

# İlaç Alerjisine Tanısal Yaklaşım

## Diagnostic Evaluation of Drug Allergy

Mustafa ERKOÇOĞLU, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU, Can Naci KOCABAŞ

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği,  
Ankara, Türkiye



### ÖZET

İlaç alerjileri ani ortaya çıkan ve hayatı tehdit edebilen reaksiyonlar olup tüm istenmeyen ilaç reaksiyonlarının %10-15'ini oluşturmaktadır. Klinik pratikte, aileler çocuklarında ortaya çıkan çeşitli istenmeyen ilaç reaksiyonlarını ilaç alerjisi olarak bildirebilmektedir. Hekimler ise çoğu zaman tanısal testler yapmadan sadece klinik öyküye ve hasta ya da hasta yakınının beyanına dayalı olarak ilaç alerjisi tanısı koymaktadır. Dolayısıyla, sadece ilaç alerjisi şüphesi çoğu zaman gereksiz ilaç alerjisi tanısının konulmasına ve tedavide daha pahalı, daha az etkin, yan etkisi daha fazla ilaçların reçete edilmesine neden olmaktadır. İlaç alerjisi şüphesi olan hastalarda ilaç alerjisi tanısı konulabilmesi için öncelikle detaylı öykü alınmalıdır. Öykü ile ilaç alerjisi dışlanamayan hastalarda deri testleri ve in vitro testler ile tanı konulmaya çalışılmalıdır. Bu testlerin negatif olduğu veya yapılmasının mümkün olmadığı hastalarda kontrendikasyon yok ise tanı için altın standart olan ilaç provokasyon testi yapılmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** İstenmeyen ilaç reaksiyonları, İlaç alerjisi, Deri testleri, Provokasyon testi

### ABSTRACT

Drug allergies are serious acute and potentially life-threatening reactions that constitute 10-15% of all drug-related adverse reactions. In clinical practice, parents may wrongly report various adverse drug reactions their children experienced as a drug allergy. Physicians often make the diagnosis of a drug allergy based on patient or caregiver accounts rather than standard diagnostic tests. Thus, only a suspicion of a drug allergy is usually enough to make a diagnosis and to prescribe an alternative drug that is generally more expensive and less effective, with more potential side effects. A detailed clinical history of the reaction should be the first step in patients with a suspicion of drug allergy. If the drug allergy cannot be excluded with the clinical history, skin tests and further in vitro tests should be performed. In patients in whom these tests are not informative or not available, a drug allergy diagnosis should be made with a drug provocation test, the gold standard, unless there is a contraindication.

**Key Words:** Adverse drug reactions, Drug allergy, Skin test, Provocation test

### GİRİŞ

Sağlık hizmetlerinin yaygınlaşması ve tedaviye ulaşılabilirliğin artması ile birlikte ilaç alerjileri önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. İstenmeyen ilaç reaksiyonlarının sıklığı genel populasyonda yaklaşık %7 iken yatan hastalarda %10-20 arasında bildirilmektedir (1). İlaç alerjileri tüm istenmeyen ilaç reaksiyonlarının yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır. Hastalarda ilaç alerjisinin saptanması her zaman çok kolay olmamaktadır. Tanının konulabilmesi için öncelikle iyi bir öykü ve fizik muayene, bunu takiben öyküsü ilaç alerjisi ile uyumlu olan

ve kontrendikasyon bulunmayan hastalarda tanısal testlerin yapılması gerekmektedir (2). Ancak çoğu zaman, tanısal testler zorluğu ve zaman alıcı olması nedeniyle yapılmamaktadır. Hastaların tanıları sadece klinik öyküye ve hasta ya da hasta yakınının beyanına dayalı olarak konulmaktadır. Bu durum çoğu zaman gereksiz ilaç alerjisi tanısının konulmasına ve tedavide daha az etkin, yan etkisi daha fazla ve daha pahalı ilaçların kullanılmasına neden olmaktadır (3, 4). Oysaki istenmeyen ilaç reaksiyonlarının oldukça az bir kısmı gerçek ilaç alerjisidir.

