

## Prepoznavanje in zdravljenje bolnikov s sumom na preobčutljivost za penicilinske antibiotike

Identification and treatment of patients with suspected penicillin allergy

Mateja Grošelj,<sup>1,2</sup> Aleš Mrhar,<sup>2</sup> Mihaela Zidarn,<sup>3</sup> Mitja Košnik<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Krka d.d. Novo mesto, Dunajska 65, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

### Korespondenca/

### Correspondence:

prof. dr. Mitja Košnik, dr. med.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik  
mitja.kosnik@klinika-golnik.si

### Ključne besede:

preobčutljivost, penicilin, testiranje, farmacevtska intervencija

### Key words:

hypersensitivity, penicillin, testing, pharmacist intervention

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2013; 82: 80–5

Prispelo: 16. maj 2012, Sprejeto: 19. nov. 2012

### Izvleček

**Izhodišče:** Penicilinski antibiotiki so zdravila, ki jih najpogosteje osumimo kot vzrok za preobčutljivostne reakcije. Dejansko preobčutljivost za penicilinske antibiotike v klinični praksi redko dokažemo. Zaradi poročil o preobčutljivosti v anamnezi mnogim bolnikom ne predpišemo penicilinskih antibiotikov, ampak širokospektralne nepenicilinske antibiotike. Neupravičeno predpisovanje slednjih lahko povzroči razvoj in širjenje bakterijskih sevov z večkratno odpornostjo na zdravila. Z raziskavo smo preverili, kako potekata prepoznavanje in obravnava bolnikov, pri katerih sumimo na preobčutljivost za penicilinske antibiotike.

**Metode:** V prvem delu raziskave smo v 21 lekarnah izvedli anketo, s katero so farmacevti med odraslimi, ki so prišli v lekarno z receptom za nepenicilinski antibiotik preverili, ali je razlog predpisa nepenicilinskega antibiotika sum na preobčutljivost za penicilinski antibiotik in ali so sum preverili s testiranjem. V drugem delu smo med bolniki, pri katerih so s testiranjem ovrgli sum preobčutljivosti za penicilin, preverili vzorec predpisovanja antibiotikov.

**Rezultati:** 355/435 (81,6 %) odraslih, ki so prišli v lekarno z receptom za antibiotik, so bili bolniki – neposredni uporabniki antibiotika. Od 124 bolnikov s predpisanim nepenicilinskim antibiotikom je 26 bolnikov (21 %) navedlo, da so preobčutljivi za penicilin, kar pa je bilo dokazano s testiranjem le pri 7 (26,9 %). Med 272 bolniki s sumom na preobčutljivost za penicilin so dia-

gnozo potrdili le pri 22 (8,1 %). 61,4 % bolnikov, pri katerih je bilo testiranje negativno, je v zadnjem letu vsaj enkrat prejelo antibiotik – penicilin le v 43,9 % primerov.

**Zaključek:** Z raziskavo smo potrdili, da bolniki pogosto poročajo o preobčutljivosti za penicilinske antibiotike, redko pa je pri njih preobčutljivost dokazana s testiranjem. Pri bolnikih, ki so jim preobčutljivost ovrgli s testiranjem, so zdravniki penicilin predpisovali še vedno redkeje kot druge antibiotike. Ugotovili smo tudi, da večina odraslih, ki pridejo v lekarno s predpisanim antibiotikom, tega tudi neposredno uporablja. To ponuja možnost za razvoj in implementacijo programa farmacevtske skrbi tudi na področju zdravljenja z antibiotiki.

### Abstract

**Background:** Penicillin antibiotics are the most common medicines that are suspected to cause allergy. True penicillin allergy is rarely diagnosed in clinical practice. Many patients with a personal history of penicillin allergy are unnecessarily denied the benefits of penicillin and are given broader-spectrum antibiotics. Such unnecessary prescription of extended-spectrum antibiotics could contribute to the development and spread of multiple drug-resistant bacteria. The aim of our study was to check the identification and treatment of patients with a reported history of penicillin allergy.

**Methods:** In the first part of the study, 21 pharmacies were included. Pharmacists asked adults

who came to the pharmacy with a prescription for a non-penicillin antibiotic whether they are penicillin allergic and whether the allergy was confirmed with tests. In the second part of the study the antibiotic prescription pattern was surveyed in patients with ruled-out penicillin allergy.

