

# Pouzdanost kožnih testova kod preosjetljivosti na cefalosporine i fluorokinolone

---

**Matanović, Iva**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:022365>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-05**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**  
**STUDIJ MEDICINE**

**Iva Matanović**

**POUZDANOST KOŽNIH TESTOVA KOD**  
**PREOSJETLJIVOSTI NA**  
**CEFALOSPORINE I FLUOROKINOLONE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**  
**STUDIJ MEDICINE**

**Iva Matanović**

**POUZDANOST KOŽNIH TESTOVA KOD**  
**PREOSJETLJIVOSTI NA**  
**CEFALOSPORINE I FLUOROKINOLONE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

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

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

Rad ima 35 listova i 12 tablica.

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| <b>1. UVOD</b> .....  | 1  |
| <b>1.1. Struktura i podjela cefalosporina i fluorokinolona</b> .....                                  | 1  |
| <b>1.2. Tipovi reakcija preosjetljivosti i kliničke manifestacije</b> .....                           | 2  |
| <b>1.3. Pregled postupaka u dijagnostici preosjetljivosti na cefalosporine i fluorokinolone</b> ..... | 3  |
| <b>1.4. <i>In vitro</i> testovi</b> .....   | 3  |
| <b>1.5. <i>In vivo</i> testovi</b> .....  | 4  |
| <b>1.6. Čimbenici rizika</b> .....  | 6  |
| <b>1.7. Križna reaktivnost</b> .....  | 7  |
| <b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....  | 9  |
| <b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....   | 10 |
| <b>3.1 Ustroj studije</b> .....   | 10 |
| <b>3.2 Ispitanici</b> .....   | 10 |
| <b>3.3 Metode</b> .....   | 10 |
| <b>3.4 Statističke metode</b> .....   | 10 |
| <b>4. REZULTATI</b> .....   | 11 |
| <b>5. RASPRAVA</b> .....  | 20 |
| <b>6. ZAKLJUČAK</b> .....   | 29 |
| <b>7. SAŽETAK</b> .....   | 30 |
| <b>8. SUMMARY</b> .....   | 31 |
| <b>9. LITERATURA</b> .....  | 32 |
| <b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....  | 35 |

## POPIS KRATICA

ACEi – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (prema engl. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors*)

AGEP – akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

ASK – acetilsalicilna kiselina

BAT – bazofilni aktivacijski test

DIHS – sindrom preosjetljivosti uzrokovan lijekom (prema engl. *Drug-induced hypersensitivity syndrome*)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

DRESS – reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (prema engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)

ELISA – enzimski povezani imunosorbentni test (prema engl. *Enzyme-linked immunosorbent assay*)

FEIA – fluoroenzimoimunokemijska metoda (prema engl. *Flourescent Enzyme Immunoassay*)

HLA – humani leukocitni antigen

IDT – intradermalni test

MSSA – meticilin osjetljivi *S. aureus* (prema engl. *Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus*)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (prema engl. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

RAST – radioalergosorbentni test

RIA – radioimunoesej (prema engl. *Radioimmunoassay*)

SCAR – teške kožne nuspojave (prema engl. *Severe cutaneous adverse reaction*)

SJS – Stevens-Johnsonov sindrom

TEN – toksična epidermalna nekroliza

## POPIS TABLICA

|  |    |
|--|----|
| Tablica 1. Raspodjela ispitanika prema provedenim testovima preosjetljivosti na cefalosporine .....                | 11 |
| Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema provedenim testovima preosjetljivosti na fluorokinolone.....                | 12 |
| Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama i spolu i ishodu testiranja.....                           | 12 |
| Tablica 4. Raspodjela uzročnika primarne reakcije unutar pojedinih skupina antibiotika .....                       | 13 |
| Tablica 5. Prisutnost simptoma primarne reakcije u ovisnosti o skupini testiranih antibiotika.....                 | 14 |
| Tablica 6. Vrijeme pojave primarne reakcije nakon administracije prve doze antibiotika po skupinama..              | 14 |
| Tablica 7. Prisutnost preosjetljivosti na druge alergene u odnosu na ishod testiranja.....                         | 15 |
| Tablica 8. Povezanost rezultata kožnih testova sa anamnestičkim podacima o preosjetljivosti.....                   | 15 |
| Tablica 9. Tip preosjetljivosti kojemu pripada primarna reakcija u povezanosti sa ishodom testiranja.....          | 16 |
| Tablica 10. Koadministracija lijekova u vrijeme primarne reakcije u povezanosti sa ishodom kožnih<br>testova ..... | 17 |
| Tablica 11. Vremenski razmak primarne reakcije i testiranja u povezanosti sa ishodom testiranja .....              | 18 |
| Tablica 12. Odrednice ispitanika sa pozitivnim ishodom testiranja.....   | 19 |



## 1. UVOD

### 1.1. Struktura i podjela cefalosporina i fluorokinolona

$\beta$ -laktamski antibiotici su skupina antibiotika koja svoje djelovanje ostvaruje inhibirajući transpeptidaciju tijekom sinteze bakterijskog staničnog zida te na taj način potiču staničnu smrt.  $\beta$ -laktamima pripadaju penicilini, cefalosporini, karbapenemi te monobaktami. Sve  $\beta$ -laktame karakterizira četveročlani  $\beta$ -laktamski prsten, koji je u slučaju penicilina vezan na peteročlani tiazolidinski prsten. Strukturne razlike među penicilinima ostvaraju se dodatkom postraničnog lanca R na  $\beta$ -laktamski prsten. U slučaju cefalosporina,  $\beta$ -laktamski prsten vezan je na šesteročlani dihidrotiazinski prsten, a razlike u strukturi cefalosporina stvaraju se dodatkom dva postranična lanca; R1 koji se veže za  $\beta$ -laktamski prsten i ponajviše uvjetuje spektar antimikrobne aktivnosti, te R2 koji se veže za dihidrotiazinski prsten (1, 2).

Cefalosporini su podijeljeni u pet generacija, a lijekovi iz svake generacije koriste se za različite indikacije. Prva generacija (cefazolin, cefaleksin) ima izvrsnu aktivnost protiv gram-pozitivnih bakterija poput streptokoka i stafilokoka (MSSA). Druga generacija (cefuroksim, cefoksitin) pokriva većinu antimikrobne aktivnosti prve generacije, uz proširenje spektra djelovanja prema gram-negativnim bakterijama, ponajviše anaerobima. Trećoj generaciji (ceftriakson, cefiksim, ceftibuten) dodatno je prošireno djelovanje prema gram-negativnim bakterijama, no dio lijekova ove generacije gubi djelovanje prema određenim gram-pozitivnim bakterijama. Četvrta generacija (cefepim) djelotvorna je protiv mnoštva gram-negativnih bakterija, uključujući i *Pseudomonas aeruginosa*, no za razliku od treće generacije, zadržava aktivnost protiv gram-pozitivnih bakterija poput MSSA i *Streptococcus pneumoniae*. Peta generacija (ceftarolin) ima najširi spektar djelovanja koji uključuje čak i meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*. Osim pojedinačno, cefalosporini se koriste i u kombinaciji s inhibitorima  $\beta$ -laktamaza (ceftolozan-tazobaktam, ceftazidim-avibaktam) kako bi djelovali protiv šireg spektra gram-negativnih bakterija (1, 3).

Fluorokinoloni su druga najčešće propisivana skupina antibiotika, nakon  $\beta$ -laktamskih. Širok spektar antibakterijske aktivnosti ostvaruju inhibirajući topoizomerazu II tj. DNA girazu u gram-negativnim bakterijama i topoizomerazu IV u gram-pozitivnim bakterijama, potičući kidanje DNA i ubijanje osjetljivih bakterija. Afinitet prema topoizomerazi II ili IV se razlikuje

među fluorokinolonima, a time i aktivnost prema određenim bakterijama (1). Fluorokinoloni su također klasificirani u četiri generacije u ovisnosti o njihovoj strukturi, spektru djelovanja i farmakokinetičkim obilježjima. Glavno strukturno obilježje fluorokinolona je biciklični kostur s karboksilnom kiselinom i ketonskom skupinom na trećoj i četvrtoj poziciji. Prvi kinolonski antibiotik, a ujedno i predstavnik prve generacije je nalidiksična kiselina koja je podvrgnuta fluorinaciji, te su tako nastali fluorokinoloni, tj. sljedeće generacije. Daljnje modifikacije pozicija N-1, C-7 i C-8 rezultirale su velikim brojem novih fluorokinolona, od kojih su najkorišteniji ciprofloksacin i norfloksacin iz druge generacije, levofloksacin iz treće, te moksifloksacin iz četvrte generacije (4, 5).

## 1.2. Tipovi reakcija preosjetljivosti i kliničke manifestacije

Reakcije preosjetljivosti javljaju se u četiri tipa. Cefalosporini i fluorokinoloni najčešće izazivaju reakcije tipa I i IV, no rjeđe mogu izazvati i tipove II i III (4, 6). Reakcije tipa I posredovane su IgE protutijelima, javljaju se unutar jednog sata od aplikacije lijeka (rijetko i do šest sati nakon) i klinički se mogu manifestirati pruritusom, urtikarijom, angioedemom, bronhospazmom te najtežim oblikom; anafilaksijom. Reakcije tipa II tj. citotoksične reakcije posredovane su IgG protutijelima, pojavljuju se u intervalu od 5 sati do 3 dana nakon aplikacije lijeka, te se prikazuju ili kao hemolitička anemija, ili kao trombocitopenija. Reakcije tipa III posredovane su imunokompleksima; tj. IgG antitijelima vezanim na strani antigen, koji se u takvom obliku odlažu u tijelu te aktiviraju komplement. Ovaj tip reakcije javlja se prosječno tjedan do tri tjedna nakon uzimanja lijeka, te se može manifestirati vrućicom, serumskom bolešću i vaskulitisom, a ovisno o mjestu odlaganja imunokompleksa može izazvati i artritis, artralgijske, mialgijske, bolove u trbuhu, limfadenopatije itd. Reakcije tipa IV su kasne reakcije, posredovane T-limfocitima (iako mogu biti posredovane i makrofazima, eozinofilima ili neutrofilima) koje se javljaju uglavnom od dva do sedam dana nakon izlaganja lijeku. Ove reakcije manifestiraju se makulopapuloznim osipom ili teškim kožnim nuspojavama (SCAR) poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN), akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP), sindroma preosjetljivosti uzrokovanog lijekovima (DIHS) ili osipa s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS) (7, 8).

