za ostale skupine antibiotikov

Poleg preobčutljivosti za penicilinske antibiotike so največkrat testirali še preobčutljivost za druge skupine antibiotikov zaradi morebitne uporabe antibiotikov v prihodnje. Tako so hkrati največkrat testirali preobčutljivost za cefalosporine višjih generacij, kinolone, makrolide ter tetracikline.

Testiranja za druge skupine antibiotikov potekajo enako kot testiranje preobčutljivosti za penicilinske antibiotike, najprej opravimo *in vitro* test za določanje specifičnih IgE, v našem primeru ImmunoCAP, v primeru dvoumnih ali nejasnih izidov testiranj opravimo še *in vivo* teste, kožne in provokacijske, ali dodatne *in vitro* teste, v našem primeru LTT ali BAT.

Pregledali smo izvide vseh pacientov, ki so prišli na testiranje preobčutljivosti za penicilinske antibiotike in so bili hkrati testirani še na preobčutljivost za druge učinkovine.

Preglednica XX: Pregled dodatnih testiranj preobčutljivosti za zdravila.

Učinkovina	Število opravljenih OPT	Število pozitivno testiranih	Odstotek pozitivno testiranih	Število opravljenih SPT in IDT	Število pozitivno testiranih	Odstotek pozitivno testiranih
Cefuroksim	8	1	12,5	9	4	44,4
Cefiksim	13	0	0			
Ceftriakson				11	2	18,2
Cefibuten	5	1	20			
Ciprofloksacin	3	0	0			
Moksifloksacin	2	0	0			
Klaritromicin	6	0	0			
Azitromicin	1	0	0			
Tetraciklini	1	0	0			
Trimetoprim	1	0	0			
Metronidazol	1	0	0			
Paracetamol	11	1	9,1	2	0	0
Acetilsalicilna kislina	5	1	20			
Metamizol	3	2	66,7			
Naproksen	1	0	0			
Tramadol	1	0	0			
Alopurinol	1	0	0			
Omeprazol	1	0	0			

Na preobčutljivost za cefalosporinske antibiotike so testirali 31 pacientov od 183, ki so bili testirani na preobčutljivost za penicilinske antibiotike. Od teh je pozitivne izide testiranj preobčutljivost za cefalosporine imelo 12,9% pacientov. 15 pacientov je bilo testirano še na antibiotike iz drugih skupin, testi so bili v vseh primerih negativni.

Za testiranje preobčutljivost za cefalosporine je bilo pri 31 pacientih izvedenih 46 posameznih testov. Glede na vse pozitivne paciente, je bilo dodatno testiranih 25,6% pacientov.

Preglednica XXI: Pregled testiranj preobčutljivosti za cefalosporine višjih generacij.

	Generacija cefalosporinov	Odstotek testov glede na vse cefalosporine	Odstotek pozitivnih izidov
Cefuroksim	2.	37,0%	29,4%
Cefiksim	3.	28,3%	0%
Ceftriakson	3.	23,8%	18,2%
Cefibuten	3.	10,9%	20%
Skupaj		100%	17,4%

Največji delež vseh testov na preobčutljivost za cefalosporine predstavlja testiranje na cefuroksim, najmanj pa cefibuten. Največ pozitivnih izidov testiranj je bilo prav tako v primeru cefuroksima, 29,4%, pri cefiksimu pa so bili izidi testiranj v vseh primerih negativni. Pri testiranju preobčutljivosti za cefuroksim se lahko opravi dodatne teste kot OPT ter SPT in IDT teste, testiranje preobčutljivosti za cefiksim in cefibuten poteka z OPT testi, za ceftriakson pa s SPT in IDT testi.

4.9 Primerjava analize z retrospektivno študijo iz leta 2006 in 2007

V retrospektivni študiji, ki so jo opravili na Kliniki Golnik, navajajo da je bilo od 606 pacientov 460 (76%) žensk s povprečno starostjo 42 let (14 – 85 let). Najprej je bil opravljen test merjenja specifičnih IgE protitelesa (10).