**Results:** 355/435 (81.6 %) subjects, who came with the prescriptions for non-penicillin antibiotic, were patients – direct users of the prescribed antibiotic. Out of 124 patients with non-penicillin prescriptions, 26 (21 %) claimed penicillin hypersensitivity, however, only in 7 (26.9 %) it had been confirmed by allergy tests. Out of 272 patients with presumed penicillin hypersensitivity, diagnosis was confirmed in only 22 (8 %). 61.4 %

patients with ruled-out penicillin allergy got a prescription for antibiotic in the previous year. However, in only 43.9 % of cases these were penicillin antibiotics.

**Conclusion:** We confirmed that many patients report penicillin allergy, however, the allergy is rarely confirmed by tests. Also, after tests that rule out penicillin allergy have been performed, penicillin antibiotics are still prescribed in lesser percent than other antibiotics. We found out that the vast majority of adults who come in the pharmacy with an antibiotic prescription are direct consumers of the prescribed antibiotic. Therefore, there is an opportunity to develop and implement a program of pharmaceutical care also for antibiotic treatment.

## Uvod

V Sloveniji vsaj 80 % antibiotikov predpišemo ambulantno. Tri četrtine predpisanih antibiotikov so betalaktamski, od teh največ penicilini.<sup>1</sup> Vsako leto zdravniki predpišejo v povprečju več kot polovici prebivalcev Slovenije en recept za antibiotik. Pogosteje antibiotike predpisujemo otrokom, saj skoraj vsak otrok v Sloveniji povprečno prejme en recept na leto.

Penicilinski antibiotiki so najpogostejša zdravila, ki jih osumimo kot vzrok preobčutljivostnih odzivov na zdravila. Po podatkih literature eden od 10 bolnikov poroča o t. i. »alergiji na penicilin«.

Takojšnje preobčutljivostne reakcije, ki nastanejo prej kot 1 uro po zaužitju antibiotika, so ponavadi posredovane s protitelesi IgE.<sup>2</sup> Najpogosteje se kažejo kot urtikarija, le v 5 % v obliki anafilaktičnega odziva. Pogostejše so pozne reakcije v obliki makulopapuloznega srbečega izpuščaja, ki so posledica celično posredovane preobčutljivosti. Pri bolnikih s poznimi preobčutljivostnimi reakcijami ob nadaljnjem prejemanju antibiotika anafilaksije ne pričakujemo. Do 10 % bolnikov s protitelesi IgE proti penicilinu se odziva tudi na cefalosporine.<sup>3</sup>

Zaradi anamneze o preobčutljivosti za penicilin mnogim bolnikom predpišemo drugačen antibiotik, kljub temu da so penicilinski antibiotiki zdravila izbire za zdravljenje mnogih bakterijskih okužb.<sup>4,5,6</sup>

Z raziskavo smo želeli preveriti prepoznavanje in zdravljenje bolnikov z anamnezo preobčutljivosti za penicilinske antibiotike. Posebej smo želeli oceniti, ali lahko ukrepanje lekarniškega farmacevta vpliva na boljše prepoznavanje bolnikov, pri katerih sumimo, da so preobčutljivi za penicilinski antibiotik.

Naša izhodiščna vprašanja v raziskavi so bila:

- koliko odraslih, ki pridejo v lekarno s predpisanim antibiotikom, je neposrednih uporabnikov predpisanega zdravila;
- kako pogosto je predpis nepenicilinskega antibiotika posledica suma o preobčutljivosti za penicilinski antibiotik;
- kako pogosto sum o preobčutljivosti za penicilinski antibiotik dokažemo s testiranjem;
- ali lahko ukrepanje lekarniškega farmacevta vpliva na prepoznavanje bolnikov, pri katerih sumimo na preobčutljivost za penicilinske antibiotike;
- katere antibiotike bolniki prejemajo potem, ko s testiranjem ovržemo preobčutljivost za penicilinske antibiotike.

## Material in metode

### Farmakoepidemiološka raziskava v lekarnah glede pogostosti anamneze preobčutljivost za penicilinski antibiotik

Izbrali smo 21 lekarn z Gorenjske, iz osrednje Slovenije, Zasavja in z dela Dolenjske. Lekarnam smo razdelili 500 anketnih lističev, farmacevti pa so po informiranem pristanku izvedli anketo pri zaporednih osebah, starejših od 18 let, ki so prišle v lekarno z receptom za antibiotik. Najprej je farmacevt preveril, ali je antibiotik predpisan osebi, ki je prišla po zdravlilo. Če je bila oseba neposredni uporabnik antibiotika, je farmacevt zabeležil, ali je predpisani antibiotik iz skupine penicilinov ali iz drugih skupin. Ob receptu za nepenicilinski antibiotik je farmacevt uporabnika vprašal, ali je morda preobčutljiv za penicilinski antibiotik. Ob pritrdilnem odgovoru je farmacevt poizvedoval tudi, ali so preobčutljivost dokazali s testiranjem. Farmacevt je uporabnika vedno vprašal, kdaj je nazadnje jemal antibiotik.