U fiziološkim uvjetima, dihidrotiazinski prsten cefalosporina je nestabilan, što dovodi do njegova otvaranja, a time i odvajanja postraničnog lanca R2. Osim dihidrotiazinskog, nestabilan

je i  $\beta$ -laktamski prsten, tako da se i on otvara, što u konačnici rezultira stvaranjem mnoštva drugih, također nestabilnih konjugata i fragmentiranih slabo određenih antigenskih determinanti. Upravo ta raznolikost i prisutnost velikog broja razgradnih elemenata čini prepreku točnoj identifikaciji imunogenih molekula. Od do sada identificiranih molekula, najimunogeničnijim se pokazao postranični lanac R1 vezan za otvoreni  $\beta$ -laktamski prsten. Taj kompleks se veže za proteine u tijelu, te se smatra da je glavna komponenta cefalosporinske preosjetljivosti (9, 10). Za razliku od cefalosporina, fluorokinoloni su stabilni u fiziološkim uvjetima, te se većina eliminira nepromijenjena bubrežnim mehanizmima, tj. tubularnom sekrecijom ili glomerularnom filtracijom. Ipak, dio doze može biti supstratom jetrenih enzima i na taj način stvoriti intermedijarne metabolite koji također reagiraju sa proteinima u tijelu, te potiču imunološki odgovor (1, 4).

### **1.3. Pregled postupaka u dijagnostici preosjetljivosti na cefalosporine i fluorokinolone**

Kod pacijenata koji imaju sumnju na preosjetljivost, dva glavna cilja su utvrditi ili osporiti preosjetljivost na ispitivani antibiotik, i ukoliko je ona utvrđena, odrediti alternativne antibiotike koje pacijent smije uzimati (2). Pravilna evaluacija započinje iscrpnom anamnezom koja sadržava simptomatologiju i kronologiju primarne reakcije. Važno je ispitati kako je izgledala primarna reakcija, koliko je trajala, nakon koliko vremena od administracije prve doze se pojavila, koje sve lijekove je pacijent uzimao u to vrijeme, prije koliko vremena se reakcija dogodila i je li pacijent nekada prije te reakcije tolerirao antibiotike iz ispitivane skupine. Osim toga, trebalo bi ispitati i postoje li alergije na druge lijekove ili tvari jer postojanje jedne alergije povećava mogućnost postojanja drugih alergija. Nakon uzete anamneze prelazi se na prick test, te ukoliko je on negativan, na intradermalni test. Ako su oba kožna testa negativna, radi se na test oralne ekspozicije lijeku u razrjeđenjima 1/100 i 1/10 do pune doze. Osim navedenih *in vivo* testiranja, kao prva linija kod rizičnih pacijenata, ili kao dopuna *in vivo* testovima mogu se koristiti i *in vitro* testovi (5, 10).

### **1.4. *In vitro* testovi**

Standardiziranih seroloških testova na cefalosporine nedostaje. Ranije spomenuta prisutnost velikog broja razgradnih elemenata cefalosporina čini prepreku identifikaciji imunogenih molekula, pa time i odabir fragmenata molekula za serološke testove. Jedini

komercijalno dostupni test je FEIA (fluoroenzimoimunakemijska metoda) IgE imunoesej za cefaklor. Ostale vrste testova koji se mogu izraditi su RAST (radioalergosorbentni test), RIA (radioimunoesej), ELISA („Enzyme-linked immunosorbent assay“) i BAT (bazofilni aktivacijski test) (9). Za evaluaciju preosjetljivosti na fluorokinolonske antibiotike ne postoji niti jedan komercijalno dostupni test, no također se mogu izraditi testovi RAST, RIA, ELISA i BAT (4, 5).

### 1.5. *In vivo* testovi

Najpouzdaniji način utvrđivanja preosjetljivosti na antibiotike su *in vivo* testovi, tj. kožni testovi, nakon kojih sljedeće test oralne ekspozicije, ako su oba kožna testa bila negativna. Pozitivni kožni test na određeni antibiotik ukazuje na postojanje specifičnog IgE antitijela na isti, no budući da koncentracije antibiotika koje se rabe pri kožnom testiranju nisu standardizirane, ipak postoji mogućnost lažno pozitivnog rezultata uslijed nespecifične kožne iritacije. Kako bi se to izbjeglo, trebala bi se koristiti najviša moguća neiritativna koncentracija svakog antibiotika, što nije uvijek jasno propisano, te se dogovorno za prick test koriste koncentracije od 2 do 20 mg/mL, ovisno o prirodi i jačini primarne reakcije koja je bila indikacijom za testiranje (5, 10).

Kožna testiranja otkrivaju prisutnost alergena-specifičnog IgE na mastocitima. Kada se alergen unese u kožu, on dolazi u dodir s kožnim mastocitima. Vezanje alergena događa se samo ako su mastociti već obloženi IgE antitijelima specifičnim za taj alergen. Ako su i IgE i alergen prisutni u dovoljnim količinama, susjedne se IgE molekule mogu umrežiti na površini stanice te pokrenuti unutarstaničnu signalizaciju. Na ovaj način aktiviraju se mastociti, tj. oslobađaju se njihove unutarstanične granule i oslobađaju medijatori upale. Degranulacijom se oslobađaju unaprijed sintetizirani vazoaktivni upalni medijatori i enzimi, poput histamina, triptaze, kinaze i karboksipeptidaze. Klinički vidljiv rezultat ovih staničnih zbivanja je pozitivan kožni test, tj. reakcija koja se sastoji od površinskog edema i eritema kože, što predstavlja neposrednu fazu alergijske reakcije, koja se javlja 15 – 20 minuta od aplikacije alergena. Veličina eritema za pozitivan rezultat kod prick testa mora biti veća od 3 mm, a kod intradermalnog testa veća od 5 mm. Reakcije kožnih testova obično počinju nestajati u roku od 30 minuta. Osim neposredne reakcije, kod nekih pacijenata mogu se javiti reakcije kasne faze, koje se očituju dubokim oticanjem tkiva, osjećajem topline kože, pruritusom i eritemom. Ova reakcija javlja se kroz sat do dva sata nakon testiranja i traje 24 – 48 sati. Prick test je sigurniji, no specifičnost mu seže do 50 %, stoga samo pozitivan test bez prethodne reakcije koja ukazuje na preosjetljivost nije dovoljan

za dijagnozu alergije na određeni antibiotik. Intradermalni test ima puno veću osjetljivost, ali i veći rizik za izazivanje direktne iritacije tkiva, a time i lažno pozitivan rezultat. Iz ovog razloga kožno testiranje počinje prick testom, a intradermalni test se vrši isključivo nakon negativnog rezultata prick testa.

Epikutani prick test izvodi se tako da se jedna kapljica tekućine koja sadrži antibiotik stavi na površinu kože volarne strane desne podlaktice, nakon toga se kroz kapljicu lancetom napravi površni ubod kako bi antibiotik došao u kontakt s kožnim mastocitima, a zatim se alkoholom natopljenom vatom obriše kapljica i pričeka dvadesetak minuta za reakciju. Osim kapljice potencijalnog alergena antibiotika, na kožu se aplicira i otopina histamina koja služi kao pozitivna kontrola i razrijeđena fiziološka otopina koja služi kao negativna kontrola, te se isto napravi blagi površinski ubod, no za svaku kapljicu uporabom druge lancete. Za 15 minuta dobivene reakcije mjere se ravnalom, a pozitivnom reakcijom smatra se opisani edem sa eritemom veći od 3 mm.

Ukoliko su rezultati prick testa negativni, može se prijeći na intradermalno testiranje. Ovaj test se izvodi na koži volarne strane lijeve podlaktice, a vrši se intradermalnim iniciranjem 0.02 – 0.05 mL antibiotika ispitivanog prick testom. Budući da je intradermalni test od 100 do 1000 puta osjetljiviji od prick testa, potrebno je otopinu antibiotika razrijediti u razrjeđenjima 1 : 100, 1 : 10 i 1 : 1. Osim antibiotika, na isti način iniciraju se i negativna kontrola koja sadrži fiziološku otopinu i pozitivna kontrola koja sadrži histamin. Kontrole se također razrjeđuju u istim razrjeđenjima kao i ispitivani antibiotik. Rezultati se očitavaju kroz dvadeset minuta uspoređujući pozitivnu kontrolu sa antibiotikom. Pozitivnim rezultatom smatra se opisani edem s eritemom veći od 5 mm.

Kožno testiranje je kontraindicirano kod pacijenata koji su u velikom riziku za anafilaktičku reakciju ili su istu imali nedavno. Pažnja je također potrebna kod pacijenata koji imaju aritmije, koronarnu srčanu bolest, smanjenu funkciju pluća, boluju od loše kontrolirane astme ili su u dubokoj starosti. Kod ovih pacijenata prednost u dijagnostici imaju *in vitro* testiranja. Prije testiranja potrebno je tjedan dana ne koristiti antihistaminike,  $\beta_2$  antagoniste, inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima, te bilo koje druge lijekove koji mogu utjecati na histaminske receptore, poput tricikličkih antidepresiva. Ukoliko se ovi lijekovi ne mogu ukloniti iz terapije, dijagnostika se također preusmjerava na *in vitro* testiranja. Kod pacijenata sa specifičnim kožnim

stanjima (dermografizam, urtikarija, kožna mastocitoza, atopijski dermatitis) nemoguće je izvršiti kožna testiranja jer su lažni pozitivni rezultati česti (12, 13).

Zadnji i konačni korak u isključivanju ili dokazivanju preosjetljivosti na antibiotik je test peroralne ekspozicije. Ovaj test radi se samo ako su oba kožna testa dala negativne rezultate, te ukoliko i ovdje dobijemo negativni rezultat, može se potvrditi kako je administracija ispitivanog antibiotika sigurna i neštetna za pacijenta. Test se najčešće izvodi u tri koraka, a počinje davanjem 1/100 oralne doze ispitivanog antibiotika, nakon koje se pacijenta prati sljedećih sat vremena. Ukoliko prvi sat prođe bez reakcije, pacijentu se daje 1/10 oralne doze antibiotika, te se ponavlja praćenje. Zadnji korak, ako na prva dva pacijent nije reagirao, sastoji se od davanja pune oralne doze pacijentu, a nakon toga ga se prati naredna dva sata. Kod pacijenata koji su imali teže primarne reakcije, radi sigurnosti testa može se početi i sa većim razrjeđenjima, tj. 1/1000 ili čak 1/10 000. Neovisno kojim razrjeđenjem počinjemo testiranje, prije prve doze antibiotika preporučuje se dati placebo kako bi se isključile lažno pozitivne reakcije (10, 11).

### 1.6. Čimbenici rizika

Čimbenike rizika za razvijanje alergijske reakcije dijelimo u dvije skupine; čimbenike ovisne o lijeku i čimbenike ovisne o pacijentu. Čimbenici ovisni o lijekovima ponajprije su oni koji utječu na njegovu imunogenost koja se ostvaruje na tri načina. Prvi je djelovanje kao haptent / prohaptent, tj. kovalentno vezanje za proteine domaćina i stvaranje neo-epitopa koji djeluje kao novi antigen. Drugi način je nekovalentno vezanje na imunološke receptore poput HLA ili receptora na T-limfocitima te stvaranje imunokompleksa (p-i koncept). Treći način senzitivacije je vezanje na HLA prilikom kojeg dolazi do alteracije HLA i ekspresije drugačijih peptida na staničnoj površini. Sva tri načina rezultiraju imunološkim odgovorima. Također, vjeruje se kako intermitentno i ponavljano administriranje lijeka ima veću mogućnost izazvati imunološku reakciju nego kontinuirana primjena istog lijeka. Način administracije lijeka također ima ulogu, te je pri parenteralnoj primjeni veća incidencija reakcije nego pri oralnoj (8, 14, 15).