Pri 49 pacientih (7,4%) so bila z *in vitro* metodo ImmunoCAP detektirana sIgE protitelesa za penicilinske antibiotike. Kožni test *in vivo* (SPT) je bil opravljen pri 274 (45%) pacientih, ki so bili pri prvem testu negativni, pozitivne izide kožnega testa je imelo 14 (5%) pacientov.

Preobčutljivost za penicilinske antibiotike so potrdili pri 82 (13,5%) pacientih, od tega pri 54 (80%) ženskah in 14 (20%) moških, povprečne starosti 44 let (16 – 79 let).

Če primerjamo podatke te retrospektivne študije z našimi izidi, opazimo veliko podobnih podatkov. Od 3254 vseh napotenih pacientov je bilo 2349 žensk, oziroma 72,2%.

Povprečna starost žensk je bila 38,4 leta (17 – 77let), moških pa 46,5 let (16 – 89 let). Povprečna starost, ne upoštevajoč spol, znaša 40,7 leta.

Protitelesa proti penicilinskim antibiotikom so bila detektirana v 183 primerih, kar znaša 5,6% .

S podatki, koliko pacientov je bilo napotnih na SPT zaradi negativnih izidov testiranj, ne razpolagamo, zato ne moremo ovrednotiti števila tistih, ki so imeli negativne izide seroloških testov in so bili poslani na nadaljnje teste.

V našem primeru smo analizirali samo specifične IgE, zato smo preobčutljivost potrdili pri 5,6 % vseh napotnih, od tega delež žensk s pozitivnim izidom testiranj znaša 64,5%, moških pa 35,5%.

Iz analize izidov testiranj je razvidno, da ima preobčutljivost za penicilinske antibiotike le manjši delež tistih, ki so bili napoteni na testiranja (3, 10).

5 RAZPRAVA

5.1 Potrditev hipotez

5.1.1 Hipoteza številka 1: Delež pozitivno testiranih pacientov na specifična IgE protitelesa za penicilinske antibiotike je relativno nizek

Ugotovili smo, da je bilo od vseh napotenih pacientov pozitivno testiranih le 5,6% pacientov. Med leti 2003 in 2005 se število vseh pozitivno testiranih pacientov povečuje, od leta 2006 dalje pa je, z izjemo leta 2008, opazen trend upadanja števila pozitivno testiranih. Trend upadanja števila pozitivno testiranih je dobro opazen pri vseh treh testiranih antibiotikih. Možno je, da je proizvajalec testa spremenil test in s tem zmanjšal delež pozitivnih izidov testiranj, saj je znano, da ima ImmunoCAP metoda pri določanju specifičnih protiteles za penicilinske antibiotike, nizko specifičnost in nizko občutljivost. Drug vzrok je lahko bolj pazljiva interpretacija kliničnih znakov, ki označujejo preobčutljivost za penicilinski antibiotik. Znake preobčutljivosti je potrebno ločiti od neželenih učinkov zdravil, saj je pri penicilinskih antibiotikih kožni izpuščaj, ki ni alergijskega izvora, pogost. Izpuščaj je lahko tudi posledica osnovne bolezni, zaradi katere se pacient zdravi. Število pozitivno testiranih je nizko, kar potrjuje našo hipotezo. To število pa ne pomeni, da je število pacientov, preobčutljivih na penicilinske antibiotike, le tolikšno, razlog pa je že zgoraj navedena nizka občutljivost metode, ki zmanjša število odkritih preobčutljivosti. Vendar pa, ker je specifičnost testa nizka, dobimo tudi nekaj pacientov, ki imajo teste lažno pozitivne. Za testiranje preobčutljivosti za penicilinske antibiotike bi metodo ImmunoCAP mogoče morali nadomestiti z drugo metodo ali le - tej izboljšati občutljivost in specifičnost, do takrat pa je izide testiranj dobro preverjati z dodatnimi testiranj, kot so določena v protokolu Klinike Golnik (20).