### Retrospektivna raziskava pri bolnikih z dokazano dobrim prenašanjem penicilinskih antibiotikov

Na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik smo pregledali bazo podatkov z rezultati testiranj o preobčutljivosti za antibiotike za obdobje 2007–2008. Iz baze smo med testiranimi osebami izbrali

osebe z negativnim rezultatom testiranja o preobčutljivosti za penicilinske antibiotike ter z njimi in v sodelovanju s specialisti družinske medicine izvedli poštno anketo. Zanimalo nas je, ali so po testiranju še kdaj prejeli antibiotik in kateri antibiotik jim je bil predpisan.

### Statistična analiza podatkov in postavitve hipotez

Za statistično analizo podatkov smo uporabili programski paket SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, verzija 13). Pridobljene podatke in hipoteze smo analizirali oz. preverili z opisno (deskriptivno) analizo. Za ugotavljanje statistično pomembnih razlik med različnimi spremenljivkami smo pri 5-odstotnem tveganju uporabili dvostranski ter enostranski neparametrični binomski test.

## Rezultati

### Farmakoepidemiološka raziskava v lekarnah glede pogostosti anamneze preobčutljivost za penicilinske antibiotike

V raziskavi je sodelovalo 21 lekarn (84 %) od 25, ki so vrnile 441 (88,2 %) izpolnjenih anket. V končno analizo smo vključili 435 anket; 6 anket smo izločili, ker niso bile pravilno izpolnjene.

**Tabela 1:** Čas od zadnjega prejemanja antibiotika.

Kdaj je bolnik nazadnje jemal antibiotik	število bolnikov	odstotek (%)
pred 1 mesecem	54	15,3
pred 2–3 meseci	33	9,3
pred 6 meseci	28	7,9
pred 1 letom	37	10,5
pred več kot 1 letom	202	57,1
Skupaj odgovori	354	100,0
ni podatka	81	
<b>Skupaj</b>	<b>435</b>	

55,2 % izpolnjenih anket so posredovale mestne lekarne, ostale pa lekarne zunaj mesta. 355 od 435 (81,6 %) odraslih, ki so prišli v lekarno z receptom za antibiotik, so bili bolniki – neposredni uporabniki antibiotika. Pri 231/355 (65,1 %) primerov je bil bolniku, ki je bil neposredni uporabnik antibiotika, predpisan penicilinski antibiotik. Od 124 bolnikov, ki so imeli predpisan nepenicilinski antibiotik, je 26 bolnikov (21 %) navedlo, so preobčutljivi za penicilin. Vendar je le 7/26 (26,9 %) bolnikov povedalo, da so jim alergijo dokazali s testiranjem. To pomeni, da so farmacevti med 124 bolniki, ki so jim predpisali nepenicilinski antibiotik, prepoznali 19 (15,3 %) bolnikov z nepreverjeno anamnezo preobčutljivosti za penicilinski antibiotik. Med vsemi bolniki, ki so prišli v lekarno z receptom za antibiotik, je 11,3 % menilo, da so preobčutljivi za penicilin. Uspešnost prepoznavanja bolnikov, pri katerih sumimo na preobčutljivost za penicilin, je bila enaka v mestnih in zunajmestnih lekarnah ( $p > 0,05$ ).

354 bolnikov je odgovorilo na vprašanje, kdaj so nazadnje prejeli antibiotik. 202/354 (57,1 %) bolnikov je antibiotik jemalo manj kot enkrat letno. Vsaj dvakrat v zadnjem letu je antibiotik prejelo 115/354 (32,5 %) bolnikov (Tabela 1).