Određeni čimbenici iz osobne anamneze povećavaju mogućnost postojanja preosjetljivosti na cefalosporine ili fluorokinolone. Čimbenik koji uvelike povećava mogućnost preosjetljivosti na određeni cefalosporin je postojanje alergije na drugi cefalosporin ili penicilin. Ova povezanost se najčešće objašnjava sličnim razgradnim produktima cefalosporina prve i druge generacije i

penicilina, te mogućnošću senzitivizacije i na sam  $\beta$ -laktamski prsten. Osim alergije na druge strukturno slične antibiotike, utvrđeno je kako i alergije na bilo koji lijek povećavaju mogućnost stvaranja alergije na drugi lijek, neovisno o njihovoj strukturnoj ili funkcijskoj sličnosti. Ovo saznanje objašnjava 21 % povećanu mogućnost alergije na fluorokinolone kod pacijenata alergičnih na  $\beta$ -laktame (3, 5). Povećan rizik od alergije na cefalosporine imaju i žene gotovo svih dobi, dok u starijoj dobi ta prednost ženskog spola nestaje, te se i sama podmakla dob smatra rizičnim čimbenikom (3). Prisutnost komorbiditeta pacijenta može predisponirati razvoj alergijskih reakcija mijenjanjem metaboličkih puteva i izazivanjem varijacija u imunološkom odgovoru na lijekove (6).

### 1.7. Križna reaktivnost

Istraživanja do 1980-ih bilježila su križnu reaktivnost cefalosporina i penicilina od oko 10 %, dok današnja istraživanja pokazuju križnu reaktivnost 2 – 3 %. Razlog relativno visokom postotku u prošlosti je način proizvodnje antibiotika, tj. činjenica da su ondašnjim načinom izolacije cefalosporina često ostajale mjerljive količine penicilina u izolatu, što danas nije slučaj. Drugi glavni razlog je što su istraživanja rađena većinom sa cefalosporinima prve generacije za koje i dalje bilježimo nešto višu križnu reaktivnost od kasnijih generacija budući da su im raspadni produkti i R1 lanci puno sličniji penicilinskim antibioticima. Iako se u prošlosti razlogom križne reaktivnosti smatrao uglavnom  $\beta$ -laktamski prsten, novija istraživanja pokazuju kako je izrazito malen broj pacijenata senzitiviziran na  $\beta$ -laktamski prsten, te je glavni razlog križne reaktivnosti sličnost u R1 lancu. To se saznanje dodatno utemeljilo istraživanjem križne reaktivnosti cefaleksina i ampicilina, tj. cefalosporina i penicilina sa identičnim R1 lancima. Istraživanje bilježi križnu reaktivnost između ova dva antibiotika od čak 31 %, što ukazuje kako bi prilikom propisivanja antibiotika pacijentima sa utvrđenom alergijom najveću pažnju trebali posvetiti sličnostima u strukturi postraničnog lanca. Budući da sličnost u postraničnom lancu najviše nalazimo kod cefalosporina prve generacije, oni pokazuju i najveći postotak križne reaktivnosti sa penicilinima. Cefalosporini druge generacije imaju puno manji postotak, dok je kod treće, četvrte i pete generacije postotak križne reaktivnosti sa penicilinima gotovo zanemariv (9).

Križna reaktivnost između samih cefalosporina također ovisi o sličnosti R1 postraničnog lanca, što znači da potencijalnu reaktivnost na drugi cefalosporin ne možemo promatrati prema generacijama. Ova spoznaja također ukazuje na činjenicu da je termin „alergija“ na cefalosporine

netočan jer ustanovljena alergija može biti samo na točno određeni lijek iz skupine cefalosporina (4). Promatranjem pojave križne reaktivnosti cefalosporina sa ostatkom  $\beta$ -laktama, tj. karbapenemima i monobaktamima, ustanovljena je jedino povećana incidencija križne reaktivnosti ceftazidima i aztreonama, također uzrokovana sličnošću R1 postraničnog lanca (3).

Za križnu reaktivnost između fluorokinolona odgovornom se smatra zajednička struktura, tj. 4-okso-1,4-dihidrokinolonski prsten koji djeluje kao antigena determinanta, no određenu ulogu imaju i strukture koje se vežu na C1, C5, C7 i C8 pozicijama prstena. Različiti modeli križne reaktivnosti nađeni su kod preosjetljivosti tipa I i IV. Kod tipa I ustanovljen je visok postotak križne reaktivnosti između prve generacije (nalidiksična kiselina) i druge generacije (norfloksacin, ciprofloksacin). Ipak, križna reaktivnost između kinolona same druge generacije ne javlja se uvijek, što se objašnjava produkcijom različitih metabolita onog dijela doze koji bude metaboliziran jetrenim enzimima. Također, križna reaktivnost između druge, treće i četvrte generacije je niska, uz određene iznimke. Istraživanja IgE protutijela su pokazala da pacijenti koji su imali reakciju preosjetljivosti tip I na moksifloksacin, tj. IgE antitijela na moksifloksacin, često reagiraju i na ciprofloksacin, dok pacijenti koji su primarnu reakciju imali na ciprofloksacin, većinom ne reagiraju na moksifloksacin, što znači da u drugom slučaju IgE može prepoznati strukturu ciprofloksacina ako je primarna reakcija bila potaknuta moksifloksacinom. Kod reakcija preosjetljivosti tip IV, glavna istraživanja bazirala su se na reaktivnosti ciprofloksacin-specifičnih T-limfocita. Nađena su tri modela reaktivnosti; dio T-limfocitnih klonova reagirao je isključivo na ciprofloksacin, dio je reagirao i na ciprofloksacin i na norfloksacin, a dio je reagirao na do pet različitih fluorokinolona, što se objašnjava (ne) postojanjem zajedničkog epitopa stvorenog u raznim fazama razgradnje metabolita prilikom primarne senzitivacije.

Pacijenti koji imaju tip I reakciju preosjetljivosti na  $\beta$ -laktame imaju 21 % veću mogućnost razviti i IgE protutijela na fluorokinolone od onih koji nemaju reakciju na  $\beta$ -laktame. Je li uzrok ove povezanosti križna reaktivnost između skupina ili generalna sklonost razvoju novih alergija još nije sa sigurnošću utvrđeno. Također, postojanje IgE protutijela na fluorokinolone povezuje se sa senzitivacijom na neuromuskularne blokatore. IgE protutijela na kvaterni amonijak otkrivena su u 53 % pacijenata koji imaju tip I reakcije na fluorokinolone, što ukazuje na postojanje križne reaktivnosti između ove dvije skupine lijekova (5).



### 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je bio analizirati kod kojeg postotka ispitanika je kožno testiranje preosjetljivosti na cefalosporine i fluorokinolone pozitivno te ispitati povezanost rezultata s težinom prethodne reakcije i vremenskim razmakom od reakcije, postojanjem preosjetljivosti na peniciline i druge alergene, dobi i spolom te anamnestičkim podacima o preosjetljivosti na pojedine generacije cefalosporina ili fluorokinolona.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1 Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima (16).

#### 3.2 Ispitanici

U ispitivanje uključeni su svi pacijenti podvrgnuti testiranju preosjetljivosti na cefalosporinske i fluorokinolonske antibiotike, kožnim testovima i ekspozicijom, u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju KBC Osijek u razdoblju od početka listopada 2016. godine do kraja travnja 2021. godine. Svi ispitanici su stariji od 18 godina.

#### 3.3 Metode

Podaci su se prikupljali iz medicinske dokumentacije, a prikupljeni su demografski podaci, podaci o komorbiditetima i ostalim lijekovima koje su pacijenti uzimali, podaci o alergijskoj reakciji (lijek koji je suspektan kao uzrok, točan opis kožne reakcije, razmak između uzimanja lijeka i reakcije, smetnje disanja, angioedem), postojanje alergije na druge skupine lijekova i na druge alergene, metoda testiranja preosjetljivosti (kožni test, ekspozicija), ishod testiranja te preporuke koje su dane bolesniku.

#### 3.4 Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci su opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu distribuciju, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli su testirane Hi-kvadrat testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli je testirana Shapiro-Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina su testirane Studentovim t testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc (inačica 16.2.0, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija).

**4. REZULTATI**

Istraživanje je provedeno na 49 ispitanika, od kojih je 38 (78 %) bilo testirano na preosjetljivost na cefalosporinske antibiotike, a 11 (22 %) na fluorokinolonske antibiotike. Od 38 testiranih na cefalosporinsku preosjetljivost, 33 (87 %) su žene, a 5 (13 %) muškarci. Od 11 testiranih na fluorokinolonsku preosjetljivost, 5 (45 %) su žene, a 6 (55 %) muškarci. Medijan dobi svih ispitanika je 48 (interkvartilnog raspona od 32 do 61 godine) u rasponu od 19 do 77 godina. Raspodjela rezultata testiranja preosjetljivosti na pojedine cefalosporine nalazi se u Tablici 1, dok se raspodjela rezultata testiranja preosjetljivosti na pojedine fluorokinolone nalazi se u Tablici 2.