Tudi paciente, ki so imeli v anamnezi že dolgo časa podatek, da imajo preobčutljivost za penicilinske antibiotike, bi bilo smiselno poslati na dodatna testiranja, saj se samo v 10% primerih izkaže, da gre pri njih res za preobčutljivost, v ostalih pa gre za napačno tolmačenje neželenih učinkov. Če poleg kožnega osipa, ki ni tipična urtikarija, ni prisotnih drugih znakov preobčutljivosti, to ni zadosten razlog za prekinitve terapije s penicilinskim antibiotikom in za uvedbo drugega antibiotika, pri čemer gre ponavadi za antibiotike iz skupine kinolonov ali makrolidov.

Hipoteza, da je delež pozitivno testiranih pacientov na specifična IgE protitelesa za penicilinske antibiotike nizko, drži.

5.2.2 Hipoteza številka 2: Skozi desetletno obdobje se delež testiranih pacientov spreminja, hkrati pa se spreminja število opravljenih specifičnih IgE testov za vsak penicilinski antibiotik

Število pacientov, napoteni na testiranje preobčutljivosti za penicilin V, upada, izjema so leta 2004, 2007 in 2008, kjer je opazen rahel porast števila testirancev, od leta 2009 naprej pa število testirancev znatno upade. V zadnjem letu je tako na preobčutljivost za penicilin V testiranih le še 75,6% vseh pacientov, ki so poslani na testiranje preobčutljivosti za penicilinske antibiotike. Tudi delež pozitivno testiranih za preobčutljivost za penicilin V z leti načeloma upada, izjema so le leta 2003, 2004, 2005 ter 2008, kjer je opazen trend rasti, glede na vse, poslane na testiranje, na preobčutljivost za penicilin V. Največji delež pacientov, ki so bili testirani na preobčutljivost za penicilin V, je bil leta 2007 in je znašal 98,7% vseh, ki so bili napoteni na testiranja za preobčutljivost za penicilin V. Največji delež pozitivno testiranih je bil leta 2005, ko je imelo pozitivne teste 12,7% vseh, ki so bili testirani na preobčutljivost za penicilin V.

Izidi testiranj preobčutljivosti za penicilin G so podobni, tudi v temu primeru število napoteni pacientov z leti upada, izjemi sta leta 2005 ter 2006, od leta 2010 naprej je opazen znaten upad števila testiranih pacientov, v zadnjem letu je testiranih le še 41,9% pacientov, ki so bili napoteni na testiranje preobčutljivosti za penicilin G. Delež pozitivno testiranih pacientov tudi tukaj upada, izjeme so, enako kot pri penicilinu V, leta 2003, 2004, 2005 ter leto 2008. V letu 2006 je bilo na preobčutljivost za penicilin G testiranih 95,6% pacientov, ki so bili napoteni na testiranja preobčutljivosti za penicilinske antibiotike. V istem letu je tudi delež pacientov s pozitivnim testom, glede na vse, testirane na preobčutljivost za penicilin G, najvišji in znaša 6,05%.

Med leti 2003 in 2005 je bilo na testiranja za preobčutljivost za amoksicilin testiranih manj pacientov kot na penicilina V in G. Vzrok je verjetno v pogostnosti predpisovanja amoksicilina. Delež testiranih, glede na vse poslane na testiranja za preobčutljivosti za penicilinske antibiotike, do leta 2008 raste, z izjemo leta 2007, potem pa začne upadati, na koncu je na preobčutljivost za amoksicilin testiranih le še 55,1% vseh pacientov, največ pacientov je bilo testiranih leta 2008, in sicer 93,6% glede na vse, ki so bili napoteni na

testiranja za preobčutljivost za penicilinske antibiotike. V temu letu je tudi delež pozitivnih pacientov, glede na vse, ki so bili testirani za preobčutljivost za amoksisicilin, najvišji in znaša 3,09%.

Hipoteza, da se skozi desetletno obdobje delež testiranih pacientov spreminja, hkrati pa se spreminja število opravljenih specifičnih IgE testov za vsak penicilinski antibiotik, je potrjena.