### Retrospektivna raziskava pri bolnikih, pri katerih so s testiranjem ugotovili dobro prenašanje penicilinskih antibiotikov

V informacijskem sistemu Klinike Golnik smo v letih 2007 in 2008 našli 329 bol-

nikov, ki so bili testirani na antibiotike; od teh je bilo 272 testiranih s penicilinom. Preobčutljivost za penicilin je bila dokazana pri 22 bolnikih (8,1 %) in preobčutljivost za nepenicilinski antibiotik pri 1 bolniku. Zaradi odsvetovanega prejemanja penicilina kljub negativnemu testu s penicilinom in zaradi napačnega vnosa v bazo podatkov smo izključili še 12 oziroma 6 bolnikov. Tako smo anketo po pošti poslali izbranim 232 bolnikom z negativnim rezultatom testiranja glede preobčutljivosti za penicilinske antibiotike. Na anketo je v celoti odgovorilo 118 bolnikov (51 %). 31 bolnikov ni vedelo, kateri antibiotik jim je zdravnik predpisal, zato smo po njihovi predhodni pisni privolitvi za sodelovanje in posredovanje teh podatkov zaprosili še njihove osebne zdravnike. Tako so nam njihovi osebni zdravniki posredovali podatke za 14 bolnikov. Končno skupno število bolnikov, ki smo jih vključili v statistično analizo retrospektivne raziskave, je bilo 132.

Glede na anamnestične podatke je 81/132 (61,4 %) bolnikov v zadnjem letu vsaj enkrat prejelo antibiotik, največkrat (v 51,6 % primerih) zaradi okužbe dihal. V 56,1 % primerov je bil bolnikom z negativnim rezultatom testiranja glede preobčutljivosti za penicilinske antibiotike predpisan nepenicilinski antibiotik (Tabela 2).

### Razpravljanje

Številni bolniki trdijo, da so preobčutljivi za penicilinske antibiotike. Bolnikom, ki po-

**Tabela 2:** Indikacije za predpis antibiotika bolnikom, pri katerih so z diagnostičnim postopkom ovrgli preobčutljivost na penicilin. Podatki izhajajo iz bolnikove anamneze.

Indikacija za antibiotik	Število odgovorov	Predpis penicilinskega antibiotika	Predpis nepenicilinskega antibiotika
okužba zgornjih dihal	55 (41,7 %)	29 (52,7 %)	26 (47,3 %)
okužba spodnjih dihal	13 (9,8 %)	4 (30,7 %)	9 (69,3 %)
okužba ušesa	8 (6,1 %)	5 (62,5 %)	3 (37,5 %)
okužba kože	15 (11,4 %)	6 (40,0 %)	9 (60,0 %)
okužba sečil	25 (18,9 %)	4 (16,0 %)	21 (84,0 %)
drugo	16 (12,1 %)	10 (62,5 %)	6 (37,5 %)
Skupaj	132 (100 %)	58 (43,9 %)	74 (56,1 %)

ročajo o preobčutljivosti za penicilin v preteklosti, zdravniki največkrat ne predpišejo penicilinskih antibiotikov, ampak namesto njih širokospektralne antibiotike: makrolide ali respiratorne kinolone, občasno tudi cefalosporine. Nepravilno predpisovanje širokospektralnih antibiotikov lahko povzroči razvoj odpornosti proti antibiotikom.<sup>7</sup> Farmakoeekonomska raziskava, ki so jo izvedli v splošni bolnišnici, je pokazala, da so povprečni stroški za antibiotično zdravljenje bolnikov, preobčutljivih za penicilin, za kar 63 % večji kot pri bolnikih, ki niso preobčutljivi za penicilin.<sup>8</sup> Zato je ključnega pomena, da ustrezno prepoznamo bolnike, ki imajo v anamnezi podatek o morebitni preobčutljivosti za penicilinski antibiotik, in izpeljemo diagnostični postopek, s katerim preobčutljivost potrdimo ali ovržemo.

V našem algoritmu iskanja bolnikov, pri katerih bi bila smiselna napotitev na diagnostične preiskave za opredelitev preobčutljivosti, smo se osredotočili na bolnike, ki so prišli v lekarno s predpisanim receptom za nepenicilinski antibiotik. Seveda nepenicilinske antibiotike praviloma predpisujemo zaradi njihovih indikacij pri okužbah, ki jih povzročajo proti penicilinskim antibiotikom odporni mikroorganizmi, vendar pa makrolidne antibiotike, respiratorne kinolone in včasih cefalosporine predpišemo tudi bolnikom, ki so preobčutljivi za peniciline oziroma pri katerih sumimo na preobčutljivost.