Tablica 1. Raspodjela ispitanika prema provedenim testovima preosjetljivosti na cefalosporine

| Rezultati kožnih testova na cefalosporine |        |           |            |
|---|--------|-----------|------------|
|   | Ukupno | Pozitivno | Negativno  |
| Prick test na cefuroksim                  | 13     | 0 (0 %)   | 13 (100 %) |
| Intradermalni test na cefuroksim          | 13     | 0 (0 %)   | 13 (100 %) |
| Prick test na ceftazidim                  | 2      | 0 (0 %)   | 2 (100 %)  |
| Intradermalni test na ceftazidim          | 2      | 0 (0 %)   | 2 (100 %)  |
| Prick test na ceftriakson                 | 24     | 0 (0 %)   | 24 (100 %) |
| Intradermalni test na ceftriakson         | 24     | 2 (8 %)   | 22 (92 %)  |
| Rezultati ekspozicije na cefalosporine    |        |           |            |
|   | Ukupno | Pozitivno | Negativno  |
| Ekspozicija cefuroksimu                   | 14     | 0 (0 %)   | 14 (100 %) |
| Ekspozicija cefiksimu                     | 19     | 1 (5 %)   | 18 (95 %)  |

Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema provedenim testovima preosjetljivosti na fluorokinolone

| Rezultati kožnih testova na fluorokinolone |        |           |           |
|--|--------|-----------|-----------|
|  | Ukupno | Pozitivno | Negativno |
| Prick test na levofloksacin                | 7      | 0 (0 %)   | 7 (100 %) |
| Intradermalni test na levofloksacin        | 7      | 1 (14 %)  | 6 (86 %)  |
| Prick test na ciprofloksacin               | 3      | 0 (0 %)   | 3 (100 %) |
| Intradermalni test na ciprofloksacin       | 3      | 1 (33 %)  | 2 (67 %)  |
| Rezultati ekspozicije fluorokinolonima     |        |           |           |
|  | Ukupno | Pozitivno | Negativno |
| Ekspozicija levofloksacinu                 | 6      | 0 (0 %)   | 6 (100 %) |
| Ekspozicija ciprofloksacinu                | 3      | 0 (0 %)   | 3 (100 %) |

Nema značajne razlike kod pozitivnih na kožne testove u obje skupine antibiotika obzirom na dob, dok se ženski spol ipak pokazao češće pozitivnim (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama i spolu i ishodu testiranja

|               | Cefalosporini |           | Fluorokinoloni |           |
|---------------|---------------|-----------|----------------|-----------|
|               | Negativno     | Pozitivno | Negativno      | Pozitivno |
| Spol          |               |           |                |           |
| Ženski        | 31 (82 %)     | 2 (5 %)   | 3 (27 %)       | 2 (18 %)  |
| Muški         | 4 (10 %)      | 1 (3 %)   | 6 (55 %)       | 0 (0 %)   |
| Dobna skupina |               |           |                |           |
| 18 – 30       | 9 (23 %)      | 0 (0 %)   | 1 (9 %)        | 0 (0 %)   |
| 31 – 55       | 13 (34 %)     | 1 (3 %)   | 2 (18 %)       | 2 (18 %)  |
| 56 – 77       | 13 (34 %)     | 2 (5 %)   | 6 (55 %)       | 0 (0 %)   |

Od 38 testiranih na cefalosporinske antibiotike, primarna reakcija kod 30 ispitanika (79 %) bila je na neki od cefalosporina, dok je ostalih 8 testiranih ispitanika imalo reakcije na penicilin (2), koamoksiklav (5) ili ampicilin (1). Od 11 testiranih na fluorokinolonske antibiotike, primarna reakcija kod 8 (73 %) ispitanika bila je na neki od fluorokinolona, dok su ostala 3 ispitanika imala reakcije na penicilin, koamoksiklav ili više raznih antibiotika. Potencijalni uzročnici primarnih reakcija unutar pojedinih skupina antibiotika su u Tablici 4.

Tablica 4. Raspodjela uzročnika primarne reakcije unutar pojedinih skupina antibiotika

|                    |               |              |
|--------------------|---------------|--------------|
| Cefalosporin       |               |              |
| Cefaleksin         | 7             | 18 %         |
| Cefazolin          | 4             | 10,5 %       |
| Cefuroksim         | 10            | 26 %         |
| Ceftriakson        | 4             | 10,5 %       |
| Cefiksim           | 2             | 5 %          |
| Više cefalosporina | 3             | 9 %          |
| Ostalo             | 8             | 21 %         |
|                    | <b>Ukupno</b> | <b>38</b>    |
|                    |               | <b>100 %</b> |
| Fluorokinolon      |               |              |
| Norfloksacin       | 2             | 18 %         |
| Levofloksacin      | 1             | 9 %          |
| Ciprofloksacin     | 5             | 46 %         |
| Ostalo             | 3             | 27 %         |
|                    | <b>Ukupno</b> | <b>11</b>    |
|                    |               | <b>100 %</b> |

Glavni simptom primarne reakcije za obje skupine antibiotika bio je osip. Ostali česti simptomi su također blagi, a uključuju urtikariju, crvenilo i pruritus. Od težih simptoma, pristune su bile smetnje disanja, bronhospazam i angioedem, a kod jednog ispitanika tijekom primarne reakcije pojavila se anafilaksija (Tablica 5).

Tablica 5. Prisutnost simptoma primarne reakcije u ovisnosti o skupini testiranih antibiotika

|                  | Cefalosporini | Fluorokinoloni |
|------------------|---------------|----------------|
| Angioedem        | 6 (16 %)      | 2 (18 %)       |
| Smetnje disanja  | 4 (10,5 %)    | 1 (9 %)        |
| Urtikarija       | 10 (26 %)     | 2 (18 %)       |
| Osip             | 20 (53 %)     | 8 (73 %)       |
| Bronhospazam     | 1 (3 %)       | 1 (9 %)        |
| Crvenilo         | 5 (13 %)      | 1 (9 %)        |
| Pruritus         | 7 (18 %)      | 1 (9 %)        |
| Gubitak svijesti | 1 (3 %)       | 0 (0 %)        |
| Anafilaksija     | 0 (0 %)       | 1 (9 %)        |

Kod velikog broja testiranih primarna reakcija dogodila se prije više godina, a kod nekih ispitanika i prije više desetaka godina, stoga su anamnestički podaci o točnom vremenskom razmaku između administracije prve doze antibiotika i pojave primarne reakcije često nepoznati, ili u boljem slučaju, aproksimativni. Raspodjela prikupljenih podataka nalazi se u Tablici 6.

Tablica 6. Vrijeme pojave primarne reakcije nakon administracije prve doze antibiotika po skupinama

| Nastup reakcije  | Cefalosporini |           | Fluorokinoloni |           |
|--|---------------|-----------|----------------|-----------|
|  | Negativni     | Pozitivni | Negativni      | Pozitivni |
| 1. dan   | 7             | 2         | 0              | 0         |
| 2. – 7. dan  | 5             | 0         | 2              | 0         |
| 8. – 14. dan   | 2             | 0         | 4              | 0         |
| nakon 14. dana   | 2             | 0         | 0              | 0         |
| nepoznato  | 12            | 0         | 0              | 2         |
| primarna reakcije nije bila na testiranu skupinu antibiotika | 7             | 1         | 3              | 0         |

Od testiranih na cefalosporine, najveći broj prijavljuje alergiju na inhalacijske alergene, čak 6 od 38 testiranih, no svih 6 su u konačnici bili negativni na testirani cefalosporin. Druga najčešće prijavljivana alergija je na penicilin, sa 4 od 38 testiranih na cefalosporine. U konačnici, zanemari broj ispitanika ima više od jedne potvrđene alergije. Povezanost preosjetljivosti ispitivanih skupina antibiotika sa postojanjem preosjetljivosti na druge lijekove i alergene prikazana je u Tablici 7.

Tablica 7. Prisutnost preosjetljivosti na druge alergene u odnosu na ishod testiranja

|                     |                       | Cefalosporini |           |        | Fluorokinoloni |           |        |
|---------------------|-----------------------|---------------|-----------|--------|----------------|-----------|--------|
|                     |                       | Pozitivno     | Negativno | Ukupno | Pozitivno      | Negativno | Ukupno |
| Lijekovi            | penicilin             | 1             | 3         | 4      | 1              | 0         | 1      |
|                     | drugi antibiotici     | 1             | 1         | 2      | 1              | 0         | 1      |
|                     | ASK *                 | 0             | 2         | 2      | 0              | 0         | 0      |
|                     | NSAID †               | 0             | 1         | 1      | 1              | 0         | 1      |
|                     | paracetamol           | 0             | 2         | 2      | 0              | 0         | 0      |
|                     | anestetici            | 0             | 2         | 2      | 0              | 0         | 0      |
|                     | Inhalacijski alergeni | 0             | 6         | 6      | 0              | 0         | 0      |
| Nutritivni alergeni | 0                     | 3             | 3         | 1      | 0              | 1         |        |
| Kontaktne alergeni  | 0                     | 2             | 2         | 1      | 0              | 1         |        |

\*acetilsalicilna kiselina; †nesteroidni protuupalni lijekovi

Kod testiranih na cefalosporine, 4 ispitanika imala su pozitivnu anamnezu o postojanju alergije, međutim testiranje se pokazalo negativnim, stoga je utvrđeno kako smiju primati testirani cefalosporin. Među testiranim na fluorokinolone nije bilo takvih slučajeva (Tablica 8).

Tablica 8. Povezanost rezultata kožnih testova sa anamnestičkim podacima o preosjetljivosti

|                               | Cefalosporini |           | Fluorokinoloni |           |
|-------------------------------|---------------|-----------|----------------|-----------|
|                               | Pozitivni     | Negativni | Pozitivni      | Negativni |
| Pozitivni anamnestički podaci | 0             | 4         | 1              | 0         |
| Negativni anamnestički podaci | 3             | 32        | 1              | 8         |

Od mogućih tipova preosjetljivosti, niti jedna od poznatih reakcija nije pripadala tipu II ili III. Raspodjela između tipova I i IV je podjednaka među testiranima, no kod pozitivnih na cefalosporine bilježi se isključivo pojava preosjetljivosti tip I, a kod fluorokinolona tip IV. (Tablica 9).

Tablica 9. Tip preosjetljivosti kojemu pripada primarna reakcija u povezanosti sa ishodom testiranja

|                |           | I  | IV | Nepoznato |
|----------------|-----------|----|----|-----------|
| Cefalosporini  | Negativni | 15 | 15 | 5         |
|                | Pozitivni | 3  | 0  | 0         |
| Fluorokinoloni | Negativni | 5  | 4  | 0         |
|                | Pozitivni | 0  | 2  | 0         |

Tijekom pojave primarne reakcije koja je bila uzrokom testiranja na cefalosporine 26 ispitanika (68 %) od ukupno 38 primalo je i neki drugi lijek. 25 (96 %) od 26 koji su prijavili korištenje više lijekova istodobno, bili su negativni na testirani cefalosporin, što može značiti da je neki drugi od korištenih lijekova uzrokovao reakciju. Slična raspodjela je i kod testiranih na fluorokinolone; 7 (64 %) od 11 testiranih prijavilo je upotrebu više lijekova, te je 6 (86 %) od 7 bilo negativno na ispitivani fluorokinolon. Od testiranih na cefalosporinske antibiotike, najveći broj prijavio je korištenje inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (12), a slijede ih vazodilatatori (9) i diuretici (8). Od testiranih na fluorokinolonske antibiotike, najveći broj prijavio je također korištenje inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (5), a slijede ih diuretici (4) i inhibitori protonske pumpe (3). Koadministracija ostalih skupina lijekova je u Tablici 10.