Bu derlemede ilaç alerjisi tanı sürecinde yer alan öykü ve tanısal testlerin yeri ve uygulama prensipleri üzerinde durulmuştur.

**Tablo I:** İstenmeyen ilaç reaksiyonlarının sınıflaması.

İlaç Reaksiyonu	Örnek
<b>Tip A reaksiyon (normal dozda, toplumun büyük kısmında beklenen reaksiyonlar)</b>	
Aşırı doz	Karaciğer yetmezliği (asetaminofen)
Yan etkiler	Bulantı, baş ağrısı (metilksantinler)
İkincil veya indirekt etki	Antibiyotik sonrası GIS'ta bakteriyel floranın değişmesi
İlaç etkileşimleri	Eritromisin digoksinin kan düzeyini yükseltmesi
<b>Tip B reaksiyon (öngörülemez ve toplumun az bir kesiminde görülen reaksiyonlar)</b>	
İntolerans	Tek doz aspirin sonrası tinnitus
İdiosenkrazi (farmakogenetik)	G6PD eksikliğinde antioksidan ilaç sonrası anemi
İmmünolojik ilaç reaksiyonları	Beta laktam antibiyotiklere bağlı anafilaksi

**GIS:** gastrointestinal sistem; **G6PD:** Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği.

**Tablo II:** İlaç hipersensitivite reaksiyonlarının sınıflandırılması.

Erken Tip reaksiyonlar	Geç Tip reaksiyonlar
Anafilaksi	Makülopapüler döküntü
Bronkospazm	SJS
Konjonktivit	TEN
Rinit	AGEP
Ürtiker/anjiyoödem	Fiks ilaç erüpsiyonu
	Fotoalerjik reaksiyonlar
	Purpura/lökoklastik vaskülit

## İLAÇ ALERJİSİ TANISI

İstenmeyen ilaç reaksiyonu tarifleyen tüm hastalarda tanı sürecinde öncelikle detaylı öykü alınmalıdır. Öyküsü ilaç alerjisi ile uyumlu olan veya öykü ile ilaç alerjisi dışlanamayan hastalarda kontrendikasyon yok ise ortaya çıkan reaksiyon ve klinik bulgulara göre in vivo deri testleri, in vitro laboratuvar testleri ve provokasyon testleri uygulanmalıdır.

## ÖYKÜ ve KLİNİK BULGULAR

İstenmeyen ilaç reaksiyonlarını tip A "beklenen reaksiyonlar" ve tip B "beklenmeyen aşırı duyarlılık reaksiyonları" şeklinde iki gruba ayırmak mümkündür (Tablo I) (5, 6). Ayrıntılı ve iyi alınmış bir öykü ile ilaçlara bağlı gelişen yan etki, farmakolojik etkiler ve toksisiteyi tespit edilerek hastaların önemli bir bölümünde ilaç alerjisi tanısını ekarte etmek mümkün olacaktır (7, 8).

İlaç alerjisi düşünülen hastalarda öykü alınırken aşağıdaki hususlara dikkat edilmesi gerekmektedir.

- Sorumlu ilaç:** Reaksiyonun ortaya çıktığı dönemde kullanılan tüm ilaçlar (bitkisel ilaçlar dahil) sorgulanmalıdır.
- Son doz - reaksiyon arası süre:** İlaç reaksiyonları klinik bulguların son dozdan sonra ortaya çıkış zamanına göre

erken ve geç ilaç hipersensitivite reaksiyonları olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (9). Erken tip ilaç reaksiyonları ilaç alımını takiben ilk 1 saat içerisinde ortaya çıkar iken, 1 saatten sonra gelişen reaksiyonlar ise geç ilaç reaksiyonları olarak tanımlanmaktadır. Bu klinik sınıflama altta yatan immün mekanizmayı öngörmekte faydalı olmaktadır. IgE aracılı reaksiyonlar genelde ilk 1 saatte ortaya çıkarken, non-IgE aracılı reaksiyonlar daha geç ortaya çıkmaktadır. Erken ve geç tip ilaç reaksiyonlarına örnekler Tablo II'de verilmiştir.