Dejanska preobčutljivost za penicilinske antibiotike je v klinični praksi redko dokazana. Po podatkih literature sum alergije po diagnostični obravnavi ovržemo pri več kot 80 % bolnikov, ki sami poročajo o preobčutljivosti za penicilin v preteklosti.<sup>9</sup> Tudi naši podatki kažejo, da je preobčutljivih le 8,1 % bolnikov, pri katerih sumimo, da ne prenašajo penicilina. Tako lahko zmanjšamo nepotrebno predpisovanje širokospektralnih nepenicilinskih antibiotikov.

Pred kratkim objavljena klinična raziskava je pokazala, da s sodelovanjem med farmacevti in alergologi lahko optimiziramo predpisovanje antibiotikov pri bolnikih s preobčutljivostjo za penicilin v anamnezi.<sup>7</sup> V prospektivni opazovalni klinični raziskavi so bolniki z anamnezo preobčutljivosti

za penicilin od bolnišničnega farmacevta izvedeli, da se lahko glede alergije posvetujejo z bolnišničnim alergologom in opravijo tudi testiranje. Od bolnikov, pregledanih pri alergologu, je 94 % imelo negativen kožni test s penicilinom. V nadaljnjem sledenju se je izkazalo, da je 66 % bolnikov, ki jih je pregledal alergolog, prejelo v nadaljevanju betalaktamski antibiotik, medtem ko je bilo takšnih bolnikov v nepregledani skupini samo 26 %.

Želeli smo preveriti tudi, kako zdravniki zaupajo rezultatom testiranja glede alergije za antibiotike. Na osnovi anketnih podatkov, ki so jih posredovali bolniki, smo ugotovili, da so bolniki z negativnim rezultatom na testiranju glede preobčutljivosti za penicilinski antibiotik v nadaljevanju še vedno v večjem deležu prejeli druge nepenicilinske antibiotike. Podrobnejša primerjava vrste predpisanega antibiotika glede na indikacijo v skupini bolnikov, ki jim preobčutljivosti za penicilinski antibiotik niso dokazali s testiranjem, je pokazala, da so jim nepenicilinske antibiotike predpisali pogosteje kot penicilinske antibiotike tudi pri okužbah spodnjih dihal, pri okužbah zgornjih dihal pa so jim nekoliko pogosteje predpisali penicilinske antibiotike. Ker večino bakterijskih okužb dihal povzročijo za peniciline občutljive bakterije, bi pri teh indikacijah pričakovali precej večji obseg predpisovanja penicilinskih antibiotikov.<sup>10</sup>

Naša raziskava ima nekaj omejitev, zato rezultatov ne moremo posplošiti na celotno slovensko populacijo. V raziskavo v lekarnah smo zajeli le izbrane lekarne iz omejenega geografskega področja. Vzorec populacije bolnikov, ki smo jih zajeli v raziskavo, tako ni nujno reprezentativen za celotno Slovenijo.

Bolnike z negativnim rezultatom testiranja glede preobčutljivosti za penicilinski antibiotik smo vprašali, kateri antibiotik so prejeli nazadnje po izvedenem testiranju. Razmerje med predpisanimi penicilinskimi ali drugimi antibiotiki smo tako vrednotili na osnovi antibiotika, predpisanega nazadnje, in ne na osnovi morebitnega večkratnega predpisa antibiotikov skozi daljše obdobje. Poleg tega smo za vrsto antibiotika in za indikacijo, za katero je bil antibiotik

predpisan, imeli le podatek iz bolnikove anamneze, ne pa podatka iz registra izdanih receptov ali podatka iz bolnikove zdravstvene dokumentacije. Prav tako nismo imeli podatkov o morebitnih rezultatih antibiograma, na osnovi katerega je zdravnik predpisal antibiotik.