Tablica 10. Koadministracija lijekova u vrijeme primarne reakcije u povezanosti sa ishodom kožnih testova

|                                  | Cefalosporini |           | Fluorokinoloni |           |
|----------------------------------|---------------|-----------|----------------|-----------|
|                                  | Negativni     | Pozitivni | Negativni      | Pozitivni |
| Pojava koadministracije lijekova | 25            | 1         | 6              | 1         |
| Drugi antibiotici                | 1             | 1         | 0              | 1         |
| Diuretici                        | 8             | 0         | 4              | 0         |
| ACEi ‡                           | 12            | 0         | 5              | 0         |
| Vazodilatatori                   | 9             | 0         | 1              | 0         |
| $\beta$ - blokatori              | 6             | 0         | 1              | 0         |
| $\alpha$ - blokatori             | 1             | 0         | 2              | 0         |
| Simpatoplegici                   | 5             | 0         | 0              | 0         |
| Antiaritmici                     | 1             | 0         | 0              | 0         |
| Antihistaminici                  | 1             | 0         | 1              | 1         |
| Antimuskarinski                  | 1             | 0         | 0              | 0         |
| Kortikosteroidi                  | 2             | 0         | 1              | 0         |
| Antiepileptici                   | 1             | 0         | 0              | 0         |
| Anksiolitici                     | 5             | 0         | 0              | 0         |
| Hipolipemici                     | 3             | 0         | 1              | 0         |
| Acetilsalicilna kiselina         | 2             | 0         | 1              | 0         |
| Paracetamol                      | 2             | 0         | 0              | 0         |
| Opioidni agonisti                | 4             | 0         | 0              | 0         |
| Inzulini                         | 1             | 0         | 1              | 0         |
| Hipoglikemici                    | 1             | 0         | 1              | 0         |
| Tiroidni hormoni                 | 2             | 0         | 1              | 0         |
| Antitiroidi                      | 1             | 0         | 0              | 0         |
| H <sub>2</sub> blokatori         | 1             | 0         | 0              | 0         |
| Inhibitori protonske pumpe       | 0             | 0         | 3              | 0         |

‡ inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

Većina ispitanika testirana je unutar dvije godine od primarne reakcije. Ipak, kod velikog broja ispitanika primarna reakcija je nepoznata ili je nepoznato prije koliko se dogodila (Tablica 11).

Tablica 11. Vremenski razmak primarne reakcije i testiranja u povezanosti sa ishodom testiranja

|                |           | Manje od 2<br>godine | 2 – 5 godina | Više od 5<br>godina | Nepoznato |
|----------------|-----------|----------------------|--------------|---------------------|-----------|
| Cefalosporini  | Negativni | 16                   | 2            | 7                   | 10        |
|                | Pozitivni | 2                    | 0            | 1                   | 0         |
| Fluorokinoloni | Negativni | 6                    | 1            | 2                   | 0         |
|                | Pozitivni | 0                    | 1            | 0                   | 1         |

U Tablici 12 nalaze se najvažnije odrednice ispitanika kojima je dijagnosticirana preosjetljivost na ispitivani antibiotik. Od ukupno 49 testiranih, 5 (10 %) je pozitivno, tj. od 38 testiranih na cefalosporinske antibiotike 3 (8 %) je pozitivno, a od 11 testiranih na fluorokinolonske antibiotike 2 (18 %) je pozitivno. Preosjetljivost je dijagnosticirana 4 žene i 1 muškarcu, od kojih je samo 1 žena imala zabilježenu preosjetljivost na testirani antibiotik, dok su ostala 4 ispitanika novodijagnosticirani. Od ukupnog broja potvrđenih preosjetljivosti, 80 % utvrđeno je kožnim testovima, tj. intradermalnim testom.

Tablica 12. Odrednice ispitanika sa pozitivnim ishodom testiranja

| Spol  | Dob | Pozitivan test<br>i korišteni<br>antibiotik | Poziti-<br>vna<br>ana-<br>mneza | Simptomi<br>primarne<br>reakcije                             | Antibiotik u<br>primarnoj<br>reakciji | Koadministrira<br>-ni lijekovi<br>tijekom<br>primane<br>reakcije | Vrijeme<br>od<br>primarne<br>reakcije<br>do<br>testiranja |
|-------|-----|---|---------------------------------|--|---------------------------------------|--|---|
| 1 M § | 60  | IDT   ;<br>ceftriakson                      | -                               | urtikarija   | ceftriakson                           | koamoksiklav,<br>ciprofloksacin,<br>gentamicin                   | 10 mjeseci  |
| 2 F ¶ | 44  | IDT;<br>ceftriakson                         | -                               | gušenje,<br>crvenilo po<br>tijelu, edem<br>šaka i<br>stopala | koamoksiklav                          | -  | 10 godina   |
| 3 F   | 60  | ekspozicija;<br>cefiksim                    | -                               | žarko<br>crvenilo i<br>pruritus<br>podlaktica                | cefazolin                             | penicilin V,<br>gentamicin,<br>metronidazol                      | 10 mjeseci  |
| 4 F   | 45  | IDT;<br>ciprofloksacin                      | -                               | osip na<br>laktovima,<br>koljenima i<br>gležnjevima          | norfloksacin                          | nitrofurantoin   | 4 godine  |
| 5 F   | 44  | IDT;<br>levofloksacin                       | +                               | sitnotočkasti<br>osip  | norfloksacin                          | -  | nepoznato   |

§ muški spol; || intradermalni test; ¶ ženski spol

## 5. RASPRAVA

Utvrđiti postojanje preosjetljivosti na cefalosporine ili fluorokinolone od izrazite je važnosti budući da su upravo ove skupine antibiotika, uz peniciline, najčešće propisivani antibiotici uopće, bilo u terapijske ili profilaktičke svrhe. Testiranjem pacijenata koji su imali suspektne reakcije na ove skupine antibiotika potvrđuje se ili odbacuje dijagnoza preosjetljivosti, te određuje vrsta antibiotika koje pacijent smije primati kako bi se optimiziralo liječenje pacijenta u budućnosti. Od početka listopada 2016. godine do kraja travnja 2021. u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju KBC Osijek 38 pacijenata testirano je na cefalosporinsku preosjetljivost, a 11 pacijenata na fluorokinolonsku preosjetljivost. Većina testiranih na cefalosporine su žene, gotovo 90 %, a od ukupnog broja testiranih pozitivno je bilo 5 % žena i 3 % muškaraca. Velika razlika u broju testiranih na cefalosporine vjerojatno proizlazi iz razloga što žene češće prijavljuju suspektne alergijske reakcije od muškaraca, pa ih se iz tog razloga više i testiralo. Ovo opažanje u skladu je sa istraživanjem iz 2015. godine na 1,4 milijuna ispitanika u kojemu je utvrđeno kako žene puno češće prijavljuju alergiju na cefalosporine od muškaraca (17). Isto to istraživanje pronašlo je gotovo dvostruko više dijagnosticirane preosjetljivosti na cefalosporine kod žena, što je u našem istraživanju također potvrđeno. Istraživanje iz 2016. pronašlo je veći broj prijavljenih reakcija preosjetljivosti i veći broj testom utvrđenih alergija kod žena na bilo koji lijek (18). Obzirom na više izvora koji potvrđuju sklonost ženskog spola razvoju alergije na cefalosporine, možemo ga smatrati rizičnim čimbenikom za razvoj alergije na ovu skupinu antibiotika. U skupini pacijenata ispitivanih na fluorokinolonsku preosjetljivost, raspodjela među spolovima testiranih je podjednaka, međutim od pacijenata s pozitivnim testovima, 18 % su žene bez ijednog pozitivnog muškarca. Istraživanje iz 2018. također je utvrdilo veću incidenciju alergije na fluorokinolone kod žena (19), tako da ženski spol možemo smatrati rizičnim faktorom za razvoj alergije i na fluorokinolonsku skupinu antibiotika. Uočeno je nekoliko razlika u imunološkom odgovoru kod ženskog spola koji bi mogli pridonijeti ovoj sklonosti. Receptori za estrogene nađeni su na limfocitima i monocitima, te se smatra kako agonizam na ovim receptorima uzrokuje povećanu aktivaciju imunskih stanica. Leukociti periferne krvi također reaguju na estrogene putem estrogenskih receptora, dok progesteron djeluje kao negativan regulator degranulacije mastocita. Osim toga, pokazalo se kako estrogene djeluju kao imunomodulatori potiskujući efektu funkciju T-limfocita, te povećavajući uzastopnu proizvodnju protutijela. Estrogeni se stoga smatraju

prirodnim pojačivačima humoralnog imuniteta, dok se androgeni, progesteron i glukokortikoidi smatraju fiziološkim supresorima imunskih reakcija (20). Iz navedenih razloga, očita je povećana vjerojatnost razvoja preosjetljivosti kod žena.

Dob ispitanika pozitivnih na cefalosporinske ili fluorokinolonske antibiotike u našem se istraživanju pokazala signifikantnom odrednicom u predviđanju pozitivnih rezultata. Naime, srednja dobna skupina, tj. pacijenti čija je dob između 31 i 55 godina imali su najveći postotak pozitivnih testova. Razlog ovakvim rezultatima može biti relativno manji uzorak testiranih pacijenata, no i činjenica kako je dio pacijenata imao primarne reakcije prije više od 10 godina, a dijelu pacijenata se primarna reakcija dogodila prije nepoznatog vremenskog razdoblja, što ukazuje na mogućnost postojanja preosjetljivosti dugi niz godina prije njenog dijagnosticiranja. Istraživanje iz 2009. ispitalo je incidenciju preosjetljivosti na antibiotike prema dobnim skupinama, te se dobne skupine sa najvećom pojavnosti novodijagnosticiranih preklapaju sa srednjom dobnom skupinom u našem istraživanju (21). Može li se srednja dob sa sigurnošću smatrati rizičnom skupinom za razvijanje preosjetljivosti na cefalosporine i fluorokinolone nije u potpunosti jasno jer se u drugim istraživanjima (3, 19) skupinom sa najvećom pojavnosti preosjetljivosti pokazala starija dobna skupina. Ovakvi rezultati također mogu biti uslijed dijagnosticiranja preosjetljivosti koja je već postojala određeno vremensko razdoblje jer se starijoj dobnoj skupini češće provjerava suspektna alergija na određeni antibiotik iz dva glavna razloga. Prvi razlog je što starijim ljudima slabi imunološki sustav i skloni su razvoju infekcija, te češće moraju primati antibiotike, stoga je važno razlučiti postoje li stvarne preosjetljivosti na određene lijekove prije nego im se oni prepisu. Drugi razlog je činjenica da su češće podvrgnuti operacijskim zahvatima, te je važno odrediti koji antibiotik pacijent smije primati za preoperativnu i postoperativnu profilaksu. U konačnici, postoji mogućnost kako se i srednjoj i starijoj dobnoj skupini dijagnosticirala preosjetljivost koja je već postojala određeno vremensko razdoblje, stoga ne možemo biti sigurni ima li dob pacijenta ulogu u razvoju preosjetljivosti.