- İlaç kullanım süresi:** İlaç alerjilerinin büyük çoğunluğu ilaç kullanımının ilk iki haftasında meydana gelir. Yıllardır kullanılan ilaçlara karşı alerji olma ihtimali daha düşüktür, ancak özellikle antikonvülanlar gibi bazı spesifik ilaçlarda doz artırım sırasında alerji gelişebilir.
- Ortaya çıkan klinik bulgu:** Gelişen klinik bulgular dikkatle sorgulanmalıdır. İlaç reaksiyonlarında en sık cilt tutulumu görülmektedir, ancak tüm hastalar eşlik eden diğer sistem bulguları açısından sorgulanmalıdır. Özellikle anafilaksi ve şiddetli cilt tutulumu ile seyreden Steven Johnson Sendromu (SJS), Toksik epidermal nekrolizis (TEN), eozinofil ve sistemik semptomların gözlemlendiği ilaç erüpsiyonu (DRESS) sendromu akılda bulundurulmalıdır.
- Eşlik eden diğer faktörler:** Tüm hastalarda ilaç reaksiyonu ile benzer klinik bulgulara neden olabilecek eşlik eden enfeksiyon, besin alerjisi ve astım gibi diğer durumların varlığı sorgulanmalıdır.
- Benzer reaksiyon öyküsü:** Daha önce aynı ilacı kullanıp kullanmadığı ve geçmişte benzer bir reaksiyonun olup olmadığı sorgulanmalıdır. Benzer ilaçla daha önce reaksiyon öyküsü ilaç alerjisi ihtimalini artırırken, reaksiyondan sonraki dönemde aynı ilacın reaksiyona neden olmaksızın tekrar kullanım öyküsü tanıyı ekarte ettirecektir.
- Reaksiyonun seyri:** Erken tip reaksiyonlarda klinik bulgular ilaç kesildikten sonraki ilk 24 saat içerisinde gerilerken, geç reaksiyonlarda bulgular günlerce bazen birkaç hafta devam edebilir.

**h. Ailede ilaç alerjisi öyküsü:** Ailede benzer ilaca alerjisi olan birey olup olmadığı sorgulanmalıdır. Örneğin abacavir alerjisinde belirgin HLA\*5701 ilişkili genetik yatkınlık bulunmaktadır.

## TANISAL TESTLER

Öyküsü ilaç alerjisi ile uyumlu olan veya ilaç alerjisi dışlanamayan hastalarda kontrendikasyon yoksa kesin tanı için tanisal testler yapılmalıdır.

### A) Deri Testleri

İlaç alerjisi tanısında kullanılan deri testi yöntemleri; deri prik testi (DPT), intradermal test (İDT) ve yama testidir (YT). Uygulanacak deri testleri ilaç hipersensitivite reaksiyonunun patofizyolojisine göre seçilir (10, 11). Erken tip reaksiyonlarda DPT ve İDT yapılması geç tip reaksiyonlarda İDT geç okunması ve YT yapılması önerilmektedir. Deri testlerinin ilaç reaksiyonundan en erken üç hafta sonra yapılmalıdır (12). Deri testi öncesi tüm hastalar ve/veya yasal velilerinden yazılı onam formu alınmalıdır.

Deri testlerinin; SLE, büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris ve interstisyel akciğer hastalığı gibi durumlarda tanisal değeri yoktur (12). Anafilaksi, SJS, TEN, DRESS sendromu ağır alerjik reaksiyon geçiren hastalarda deri testleri yapılırken risk-yarar hesabı iyi yapılmalıdır.

Hamilelere gelişebilecek anafilaksi durumunda müdahalenin zorluğu nedeniyle mümkünse test yapılmamalıdır.