5.2.3 Hipoteza številka 3: Povišana koncentracija celokupnih IgE ima učinek na merjenje specifičnih IgE za penicilinske antibiotike

V nekaterih primerih se je izkazalo, da so sIgE testi pri testiranju preobčutljivosti za penicilinske antibiotike lahko lažno pozitivni, še posebej v primerih, ko imajo testiranci druge preobčutljivosti in imajo povišane koncentracije sIgE iz drugih vzrokov. Kot je že omenjeno, visoke koncentracije sIgE lahko dajo lažno pozitivne izide testiranja. Prav tako negativni izidi testiranja ne pomenijo, da pacient zagotovo ni preobčutljiv na testirano snov. Tudi nadaljnje *in vivo* teste s katerimi potrjujemo preobčutljivosti, če so izidi *in vitro* testiranja sIgE pozitivni, je potrebno interpretirati pazljivo. Če ima pacient jasne znake preobčutljivosti za določen antibiotik, in negativne teste SPT in IDT, se opravi še OPT, kjer se je v treh od osmih primerov izkazalo, da so testi res pozitivni in da gre v teh primerih za preobčutljivost za penicilinske antibiotike. Kot je že omenjeno, so ugotovili, da standardni enodnevni postopek ne zadostuje za potrditev preobčutljivosti in da je za to potrebno opraviti sedemdnevni provokacijski test, saj so po končanem sedemdnevem testiranju dobili še 40% več pacientov, pri katerih so potrdili preobčutljivost. Žal izsledki te študije ne upoštevajo nizke specifičnosti metod, s katerimi določamo specifične IgE. Ugotovili so, da ImmunoCAP metoda ni najbolj primerna metoda za določanje specifičnih IgE za penicilinske antibiotike, saj je imelo kar 26% pacientov test pozitiven, kljub temu, da pri njih ni šlo za preobčutljivost, ampak za klinično nepomembno vezavo IgE protiteles na feniletilamin z benzilno skupino, napake metode pa se povečujejo tudi pri povišani koncentraciji celokupnih IgE (20).

Hipoteza, da ima povišana koncentracija celokupnih IgE učinek na merjenje specifičnih IgE testov za penicilinske antibiotike, je potrjena. V naših primerih so pozitivne sIgE teste za penicilinske antibiotike imeli vsi štirje pacienti, ki so imeli koncentracijo celokupnih IgE zelo visoko.

5.2.4 Hipoteza številka 4: Spol vpliva na pogostost testiranja preobčutljivosti za penicilinske antibiotike

Vzroki za to, zakaj je pozitivno testiranih več žensk kot moških, niso povsem znani. Pripisujejo jih predvsem temu, da ženske hitreje poiščejo zdravniško pomoč kot moški in so tudi večkrat poslani na testiranja preobčutljivosti ter, da moški niso toliko pozorni na znake preobčutljivosti, zlasti če gre za blag odziv. Dokaz je to, da je tudi na testiranja preobčutljivosti na Kliniko Golnik poslanih veliko več žensk kot moških, izmed 3254 testirancev ženske predstavljajo kar 72,2%. Eden izmed dokazov, da so ženske bolj nezaupljive pri uporabi zdravil in interpretaciji znakov preobčutljivosti, je ta, da pri testiranju preobčutljivosti otrok ni opaznih razlik v zastopanosti obeh spolov. Anketa, ki smo jo izvedli na vzorcu 50 ljudi, pri čemer je bilo razmerje med spoloma enako, je pokazala, da so ženske res bolj previdne pri interpretaciji znakov preobčutljivosti. Na vprašanje, ali bi obiskali zdravnika, če bi se jim pol ure po zaužitju zdravila pojavil kožni osip brez drugih znakov, je pritrdilno odgovorilo 76% žensk ter le 32% moških (22). Hipoteze, da spol vpliva na pogostost testiranja preobčutljivosti za penicilinske antibiotike, ne moremo potrditi. Kljub dobljenim izidom, na podlagi katerih gre sklepati, da imajo ženske več preobčutljivosti kot moški, je potrebno upoštevati ostale dejavnike, tudi tega, da gre pri opisu znakov preobčutljivosti pogosto za zelo subjektivne opise, pri čemer so ženske temeljitejše.