Kod testiranih na cefalosporinske antibiotike, u gotovo 80 % slučajeva uzročnik primarne reakcije bio je neki od antibiotika iz skupine cefalosporina, dok su ostatku testiranih uzročnici primarne reakcije pripadali penicilinskoj skupini antibiotika. Relativno velik postotak pacijenata testiranih na cefalosporine koji je primarnu reakciju imao na peniciline nije začuđujuć jer je prije smatrano kako križna reaktivnost penicilinskih i cefalosporinskih antibiotika iznosi čak 10 %, a

kako postojanje preosjetljivosti na jedan lijek povećava mogućnost razvoja drugih preosjetljivosti, velik broj liječnika želi biti siguran u izbor potencijalnog antibiotika za nadolazeće terapije infektivnih stanja. U našem istraživanju glavni uzročnici primarnih reakcija među cefalosporinima su cefuroksim, cefaleksin, cefazolin, ceftriakson i cefiksiksim. Istraživanje iz 2018. pronašlo je kako je najčešći uzročnik reakcija preosjetljivosti među cefalosporinima cefaleksin, a sljedeće ga cefazolin i zatim ceftriakson (11), što se poklapa sa rezultatima našeg istraživanja, uz iznimku cefuroksima koji uopće nije na listi u istraživanju iz 2018., dok je kod nas na uvjerljivo prvom mjestu. Slične rezultate iznijelo je istraživanje iz 2015. gdje je najčešćim uzročnikom primarnih reakcija na cefalosporine utvrđen ceftriakson (22). Ove manje razlike u glavnim uzročnicima primarne reakcije mogu biti uslijed različite liječničke prakse i smjernica pri prepisivanju cefalosporina, tj. različite sklonosti prepisivanju određenih antibiotika među liječnicima različitih država. Osim toga, nisu svi cefalosporini registrirani u svim državama, stoga i dostupnost lijeka ima ulogu jer ukoliko je neki lijek češće prepisivan, veća je i mogućnost razvoja preosjetljivosti. Među ispitanicima testiranim na fluorokinolone, 27 % nije uopće primalo fluorokinolonski antibiotik tijekom primarne reakcije, te se i ovdje uočava potreba za provjerom sigurnosti određenih antibiotika za buduća liječenja. Od pacijenata koji jesu koristili fluorokinolone za vrijeme primarne reakcije, najviše ih je primalo ciprofloksacin, a sljedeću ga norfloksacin i levofloksacin. Istraživanje iz 2019. također je utvrdilo kako je ciprofloksacin najčešći uzročnik reakcija tipa IV od svih fluorokinolona (4), što se poklapa sa rezultatima našeg istraživanja, no kako je ciprofloksacin i najprepisivaniji fluorokinolon, ovakvi su rezultati očekivani.

U grupi u kojoj se utvrđivalo postojanje preosjetljivosti na cefalosporinske antibiotike, testiranje se provelo pomoću 39 prick testova, 39 intradermalnih testova i 33 testa ekspozicije. Prick testovi i intradermalni testovi rađeni su cefuroksimom, ceftazidimom i ceftriaksonom od kojih su svi prick testovi bili su negativni. Prolaskom vremena od primarne reakcije smanjuje se kožna osjetljivost stoga prick testovi mogu dati lažno negativne rezultate (9), te je ključno kod pacijenata sa negativnim prick testom napraviti i intradermalni test koji ima veću osjetljivost (12). Bolju osjetljivost intradermalnog testa možemo uočiti kod 2 pacijenta koja su imala pozitivan intradermalni test na ceftriakson, a negativan prick test na isti cefalosporin. Iako imaju veću osjetljivost, intradermalni testovi pri visokim koncentracijama antibiotika mogu izazvati iritirajuću reakciju, te time i lažno pozitivan rezultat (5) stoga su u ovom istraživanju korištene neiritirajuće koncentracije. Osim lažno pozitivnih, intradermalni testovi mogu dati i lažno negativne rezultate,

te je iz tog razloga zlatni standard za utvrđivanje postojanja preosjetljivosti na određeni antibiotik ekspozicijski test (9). Ekspozicijski testovi rađeni su cefuroksimom i cefiksimom, od kojih je 1 bio pozitivan na cefiksim, što također ukazuje na veću osjetljivost ekspozicijskog testa od kožnih testova. Od ukupno utvrđenih preosjetljivosti na cefalosporine, 67 % je dokazano kožnim testovima, točnije intradermalnim testom, a 33 % ekspozicijskim testom. Slične rezultate iznijelo je istraživanje iz 2019. u kojemu je 76,4 % preosjetljivosti na cefalosporine dokazano kožnim testovima, 5,9 % RAST-om i 17,6 % ekspozicijskim testom (9). U istraživanju iz 2008. cefalosporinska preosjetljivost se utvrdila kožnim testovima kod 62,5 % pacijenata, dok je ostatku pacijenata, tj. 37,5 %, cefalosporinska preosjetljivost utvrđena na temelju pozitivnog ekspozicijskog testa (23), što dokazuje pouzdanost kožnih testova u gotovo dvije trećine pacijenata. Dobiveni rezultati našeg istraživanja utvrdili su preosjetljivost 8 % testiranih, što je u skladu sa rezultatima drugih istraživanja koja također prikazuju vrlo nisku incidenciju preosjetljivosti na cefalosporine. Osim utvrđivanja preosjetljivosti 8 % testiranih pacijenata, važno je naglasiti kako je ona isključena kod 92 % pacijenata koji su imali negativne rezultate, te su nakon testiranja mogli koristiti cefalosporine na koje su bili testirani. Isključivanjem preosjetljivosti ovih ispitanika vraćena je mogućnost korištenja antibiotika iz skupine najpropisivanijih antibiotika uopće, tj.  $\beta$ -laktama, i time omogućena bolja terapija ubuduće. Utvrđivanje preosjetljivosti na fluorokinolonske antibiotike rađeno je pomoću 10 prick testova, 10 intradermalnih testova i 9 testova ekspozicije. Navedeni testovi rađeni su ciprofloksacinom i levofloksacinom. Svi prick testovi bili su negativni, dok je po 1 intradermalni test bio pozitivan na ciprofloksacin i na levofloksacin. I na primjeru fluorokinolonske skupine antibiotika možemo uočiti veću osjetljivost intradermalnih testova od prick testova. Ostali ispitanici, negativni na kožne testove, podvrgnuti su ekspozicijskim testovima, te su svi imali negativne rezultate na testirani fluorokinolon. U konačnici, od ispitanika testiranih na fluorokinolone, 18 % je bilo pozitivno, dok je ostalih 82 % otklonjena sumnja na preosjetljivost, te su nakon ispitivanja bili u mogućnosti koristiti testirani antibiotik. Istraživanje iz 2017. pronašlo je kako 7 – 32 % testiranih na fluorokinolone pokazuje pozitivne reakcije (5), a budući da su rezultati našeg istraživanja unutar navedenog intervala, možemo zaključiti kako se rezultati preklapaju. Slične rezultate našem istraživanju iznijelo je istraživanje iz 2007. gdje se fluorokinolonska preosjetljivost također najčešće utvrđivala pomoću kožnih testova, te je 76 % pacijenata dijagnosticirano kožnim testovima, 6 % ekspozicijskim testom, a ostalih 18 % imali su negativne kožne testove i izrazito

jake primarne reakcije, stoga im je preosjetljivost dijagnosticirana na osnovu jasnih anamnestičkih podataka (24). U konačnici, zbrojnim promatranjem obje ispitivane skupine antibiotika možemo zamijetiti kako je čak 80 % preosjetljivosti dijagnosticirano intradermalnim testom, a ostalih 20 % ekspozijskim testom, čime možemo zaključiti visoku pouzdanost intradermalnih testova za otkrivanje preosjetljivosti na cefalosporine i fluorokinolone. S druge strane, treba naglasiti kako niti jedan prick test nije bio pozitivan kod pacijenata kojima je utvrđena preosjetljivost, stoga bi smo mogli zaključiti kako prick testovi nemaju visoku osjetljivost, te nisu pouzdani u utvrđivanju preosjetljivosti na cefalosporine ili fluorokinolone. Istraživanje iz 2019. pronašlo je kako je specifičnost prick testa korištenih u utvrđivanju preosjetljivosti na cefalosporine do 50 % (11), što se uvelike razlikuje od dobivenih rezultata u našeg istraživanja. Uzrok ove relativno velike razlike u dobivenim rezultatima prick testa može biti veće vremensko razdoblje od primarne reakcije do testiranja kod pacijenata u našem istraživanju, jer su se prick testovi pokazali manje osjetljivima što je više vremena proteklo od primarne reakcije.

Prema tipu preosjetljivosti kojem pripada primarna reakcija, 8 % pacijenta koji su reagirali po tipu I utvrđena je preosjetljivost na testirani cefalosporin, dok su ostali imali negativne rezultate. Od testiranih na fluorokinolone, 18 % pacijenata koji su reagirali po tipu IV su imali pozitivne reakcije, dok su ostali testirani bili negativni. Budući da niti jednom pacijentu koji je imao primarnu reakciju tipa IV nije utvrđena preosjetljivost na testirani cefalosporin, a također niti jednom pacijentu koji je imao primarnu reakciju tipa I nije utvrđena preosjetljivost na testirani fluorokinolon, moglo bi se zaključiti kako cefalosporini češće izazivaju reakcije tipa I, a fluorokinoloni tipa IV, no postoji mogućnost kako je ovakva raspodjela slučajnost koja se dogodila uslijed manjeg uzorka ispitanika. Istraživanje preosjetljivosti na cefalosporine iz 2021. utvrdilo je kako su primarne reakcije većinski bile tipa I; čak 68,9 %, dok je 29,2 % primarnih reakcija pripadalo tipu IV, a ostalih 1,9 % bilo je nepoznato (25), što se razlikuje od rezultata našeg istraživanja budući da mi nismo imali uopće reakcije tipa IV sa potvrđenom preosjetljivosti. U istraživanju preosjetljivosti na fluorokinolone iz 2020. identificirano je 70 % primarnih reakcija koje su bile tipa I, a ostalih 30 % su bile tip IV (26). Ovo se uvelike razlikuje od rezultata našeg istraživanja obzirom da mi nismo imali niti jedan tip I reakcije kod potvrđene fluorokinolonske preosjetljivosti. Budući da se rezultati drugih istraživanja ne poklapaju sa rezultatima naših, postoji vjerojatnost kako je dobivena raspodjela u našem istraživanju ipak nastala slučajno, tj. usred manjeg uzorka ispitanika.