### Deri Prik Testleri ve İntradermal Testler

Deri prik testleri erken reaksiyonlar için en güvenli ve en hızlı yöntemdir. Deri testi yapılmadan önce bazı ilaçların kesilmesi gereklidir (Tablo III) (13). Hastada test anında enfeksiyon, ateş, inflamatuvar reaksiyonlar olmamalıdır. DPT’de ilaç solusyonu ön kolun volar bölgesine prik iğnesiyle perkutan olarak ve eş zamanlı olarak negatif (%0.9 NaCl) ve pozitif kontrol (histamin 10 mg/ml) uygulanır. Test 20 dakika sonra değerlendirilir. Alerjene ait endürasyonun her iki çapı da ölçülerek ortalaması alınır ve negatif kontrole göre 3 mm veya daha büyük olması durumunda test pozitif kabul edilir.

İntradermal testler DPT negatifse yapılır. İntradermal test DPT’e göre daha sensitiftir ancak irritasyona bağlı yanlış pozitif reaksiyon oluşturma riski yüksektir. Test sırasında alerjik reaksiyonların gelişme riski daha fazladır. İntradermal test 0.02-0.05 ml alerjenin intradermal olarak uygulanması şeklinde yapılır. Benzer şekilde negatif kontrol ve pozitif kontroller kullanılır. Erken reaksiyonlarda test 20 dakika sonra değerlendirilir ve alerjene ait endürasyon çapı ortalamasının negatif kontrole göre 3 mm veya daha büyük olması pozitif kabul edilir. Geç reaksiyonlarda 24 ve 72. saatte eritem, papülyasyon, egzematöz lezyon ya da vezikül oluşumu açısından intradermal testin geç okunması şeklinde değerlendirme yapılır. Reaksiyon varlığında test pozitif kabul edilir.

Standardize edilmiş ticari deri testi materyalleri sadece penisilinler için bulunmaktadır. Major determinant (MDM, penicilloyl-polylysine), minör determinant (penicilloate) beta laktam alerjisi düşünülen hastalarda deri testinde kullanılan ticari preparatlarıdır. Hastaların yaklaşık %10-20’si sadece MDM ile deri testi testi pozitifdir bu nedenle deri testinde major determinant ve Penisilin G’nin yanı sıra MDM’nin de kullanılması gerekir. Ampisilin veya diğer sefalosporinlerin deri testinde kullanılabilir ticari formu olmamakla birlikte parenteral formları kullanılabilir. Beta laktam alerjilerinde major determinant, MDM ve Pen G ile yapılan deri testinin sensitivitesi % 70 civarındadır. Ancak spesifitesi oldukça iyi olup %97-99 arasında değişmektedir (14).

### Yama Testi

Yama testi ilaca bağlı geç deri reaksiyonlarında kullanılmaktadır. Özellikle makülopapüler döküntülerde sensitivitesi %54’e kadar çıkmaktadır (15). Yama testinde alerjen genellikle hastanın sırtında etkilenmemiş ve temizlenmemiş (öncesinde alkol ile silme işlemi yapılmaz) bölgeye uygulanır. Kullanılacak alerjen genellikle aktif ilaç konsantrasyonu %10 olacak şekilde petrolatum ile karıştırılarak hazırlanır. Alerjen hipotalerjenik taşıyıcıya konularak cilt ile teması sağlanır. En az iki okuma (48 ve 72. saatlerde) yapılmalıdır. Değerlendirme uluslararası standartlara göre yapılır (16).

Deri testlerinin sensitiviteyi iyi olmakla birlikte testlerin negatif olması ilaç alerjisi tanısını ekarte ettirmemektedir. Deri testleri negatif olan bu hastalarda kontrendikasyon yok ise tanıyı doğrulamak ya da dışlamak için provokasyon testleri yapılmalıdır.

**Tablo III:** Deri testi öncesi kesilmesi gereken ilaçlar.

İlaç	Erken reaksiyon	Geç reaksiyon	Test öncesi kesilmesi gereken süre
<b>H<sub>1</sub> antihistaminikler</b>	+	-	5 gün
<b>İmipramin</b>	+	-	5 gün
<b>Fenotiazinler</b>	+	-	5 gün
<b>Glukokortikoidler</b>			
Uzun süreli	±	+	3 hafta
Kısa süreli, yüksek doz	±	+	1 hafta
Kısa süreli, <50 mg prednizolon	±	-	3 gün
<b>Topikal kortikosteroidler</b>	±	+	> 2 hafta

## B) İn vitro Laboratuvar Testleri

İn vitro laboratuvar testleri in vivo testlere göre hastalar için daha güvenlidir ancak birçok in vitro test henüz standardize edilmemiştir ve halen araştırma amaçlı kullanılmaktadırlar. Kullanılan in vitro testler reaksiyon tipine göre göre değişir. Erken tip reaksiyonlarda spesifik IgE ölçümü ve bazofil aktivasyon testi kullanılır iken geç reaksiyonlarda lenfosit transformasyon testi kullanılmaktadır.