5.2.5 Hipoteza številka 5: Deleži pozitivno testiranih za specifične IgE za posamezne penicilinske antibiotike se spreminjajo. Delež pacientov s pozitivnimi specifičnimi IgE je nizek

Skozi leta se deleži pacientov s pozitivnimi sIgE testi ne spreminjajo signifikantno. Delež pacientov s pozitivnimi specifičnimi IgE za vse tri tipe penicilinskih antibiotikov je, tako kot smo predvidevali, nizek. Hipoteza ne drži v celoti, saj se deleži pacientov, ki so testirani pozitivno, ne spreminjajo.

5.2.6 Hipoteza številka 6: Večina pacientov, ki je imela pozitivne izide testiranj specifičnih IgE ni imela opravljenih dodanih testiranj

Pozitivne dodatne teste je imelo le 13 žensk (10,9% vseh pozitivno testiranih žensk na sIgE) ter 4 moški (6,3% vseh pozitivno testiranih moških na sIgE). Na dodatna testiranja se niso odzvali vsi povabljeni pacienti, opazna je razlika v odzivu med spoloma, žensk se je tako odzvalo 71,7%, moških pa 59,1%. Skupno se na dodatna testiranja ne odzove 35,2% vseh napotenih pacientov, še zmeraj pa se pri večini napotenih, 64,7%, ti testi izvedejo.

Hipoteza, da večina pacientov, ki je imela z *in vitro* testi potrjene povišane pozitivne specifične IgE ni imelo opravljenih dodanih *in vivo* testiranj, ne drži, saj je bilo na dodatna testiranja poslanih 27,9% žensk in 18,5% moških s pozitivnimi IgE testi.

5.2.7 Hipoteza številka 7: Izidi naše analize bodo primerljivi z že opravljenimi študijami, izvedenimi na Kliniki Golnik, ki so analizirale paciente, preobčutljive za penicilinske antibiotike

Naša analiza in že prej izvedene študije dajejo podobne zaključke o temu, da je na testiranja za preobčutljivosti za penicilinske antibiotike poslanih več žensk kot moških. Primerljivi so tudi deleži pacientov, ki so imeli pozitivne sIgE teste, v študiji iz leta 2008 ta delež znaša 7,4, v našem primeru pa 5,6%. Opaziti je tudi, da gre v obeh primerih za majhno število pozitivno testiranih glede na število pacientov, ki so bili poslani na testiranja preobčutljivosti za penicilinske antibiotike. Rezultati delno nakazujejo na to, da velikokrat pride do napačne interpretacije določenih kliničnih znakov, zlasti v primerih, ko naj bi šlo za blage preobčutljivostne reakcije. Velikokrat osebni zdravniki na podlagi opisa kliničnih znakov pacienta, pacienta napačno ocenijo kot preobčutljivega za peniciline in mu po nepotrebnem predpisujejo antibiotike drugih skupin, kar lahko še dodatno pripomore k razvoju rezistence na določene protimikrobne učinkovine.

Hipoteza, da so izidi naše analize so primerljivi z analizami, ki so bile v preteklosti izvedene na Kliniki Golnik, drži.

6 SKLEP

Z analizo rezultatov merjenja specifičnih IgE smo prišli do naslednjih ugotovitev:

- število pozitivnih izidov testiranj specifičnih IgE je majhno
- večina pacientov s pozitivnimi izidi testiranj je žensk
- določanje samo specifičnih IgE ne zadostuje za potrditev preobčutljivosti za penicilinske antibiotike
- z dodatnimi *in vivo* ter *in vitro* testiranjmi smo odkrili še določen odstotek pacientov, katerim preobčutljivosti z merjenjem specifičnih IgE nismo ugotovili
- vzrok za majhen delež pozitivnih izidov testiranj je lahko izbrana metoda za določanje specifičnih IgE in nekritična ocena kliničnih znakov preobčutljivosti

Na podlagi naših ugotovitev bi morali zdravstvene delavce opozoriti na razlikovanje med znaki neželenih učinkov zdravil ter znaki preobčutljivosti, saj se neželeni učinki velikokrat napačno tolmačijo kot znak preobčutljivosti in se pacientom po nepotrebnem predpisuje antibiotike, ki niso prva izbira pri zdravljenju običajnih bakterijskih okužb. S tem se bi zmanjšalo nepotrebno predpisovanje antibiotikov iz drugih skupin, kot so makrolidi in kinoloni, in zmanjšala morebitna rezistenca na določene antibiotike.