Samo 10 % pacijenata je reagiralo reakcijama koje nisu poznate, a ostalih 90 % opisalo je ili reakcije tipa I ili tipa IV, stoga uzročnike primarnih reakcija u nekim slučajevima možemo potražiti u drugim lijekovima koji su u doba nastupa primarne reakcije administrirani pacijentu. Čak 96 % pacijenata testiranih na cefalosporine koji su prijavili korištenje više lijekova istodobno, bili su negativni na testirani cefalosporin, što snažno ukazuje kako je neki drugi od korištenih lijekova uzrokovao opisanu reakciju. Kod cefalosporinske skupine, najčešće korišteni lijekovi bili su pripadnici skupine inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima sa 46 % korisnika. Ostali često korišteni lijekovi među pacijentima testiranim na cefalosporine su vazodilatatori, sa 24 % pacijenata, diuretici sa 21 % i  $\beta$ -blokatori sa 16 %. Mnogi od lijekova navedenih skupina mogu izazvati također reakcije preosjetljivosti, stoga bi daljnja ispitivanja preosjetljivosti trebalo usmjeriti ka ovim skupinama kod negativnih na cefalosporinske testove. U skupini testiranih na fluorokinolone pronađeni su slični rezultati gdje je 86 % pacijenata koji su prijavili korištenje više lijekova istodobno bilo negativno na testirani fluorokinolon, što i u ovoj skupini ukazuje kako su uzročnici primarne reakcije vrlo vjerojatno bili drugi lijekovi koje je pacijent primao. Najveći broj pacijenata u ovoj grupi prijavio je također korištenje inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, čak 71 %. Ostali često korišteni lijekovi su diuretici, sa 57 % pacijenata, i inhibitori protonske pumpe, sa 43 % pacijenata. Uslijed velikog broja pacijenata koji su imali reakcije preosjetljivosti, a testiranjem im je otklonjena sumnja na preosjetljivost na određeni antibiotik, možemo zaključiti kako je velika većina reakcija uzrokovana drugim lijekovima koje su pacijenti primali tijekom razvoja suspektne reakcije. Ovi rezultati pokazali su kako su liječnici skloni prilikom razvoja reakcije preosjetljivosti prvo pomisliti kako je uzročnik antibiotik, a ne lijek iz neke druge skupine, što je opravdano jer većinu reakcija preosjetljivosti i uzrokuju antibiotici, no ovi su nas rezultati također upozorili kako je važno imati na umu i lijekove iz drugih skupina.

Među opisanim simptomima primarne reakcije kod testiranih na cefalosporine najčešći je osip, koji se javio kod više od pola testiranih, a drugi najčešći simptom je urtikarija koju prijavljuje četvrtina testiranih. Prema istraživanju iz 2019. ova dva simptoma, osip i urtikarija, također su navedena kao dva najčešća koje pacijenti sa suspektnom reakcijom na cefalosporinsku preosjetljivost opisuju (9). Ostali česti simptomi su pruritus i crvenilo koji su zamijećeni u manje od četvrtine slučajeva. Istraživanje iz 2004. također je pronašlo kako su dermatološki simptomi uvjerljivo najčešća manifestacija reakcije na cefalosporine (27). Od težih simptoma zabilježenih u našem istraživanju najčešći je angioedem kojeg prijavljuje čak 16 % pacijenata, što je relativno

visok postotak ako uspoređujemo sa 2,5 % pacijenata iz istog istraživanja (9) iz 2019., međutim niti jedan od pacijenata koji su prijavili angioedem nije bio pozitivan na testirani cefalosporin, što također ukazuje na preosjetljivost na neki drugi lijek ili alergen kojeg je pacijent uzimao prilikom razvoja reakcije. Najčešći simptomi primarne reakcije kod testiranih na fluorokinolone su također osip, sa preko 70 % prijavljenih slučajeva, i urtikarija koju opisuje petina pacijenata. Prema istraživanju iz 2019. ova dva simptoma su također najčešći kod primarne reakcije na fluorokinolone (4). I u ovoj skupini bilježi se visoka incidencija angioedema od čak 18 %, no niti jedan ispitanik kojemu je dijagnosticirana preosjetljivost nije imao angioedem, što također ukazuje kako je i u skupini testiranih na fluorokinolone ovaj simptom mogao izazvati neki od koadministriranih lijekova za vrijeme primarne reakcije. U konačnici, kod pozitivnih na cefalosporine ili na fluorokinolone, uvjerljivo najčešće manifestacije su kožne reakcije.

Prema vremenskoj raspodjeli od administracije prve doze antibiotika do izbijanja primarne reakcije u skupini pacijenata pozitivnih na cefalosporine najčešća pojavnost primarne reakcije je kroz prvi dan primanja cefalosporina, što u našem istraživanju podržava tvrdnju kako cefalosporini uzrokuju češće reakcije tipa I. Ostali pacijenti pozitivni na cefalosporine imali su primarnu reakciju na penicilinsku skupinu antibiotika, stoga je u ovih slučajeva pokazana korisnost provjere preosjetljivosti na cefalosporine. Kod pozitivnih na fluorokinolone, niti jedan pacijent nije imao točno opisan vremenski razmak prve administracije fluorokinolona i reakcije na iste, te je teško donijeti nekakve zaključke obzirom na manjak informacija.

Postojanje alergije na jedan alergen povećava mogućnost alergijske reakcije na neki od drugih alergena (12). Ovo saznanje izrazito je dobro proučeno na penicilinima, te je utvrđeno kako pacijenti alergični na penicilin imaju 3 puta veću šansu razviti alergiju na bilo koji drugi lijek (28). Među pacijentima testiranim na cefalosporine, najveći broj prijavljuje alergiju na inhalacijske alergene, no svi su u konačnici bili negativni na testirani cefalosporin. Druga najčešće prijavljivana alergija je na penicilin, te se u 3 % pacijenata utvrdila alergija i na penicilinsku i na cefalosporinsku skupinu antibiotika. Među testiranim na fluorokinolonske antibiotike, u 9 % pacijenata utvrdilo se postojanje preosjetljivosti i na penicilinsku i na fluorokinolonsku skupinu antibiotika. Pacijenti pozitivni na fluorokinolonske antibiotike prijavljuju alergije i na nesteroidne protuupalne lijekove, te nutritivne i kontaktne alergene. U konačnici, mali broj ispitanika ima više od jedne potvrđene alergije, no ipak postoji povećana pojavnost alergije na peniciline i kod ispitanika pozitivnih na

cefalosporine, i kod pozitivnih na fluorokinolone. Istraživanje iz 2006. utvrdilo je pojavnost pencilinske preosjetljivosti kod 9,5 % pacijenata kojima je prethodno utvrđena cefalosporinska preosjetljivost (29), što je relativno blizu našim rezultatima. Istraživanje iz 2016. dokazalo je 21 % veću vjerojatnost postojanja preosjetljivosti na fluorokinolone ukoliko je pacijentu dijagnosticirana preosjetljivost na neki od  $\beta$ -laktama (30). Ova povezanost objašnjena je time da se fluorokinoloni češće prepisuju alergičnima na  $\beta$ -laktame, a kako postojanje jedne alergije povećava mogućnost razvitka druge alergije uslijed promjene imunološkog odgovora, imunosne stanice su sklone pogriješiti u prepoznavanju neštetnih molekula te razviti preosjetljivost i na fluorokinolonsku skupinu antibiotika. Istraživanje iz 2017. dalo je slične rezultate, gdje je 46,3 % pacijenata kojima je utvrđena preosjetljivost na fluorokinolone imalo barem još jednu utvrđenu preosjetljivost na lijekove, od čega je 37,1 % pacijenata imalo  $\beta$ -laktamsku preosjetljivost, a 18,5 % preosjetljivost na nesteroidne protuupalne lijekove (31). Preosjetljivosti na ove dvije skupine lijekova su i u našem istraživanju bile najzastupljenije kod testiranih na fluorokinolonske antibiotike.

Među testiranima na cefalosporine, 10,5 % ispitanika imali su pozitivnu anamnezu o postojanju preosjetljivosti, međutim testiranje se pokazalo negativnim, stoga je utvrđeno kako smiju primati testirani cefalosporin. U ovim slučajevima, testiranje je također vrlo korisno jer se isključila preosjetljivost, te se ti antibiotici mogu ubuduće administrirati pacijentu, što je od velike važnosti budući da su antibiotici iz skupine  $\beta$ -laktama najpropisivaniji, ali i najdjelotvorniji u velikom broju infektivnih stanja. Naprotiv, svi pacijenti sa pozitivnim testovima na cefalosporine nisu imali u anamnezi podatke o preosjetljivosti, što također znači da se pacijentima iz 8 % našeg uzorka sa sigurnošću utvrdila preosjetljivost, te se buduća terapija antibioticima može usmjeriti u sigurnijem pravcu ka antibioticima koji su prihvatljivi za pacijenta. Među testiranim na fluorokinolone, 18 % pacijenata imalo je pozitivnu anamnezu na postojanje preosjetljivosti na određeni fluorokinolon, od kojih se 9 % pacijenata ta preosjetljivost dokazala, a drugih 9 % otklonjena je sumnja na postojanje preosjetljivosti. Budući da su fluorokinoloni drugi najčešće propisivani antibiotici, ovi rezultati su isto vrlo korisni za buduće liječenje pacijenata sa utvrđenom, ali i opovrgnutom preosjetljivosti.

Prema vremenskom razmaku od primarne reakcije do testiranja, pacijente smo podijelili u skupine kako bi smo utvrdili ima li vremenski razmak od primarne reakcije utjecaj na rezultate

testiranja. Od pacijenata pozitivnih na cefalosporinske antibiotike, 67 % ih je testirano u manje od 2 godine od primarne reakcije, a 33 % nakon više od 5 godina. Iako prema istraživanju iz 2019. preosjetljivost na cefalosporine posredovana IgE protutijelima, tj. tip I reakcije preosjetljivosti, u 80 % slučajeva pokazuje smanjenje osjetljivosti na kožne testove nakon 5 godina (9), naša pacijentica koja je testirana nakon 10 godina od primarne reakcije tip I, intradermalnim testom na ceftriakson pokazala je pozitivnu reakciju. Time možemo utvrditi kako se kod te pacijentice kožna osjetljivost nije smanjila tijekom vremena, no kako su ostali pacijenti imali reakciju unutar dvije godine, ne možemo donijeti zaključke za cijelu skupinu. Među pacijentima koji su imali pozitivne testove na fluorokinolone, 50 % pacijenata je testirano u periodu između 2 i 5 godine od primarne reakcije, a 50 % ih je testirano u nepoznatom vremenskom razdoblju od primarne reakcije. Budući da je samo jedan pacijent kojemu je utvrđena preosjetljivost na fluorokinolon imao poznat razmak primarne reakcije i testiranja, teško je interpretirati rezultate u ovom slučaju.