### Spesifik IgE ölçümü

Spesifik IgE ölçümü erken tip ilaç alerjilerinin tanısında en sık kullanılan in vitro yöntemdir. ImmunoCAP yöntemi ile spesifik IgE ölçümü (Phadia, Uppsala, İsveç) özellikle penisilin grubu beta laktam antibiyotik alerjisi tanısında yaygın olarak kullanılmakta olup spesifitesi %90 sensitivitesi ise %50'ye kadar ulaşabilmektedir (17). Deri testlerinde olduğu gibi spesifik IgE'nin negatif olması ilaç alerjisi tanısını ekarte ettirmemektedir. Erken tip beta laktam alerjisi tarifleyen ve deri testleri negatif olan hastaların bir kısmında serum spesifik IgE düzeyleri pozitif saptanmıştır (17). Dolayısıyla özellikle erken tip beta laktam alerjilerinde sensitiviteyi artırmak için deri testlerinin yanı sıra serum spesifik IgE ölçümlerinin yapılması önerilmektedir (18).

### Bazofil Aktivasyon Testi

Erken tip ilaç reaksiyonu sonrası ilaca karşı gelişen spesifik IgE'ler periferde mast hücre ve bazofiller üzerine yerleşirler. Bazofil aktivasyon testi (BAT) bazofillerin sorumlu ilaç ile inkübasyonu sonrası spesifik aktivasyon markırlarının akım sitometrik yöntem ile hücre yüzeyinde (CD63, CD203c) veya hücre içinde (P-p38MAPK) gösterilmesi yöntemine dayanır. BAT ile nöromusküler bloke edici ajanlarda %90'a varan sensitivite bildirilmiş iken beta laktam antibiyotiklerde bu oran %33-67 arasında değişmektedir (19). Pratikte BAT testi halen araştırma amaçlı kullanılmaktadır ve rutin klinik uygulamaya girebilmesi için ek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Lenfosit transformasyon testi

Lenfosit transformasyon testi (LTT) geç ilaç reaksiyonlarında ilaca karşı T hücre duyarlanması ve ağır IgE aracılı reaksiyonları göstermek için kullanılır. Hastanın periferik mononükleer hücreleri izole edilerek şüpheli ilaçla inkübe edildikten sonra ilaca özgü T hücre klonlarının gösterilmesi esasına dayanır (20). Bu test makülopapüler döküntü, püstüler egzantem, büllöz egzantem, DRESS sendromu ve ağır anafilaksi gibi IgE aracılı ilaç reaksiyonlarında kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda geç reaksiyonlarda LTT'nin sensitivitesinin %30-70 arasında değişmektedir (20-22). Steril hücre kültürleri gerektirmesi, işlemin uzun sürmesi ve pahalı bir test olması dezavantajlarıdır. Tecrübeli merkezlerde pozitif LTT sorumlu ilaç alerjisi tanısında yardımcıdır ancak negatif test sonucu ilaç alerjisini ekarte ettirmez.