Diagnostični postopek, ki pri bolnikih s sumom na preobčutljivost za penicilinske antibiotike ta sum potrdi ali ovrže, je potrebno opraviti v času, ko bolnik nima okužbe, torej takrat, ko antibiotika ne potrebuje. Ker je diagnostični postopek precej zapleten, osebni zdravniki takšne bolnike napotijo k alergologu.<sup>11-14</sup> Rezultati naše raziskave so pokazali, da farmacevt v lekarni na primarni ravni lahko pripomore k boljšemu prepoznavanju bolnikov, ki poročajo o preobčutljivosti za penicilinske antibiotike. Odrasli bolniki, ki pridejo v lekarno z receptom za antibiotik, so v večini neposredni uporabniki predpisane antibiotika. To potrjuje, da imajo farmacevti v lekarni pred seboj pravo tarčno skupino za uvedbo farmacevtskega programa tudi za zdravljenje z antibiotiki. V naši raziskavi je farmacevtom v lekarni uspelo z odgovorom na dve anketni vprašanji med bolniki, neposrednimi uporabniki antibiotika, ki jim je bil predpisan ne-penicilinski antibiotik, prepoznati kar 21 % bolnikov, ki so poročali, da so alergični za penicilin, kar je dvakrat več, kot navajajo podatki literature.<sup>15</sup> Med njimi je večina takih, ki so jim zaradi morebitne preobčutljivosti v anamnezi predpisali drug antibiotik in ne zaradi dejansko dokazane preobčutljivosti za penicilinske antibiotike. Te bolnike bi farmacevt moral napotiti k izvedbi diagnostičnega postopka, s katerim bi potrdili oziroma ovrgli sum na preobčutljivost. To so v naši raziskavi tudi storili – predali so jim informativni listič o možnosti testiranja. Menimo pa, da bi moralo biti ukrepanje farmacevtov intenzivnejše, npr. informacijo o ugotovljenem in nepreverjenem sumu glede preobčutljivosti za penicilin bi morali posredovati tudi bolnikovemu osebnemu zdravniku. Ugotovili smo tudi, da bi zdravniki pri predpisovanju antibiotikov lahko bolj upoštevali rezultate diagnostičnih testov, s katerimi bi ovrgli sum glede preobčutljivosti za penicilinske antibiotike.

## Literatura

1. Pečar-Čad S, Hribovšek T. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2009. IVZ RS, Ljubljana, December 2010: 64–6. Dostopno na naslovu: [http://www.ivz.si/Mp.aspx/Ambulantno\\_predpisovanje\\_zdravil\\_v\\_Sloveniji\\_v\\_letu\\_2009.pdf?ni=0&pi=7&\\_7\\_FileName=2874.pdf&\\_7\\_MediaId=2874&\\_7\\_AutoResize=false&pl=0-7.3](http://www.ivz.si/Mp.aspx/Ambulantno_predpisovanje_zdravil_v_Sloveniji_v_letu_2009.pdf?ni=0&pi=7&_7_FileName=2874.pdf&_7_MediaId=2874&_7_AutoResize=false&pl=0-7.3).
2. Pichler WJ ed. Drug hypersensitivity. Basel: Karger; 2007.
3. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola, M, Pettinato R, Gueant JL. Cross-Reactivity and Tolerability of Cephalosporins in Patients with Immediate Hypersensitivity to Penicillins. *Ann Intern Med* 2004; 141: 16–22.
4. Schultz M. Penicillin allergy: What the pharmacist should know. *SA Pharmaceutical Journal* 2009: 28–30.
5. Frew AJ, Kay AB. Principles and Practice of Diagnosis and Treatment of Allergic Disease. Allergy and Allergic Diseases, 2nd Edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. p. 1321–34.
6. Caballero MR, Lane SJ, Lee TH. Anaphylaxis and Allergy to Food and Drugs, Allergy and Allergic Diseases, 2nd Edition. Oxford: Blackwell Publishing 2008. p. 1897–20.
7. Park MA, McClimon BJ, Ferguson B, et al. Collaboration between allergists and pharmacists increases  $\beta$ -lactam antibiotic prescriptions in patients with a history of penicillin allergy. *Int Arch Immunol* 2011; 154: 57–62.
8. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *ClinExp Allergy* 2003; 33: 501–6.
9. Park MA, Li JTC. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 405–10.
10. Beović B. Uporaba antibiotikov – priporočila I. Dostopno (10 2011) na: [http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/11/Predmeti/Klinicna\\_farmacija/Infekcije/Beovic\\_Uporaba\\_antibiotikov\\_1.pdf](http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/11/Predmeti/Klinicna_farmacija/Infekcije/Beovic_Uporaba_antibiotikov_1.pdf)
11. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J, Demoly P, Bousquet PJ, Merk HF, Sanz ML, Ott H, Atanasković-Marković M. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009;64:183–93..
12. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850–856.
13. Zidarn M, Silar M, Vegnuti M, Korosec P, Kosnik 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.
14. Bousquet PJ, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, Lefrant JY, Demolz P, Romano A. Provocation Tests in Diagnosing Drug Hypersensitivity. *Current Pharmaceutical Design*, 2008; 14: 2792–802.
15. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA et al. The Incidence of Antimicrobial Allergies in Hospitalized Patients. Implications Regarding Prescribing Patterns and Emerging Bacterial Resistance. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 2819–2822.