## 6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata istraživanja mogu se uočiti sljedeći zaključci:

1. Preosjetljivost je najčešće dijagnosticirana u srednjoj dobnoj skupini, tj. ispitanicima u dobi od 31 do 55 godina.
2. Žene se mogu smatrati rizičnom skupinom za razvoj alergije na cefalosporine i fluorokinolone.
3. Incidencija cefalosporinske preosjetljivosti je 8 %, dok je incidencija fluorokinolonske preosjetljivosti 18 %.
4. Intradermalni testovi imaju visoku pouzdanost za dijagnosticiranje preosjetljivosti, dok prick testovi nisu pouzdani.
5. Cefalosporini češće izazivaju reakcije tipa I, dok fluorokinoloni češće uzrokuju reakcije tipa IV.
6. Dio primarnih reakcija vrlo je vjerojatno uzrokovan nekim od lijekova koji su koadministrirani ispitaniku.
7. Nije utvrđena povezanost vremenskog razmaka primarne reakcije sa ishodom testiranja.
8. Utvrđena je povećana pojavnost alergije na peniciline među pozitivnim ispitanicima.
9. Nije pronađena povećana incidencija drugih alergija kod ispitanika kojima je dijagnosticirana preosjetljivost na ispitivane skupine antibiotika.
10. Nije zamijećeno postojanje značajnog broja lažno pozitivnih anamneza o postojanju preosjetljivosti ni na jednu od testiranih skupina antibiotika.
11. Iako je zabilježena visoka incidencija angioedema među simptomima primarne reakcije, niti jedan pozitivan pacijent nije razvio angioedem.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ciljevi istraživanja bili su utvrditi postotak pozitivnih kožnih testova na cefalosporine i fluorokinolone, te utvrditi povezanost rezultata sa težinom prethodne reakcije, vremenskim razmakom od reakcije, preosjetljivosti na peniciline i druge alergene, dobi i spolom pacijenata te anamnestičkim podacima o postojanju preosjetljivosti na navedene skupine antibiotika.

**Nacrt studije:** Istraživanje je presječna studija sa povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode:** Ispitanici su pacijenti podvrgnuti testiranju preosjetljivosti na cefalosporinske i fluorokinolonske antibiotike, kožnim testovima i ekspozicijom, u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju KBC Osijek u razdoblju od početka listopada 2016. godine do kraja travnja 2021. godine. Podatci o 49 ispitanika su prikupljeni iz arhivske medicinske dokumentacije, a sadržavaju demografske podatke, podatke o komorbiditetima i ostalim lijekovima koje su pacijenti uzimali, podatke o alergijskoj reakciji, postojanje alergije na druge skupine lijekova i na druge alergene, metodu testiranja preosjetljivosti (kožni test, ekspozicija), ishod testiranja te preporuke koje su dane pacijentu.

**Rezultati:** Cefalosporinska preosjetljivost utvrđena je 8 % ispitanika, a fluorokinolonska 18 %; intradermalnim testovima i testovima ekspozicije. Intradermalni testovi su pouzdani u utvrđivanju preosjetljivosti. Veća incidencija preosjetljivosti uočena je kod žena, dobne skupine od 31 do 55 godina, te preosjetljivih na peniciline. Cefalosporini češće izazivaju reakcije tip I, a fluorokinoloni tip IV. Nije pronađena povezanost ishoda testiranja sa težinom primarne reakcije, angioedemom, vremenskim razmakom od reakcije, postojanjem preosjetljivosti na druge alergene i anamnestičkim podacima o preosjetljivosti na ispitivani antibiotik.

**Zaključak:** Intradermalni testovi su pouzdani u dijagnosticiranju preosjetljivosti, dok prick testovi nisu. 10 % ispitanika je utvrđena preosjetljivost, dok se ostalih 90 % omogućilo korištenje ispitivanih antibiotika u budućnosti.

**Ključne riječi:** cefalosporin; dnevna bolnica; fluorokinolon; klinička farmakologija; kožni test; preosjetljivost

## 8. SUMMARY

Reliability of skin tests with hypersensitivity to cephalosporins and fluoroquinolones

**Objectives:** The aim of the study was to determine the percentage of positive skin tests to cephalosporins and fluoroquinolones, and to determine the relationship between results with the severity of the previous reaction, time interval from reaction to testing, hypersensitivity to penicillins and other allergens, age and sex of patients and anamnestic data on hypersensitivity to these groups of antibiotics.

**Study design:** The study is a cross-sectional study with historical data.

**Subjects and methods:** Subjects of this study were all patients who underwent hypersensitivity testing to cephalosporin and fluoroquinolone antibiotics, by skin tests and exposure, in Clinical Pharmacology outpatient clinic at the Clinic for Internal Diseases as a part of Clinical Hospital Center in Osijek, in the period from the beginning of October 2016 to the end of April 2021. Data on 49 subjects was collected from archival medical records, and it contained demographic data, data on comorbidities and other drugs taken by patients, data on allergic reactions, the existence of allergies to other groups of drugs and other allergens, hypersensitivity testing method (skin test, exposure), test outcome, and recommendations given to the patient.

**Results:** Cephalosporin hypersensitivity was found in 8 % of patients, and fluoroquinolone hypersensitivity was found in 18 %, by intradermal and drug challenge. Intradermal tests are reliable in diagnosing hypersensitivity. A higher incidence of hypersensitivity was observed in women, patients aged 31 to 55 years, and allergic to penicillins. Cephalosporins more often cause type I reactions, and fluoroquinolones type IV. No correlation was found between the test outcome with the severity of the primary reaction, angioedema, the time interval from the reaction to testing, the existence of hypersensitivity to other allergens and anamnestic data on hypersensitivity.

**Conclusion:** Intradermal tests are reliable in diagnosing hypersensitivity, while prick tests are not. 10 % of the subjects were found to be hypersensitive, while the other 90 % were allowed to use the tested antibiotics in the future.

**Keywords:** cephalosporin; clinical pharmacology; fluoroquinolone; hypersensitivity; outpatient clinic; skin test

**9. LITERATURA**

1. Katzung BG, Vanderah TW. Basic & Clinical Pharmacology. 15th Edition. USA: McGraw Hill; 2021.
2. Caruso C, Valluzzi RL, Colantuono S, Gaeta F, Romano A.  $\beta$ -Lactam Allergy and Cross-Reactivity: A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic. *Journal of Asthma and Allergy*. 2021;14:31 – 46.
3. Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and  $\beta$ -Lactam Cross-Reactivity. *Pharmacy (Basel)*. 2019; 7(3):103.
4. McGee EU, Samuel E, Boronea B, Dillard N, Milby MN, Lewis SJ. Quinolone Allergy. *Pharmacy (Basel)*. 2019 Jul 19;7(3):97.
5. Doña I, Moreno E, Pérez-Sánchez N, Andreu I, Hernández Fernandez de Rojas D, Torres MJ. Update on Quinolone Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Aug;17(8):56.
6. Yuson CL, Katelaris CH, Smith WB. 'Cephalosporin allergy' label is misleading. *Aust Prescr*. 2018 Apr;41(2):37-41.
7. Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML, i sur. The 3 Cs of Antibiotic Allergy- Classification, Cross-Reactivity, and Collaboration. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Nov-Dec 2017;5(6):1532 - 1542.
8. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 May;71(5):684 - 700.
9. Khan DA, Banerji A, Bernstein JA, Bilgicer B, Blumenthal K, Castells M, i sur. Cephalosporin Allergy: Current Understanding and Future Challenges. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019; 7(7), 2105 – 2114.
10. Kim MH, Lee JM. Diagnosis and Management of Immediate Hypersensitivity Reactions to Cephalosporins. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(6):485 - 495.
11. Yuson C, Kumar K, Le A, Ahmadie A, Banovic T, Hedde R i sur. Immediate cephalosporin allergy. *Internal Medicine Journal* 49. 2019; 985 – 993.
12. Nolte H, Kowal K, Lawrence D. Overview of skin testing for allergic disease. 2011.  
Dostupno na adresi: <http://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?2/4/2113>  
Datum pristupa: 20. 08. 2021.



13. Pichler WJ. An approach to the patient with drug allergy. 2018. Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/an-approach-to-the-patient-with-drug-allergy> Datum pristupa: 20. 8. 2021.
14. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171(3-4):166 - 179.
15. Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, Cardinale F, Crisafulli G, Liotti L, i sur. Mechanisms of hypersensitivity reactions induced by drugs. *Acta Biomed.* 2019 Jan 28;90(3-S):44 - 51.
16. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 5 izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
17. Macy E, Contreras R. Adverse reactions associated with oral and parenteral use of cephalosporins: A retrospective population-based analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015.
18. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, Goss F, Topaz M, Slight SP, Bates DW. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy.* 2016.
19. Wall GC, Taylor MJ, Smith HL. Prevalence and characteristics of hospital inpatients with reported fluoroquinolone allergy. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40(4):890 - 894.
20. Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. Gender-medicine aspects in allergology. *Allergy.* 2008 May;63(5):610 - 5.
21. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med.* 2009 Aug;122(8):778.e1 - 7.
22. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Zaffiro A, Caruso C, i sur. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2015; 136(3), 685 – 691.
23. Moreno E, Macías E, Dávila I, Laffond E, Ruiz A, Lorente F. Hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Expert Opin Drug Saf.* 2008; 7(3):295 - 304
24. Venturini Díaz M, Lobera Labairu T, Del Pozo Gil MD, Blasco Sarramián A, González Mahave I. In Vivo Diagnostic Tests in Adverse Reactions to Quinolones. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007; Vol. 17(6): 393 - 8.

25. Touati N, Cardoso B, Delpuech M, Bazire R, El Kara N, Ouali D, i sur. Cephalosporin Hypersensitivity: Descriptive Analysis, Cross-Reactivity, and Risk Factors. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021; Volume 9, Issue 5, 1994 - 2000.
26. Doña I, Pérez-Sánchez N, Salas M, Barrionuevo E, Ruiz-San Francisco A, Hernández Fernández de Rojas D, Martí-Garrido J, Andreu-Ros I, López-Salgueiro R, Moreno E, Torres MJ. Clinical Characterization and Diagnostic Approaches for Patients Reporting Hypersensitivity Reactions to Quinolones. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Sep;8(8):2707 - 2714.e2.
27. Madaan A, Li JT. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004 Aug;24(3):463 - 76, vi - vii.
28. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):804 - 9
29. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montañez MI, Fernandez T, Blanca M. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):404 - 10.
30. Salas M, Barrionuevo E, Fernandez T.D. et al. Hypersensitivity Reactions to Fluoroquinolones. *Curr Treat Options Allergy* 3, 129 – 146. 2016.
31. Demir S, Gelincik A, Akdeniz N, Aktas-Cetin E, Olgac M, Unal D, Ertek B, Coskun R, Colakoğlu B, Deniz G, Buyukozturk S. Usefulness of In Vivo and In Vitro Diagnostic Tests in the Diagnosis of Hypersensitivity Reactions to Quinolones and in the Evaluation of Cross-Reactivity: A Comprehensive Study Including the Latest Quinolone Gemifloxacin. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Jul;9(4):347 - 359.

**10. ŽIVOTOPIS**

|                        |   |
|------------------------|---|
| Datum i mjesto rođenja | 7. svibnja 1995., Osijek  |
| Adresa                 | Stanka Vraza 10, Osijek   |
| Telefon                | 099 307 7127  |
| Obrazovanje            | 2002. – 2010. Osnovna škola Ivana Filipovića                            |
|                        | 2010. – 2014. Medicinska škola Osijek,<br>smjer farmaceutska tehničarka |
|                        | 2015. – 2021. Medicinski fakultet Osijek                                |