## C) İlaç Provokasyon Testi

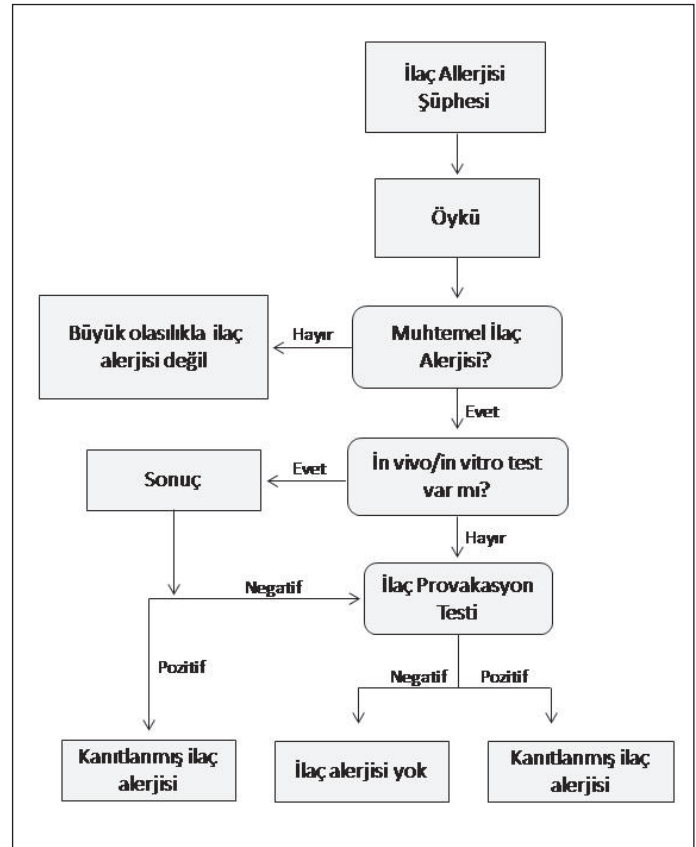
İlaç provokasyon testi (İPT) ilaç hipersensitivite reaksiyonu tanısı konulmasında altın standarttır. Bu testlerin ortaya çıkabilecek

reaksiyonların tedavi ve izleminin yapılabileceği ortamlarda alerji hekiminin kontrolünde yapılması gerekmektedir. İlaç provokasyon testi deri testi ve spesifik IgE gibi diğer yöntemlerin negatif olması durumunda tercih edilmelidir. Test yapma kararı verilirken mutlaka oluşabilecek riskler dikkate alınmalı ve tekrar kullanma ihtimali çok düşük olan ilaçlarla provokasyon testi yapılmamalıdır.

İlaç provokasyon testi endikasyonları genel olarak üç grupta toplanabilir:

- 1- Öyküsü ilaç alerjisi ile uyumlu olmayan hastada (ör:vazo vagal senkop) ilaç alerjisi tanısını ekarte etmek için,
- 2- Öyküsü ilaç alerjisi ile uyumlu olup diğer tanısal testleri negatif olan hastalarda tanıyı kesinleştirmek için,
- 3- Kullanılabilecek alternatif ilacı saptamak için (ör:beta laktam antibiyotik alerjisi olan hastalarda alternatif olan sefalosporine karar vermek için).

İlaç provokasyon testleri akut enfeksiyonu olan hastalarda, kontrolsüz astımda veya ciddi kardiyak, hepatik, renal ya da diğer hastalıkları olan bireylerde ve hamilelerde kontrendikedir. Ayrıca daha önce sitopeni, hepatit, nefrit, pnömoni, vaskülitik sendromlar, ekfoliyatif dermatit, yaygın büllöz fiks ilaç erüpsiyonu, SJS, TEN, AGEP, DRESS sendromu ve şiddetli anafilaksi gibi hayatı tehdit eden şiddetli reaksiyonlarda İPT yapılmamalıdır (23).



Şekil 1: İlaç alerjisi tanısında izlenecek algoritma.



Prensip olarak reaksiyonun meydana geldiği yol ile provokasyon yapmak gerekirse de; mümkünse oral yol tercih edilir (23). Testte ilaçların ticari formlar kullanılır. Kombine ilaçlarda her bir ilaç içeriğinin ayrı ayrı test edilmesi gerekir.