7 LITERATURA

1. Alberts B in sod.: *Molecular biology of the cell* – 3rd ed., Garland Publishing, New York, 1994; 1195 - 1251.
2. Schnyder B., Pichler W.: *Mechanisms of Drug-Induced Allergy*, *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(3): 268–272.
3. Kopač P.: *Anamneza preobčutljivosti za penicilin*, Zbornik sestanka: Aktualne teme v alergologiji, Ljubljana, Medicinski izobraževalni center, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 2011; 8-10
4. Mockenhaupt M.: *Severe drug – induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy*, *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2009; 7: 142-162
5. Ihan A.: *Imunski sistem in odpornost – kako se ubranimo bolezni*, Mladinska knjiga Ljubljana, 2012; 246 - 269
6. Batišta I. in sod.: *Dijagnostika alergijskih bolezni in vitro*, *Biochemia Medica* letnik 6., 1996; 2-3: 213 – 221
7. Peternelj A., Šilar M., Eržen R., Bajrovič N., Mušič E., Košnik M., Korošec P.: *Test aktivacije bazofilcev (BAT) v in vitro diagnostiki pri preobčutljivosti za strup kožekrilcev*, *Zdravstveni Vestnik*, Golnik, 2008; 183 – 187
8. Ihan A, Simčič S, Kopitar AN, Kotnik V, Livk J, Plankl M, Stopinšek S, Wraber B: *Opisi, indikacije in interpretacije imunoloških testov*:
Dostopno prek: <http://www.imi.si/diagnosticna-dejavnost/o-diagnostiki/files/opisi-indikacije-in-interpretacije-imunoloskih-testov.pdf> . (11. oktober 2013)
9. Oh-Ishi M, Satoh M, Maeda T: *Preparative two-dimensional gel electrophoresis with agarose gels in the first dimension for high molecular mass proteins*, Department of Physics, Kitasato University School of Science, Kanagawa, Japan, 2000:1653-69

10. Kopač P, Zidarn M, Košnik M: Epidemiology of hypersensitivity reactions to penicillin in Slovenia, *Acta Dermatovenerologica Alp Panonica Adriat* 2012; 21:65-67
11. Zidarn M: Klinično nepomembna senzibilizacija, Zbornik sestanka: Aktualne teme v alergologiji, Ljubljana, Medicinski izobraževalni center, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 2011; 17-18
12. Zidarn M, Silar M., Vegnuti M., Korošec P., Košnik M.: The specificity of tests for anti-beta-lactam IgE antibodies declines progressively with increase of total serum IgE. *Wien Klin. Wochenschr.* 2009; 121:353-6
13. Hjortlund J., Mortz C. G., Skov P. S., Bindslev – Jensen C.: Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy* 2013; 68:1057-1064
14. Centralna baza zdravil 2014, SmPC Oспен 750.000 i.e./5 ml peroralna suspenzija. URL:
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/16C4CBB2001565ADC12579C2003F4BD3/\\$File/s-007392.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/16C4CBB2001565ADC12579C2003F4BD3/$File/s-007392.pdf) (Dostop: 12. 5. 2014)
15. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2962> (Dostop: 12. 5. 2014)
16. Centralna baza zdravil 2014, SmPC Hiconcil 250 mg trde kapsule, Hiconcil 500 mg trde kapsule, Hiconcil 250 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo. URL:
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/1F52BC5A1E9D06D2C12579C2003F52E3/\\$File/s-014283.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/1F52BC5A1E9D06D2C12579C2003F52E3/$File/s-014283.pdf) (Dostop: 12. 5. 2014)