Genel kural olarak İPT reaksiyondan en erken 4 hafta sonra yapılmalıdır. Test günü hastanın sağlık durumunun iyi olması gerekir. Uygulamaya düşük dozlardan başlanarak eğer semptom gelişmezse maksimum tek doza ulaşıncaya kadar devam edilir. Erken reaksiyonlarda önceki reaksiyonun şiddetine göre terapötik dozun 1:10 ile 1:10.000 oranında bir doz ile başlanır. Doz aralarının en az 30 dakika olması gerekir. Geç reaksiyonlarda genellikle terapötik dozun 1:100'ü ile başlanır. İlaça bağlı olarak, provokasyon testi saatler bazen de günler içerisinde sonlanabilir. Test sırasında objektif bulgular ortaya çıkarsa test pozitif kabul edilir. Eğer sadece subjektif semptomlar gelişirse bu durumda çift kör plasebo kontrollü provokasyon testi yapılması gerekir. Reaksiyon geliştiğinde teste son verilmeli ve ortaya bulgulara göre gerekli tedavi yapılmalıdır. Reaksiyonun şiddetine göre izlem süresi değişir. Hafif reaksiyonlarda en az 2 saat izlem önerilirken şiddetli reaksiyonlarda bifazik reaksiyon ihtimali nedeniyle mutlaka hastaneye yatırılarak en az 24 saat izlem önerilir (23). Test sonucu pozitif saptanan hastaya kullanabileceği ve kullanmaması gereken ilaçların isimlerini içeren bir bilgi kartı düzenlenmelidir.

Sonuç olarak; ilaç alerjisi şüphesi olan hastalarda öncelikle ortaya çıkan reaksiyon ile ilgili detaylı öykü alınmalıdır. Öykü ile ilaç alerjisi dışlanamayan hastalarda ortaya çıkan reaksiyonun zamanına göre (erken/geç) deri testleri ve invitro testler ile tanı konulmaya çalışılmalıdır. Bu testlerin pozitif olması ve uyumlu öykü ile ilaç alerjisi tanısı konulurken, negatif olması tanıyı ekarte ettirmez. Bu nedenle testlerin negatif olduğu veya yapılmasının mümkün olmadığı hastalarda kontrendikasyon yok ise tanı için altın standart olan ilaç provokasyon testi yapılmalıdır. İlaç provokasyon testinin negatif olması tanıyı ekarte ettirirken, pozitif sonuç ile tanı kesinleştirilir (Şekil 1). Tanı konulduktan sonra hastaya kullanmaması gereken ve kullanabileceği ilaçları içeren ilaç kimlik kartı mutlaka düzenlenmelidir.

## KAYNAKLAR

- Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309-16.
- Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Med Clin North Am* 2010; 94:665-79.
- Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:357-62.
- 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. *Clin Exp Allergy* 2003;33:501-6.
- Thien FC. 3. Drug hypersensitivity. *Med J Aust* 2006;185:333-8.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.
- Rebello Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: From self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:191-8.
- Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A. Diagnosis of drug hypersensitivity in children and adolescents: Discrepancy between physician-based assessment and results of testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:405-10.
- Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:405-18.
- Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139: 49-58.
- Calkin JM, Maibach HI. Delayed hypersensitivity drug reactions diagnosed by patch testing. *Contact Dermatitis* 1993;29:223-33.
- Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
- Demoly P BJ. In vivo methods for study of allergy: Skin tests, techniques and interpretation. In, A.N. Middleton E, Yunginger JW (eds). *Allergy, Principles and Practice*. New York: Mosby Co, 1998: 430-9.
- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
- Barbaud A. Global management of cutaneous adverse drug reactions. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:391-401.
- Holzle E, Neumann N, Hausen B, Przybilla B, Schauder S, Honigsmann H, et al. Photopatch testing: The 5-year experience of the German, Austrian, and Swiss Photopatch Test Group. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:59-68.
- Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862-70.
- Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-93.
- Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, Mertens CH, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, et al. Flow-assisted allergy diagnosis: Current applications and future perspectives. *Allergy* 2006;61:1028-39.
- Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M, Yawalkar N, Zanni MP, Schnyder B, et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1398-408.
- Nyfelers B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: Sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:175-81.
- Barna BP, Gogate P, Deodhar SD, Moeder M. Lymphocyte transformation and radioallergosorbent tests in drug hypersensitivity. *Am J Clin Pathol* 1980;73:172-6.
- Aberer W, Kranke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:567-84.