



**PENICILLIN ALLERGY EVALUATION: EXPERIENCE  
FROM CLINIC OF ALLERGOLOGY AND  
IMMUNOLOGY, CLINICAL CENTER OF SERBIA**

**PROCENA PREOSETLJIVOSTI NA PENICILIN:  
ISKUSTVA KLINIKE ZA ALERGOLOGIJU I  
IMUNOLOGIJU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE**

Nataša Kusić<sup>1</sup>, Vesna Tomić-Spirić<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Klinički centar Srbije, Klinika za alergologiju i imunologiju, Beograd, Srbija

**Correspondence:** kusic.natasa@gmail.com

**Abstract**

**Introduction:** Beta( $\beta$ )-lactam antibiotics are one of the most prescribed medical drugs worldwide. The incidence of self-reported penicillin allergy ranges from 1 to 10 percent. Patients with registered allergy on  $\beta$ -lactam antibiotics are treated with drugs of second choice which are usually more toxic and more expensive.

**Aim:** The aim of this study was to exam the prevalence of penicillin allergy and correlation of clinical, laboratory and socio-demographic characteristic of patients with and without hypersensitivity to penicillin which were available in medical records.

**Material and methods:** This retrospective, descriptive study included consecutive patients, which were treated in Clinic of Allergology and Immunology, Clinical Center of Serbia (CCS), in the period between the years 2010-2015. Anamnestic data of patients with self-reported allergic reaction to penicillin and the rest of  $\beta$ -lactam antibiotics were used, as well as results of in vivo and in vitro tests.

**Results:** 81 patients were evaluated in the study, of which 59 (72.8%) were females. The average age of patients was  $41.7 \pm 16.47$  years. Adverse effects to penicillin were reported by 70/81 (86.4%) tested patients. In accordance with other studies, the most common initial symptoms were rash (exanthema) and angioedema. None of the 70 patients with self-reported allergic reaction to penicillin had positive in vitro tests. Total number of patients with positive in vivo tests is 2/81 (2.5%)

**Conclusion:** Despite a small percentage of positive penicillin hypersensitivity tests of patients with anamnestic data of self-reported allergic reaction, it is necessary to perform in vivo drug provocation test as a gold standard for confirmation of penicillin hypersensitivity in order to reduce the utilization of alternative antimicrobial drugs, the risk of microbial resistance and treatment costs.

**Keywords:**

$\beta$ -lactam antibiotics,  
penicillin,  
hypersensitivity,  
cross-reactivity



## Sažetak

**Uvod:** Beta ( $\beta$ )-laktamski antibiotici su među najčešće propisivanim lekovima širom sveta. Incidencija samostalno prijavljenih slučajeva alergije na penicilin se kreće od 1 do 10%. Pacijenti sa registrovanom alergijom na  $\beta$ -laktamske antibiotike tretiraju se lekovima drugog izbora, koji su uglavnom toksičniji i skuplji.

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja je da se odredi prevalencija alergije na penicilin, kao i povezanost kliničkih, laboratorijskih i iz korišćene medicinske dokumentacije dostupnih socio-demografskih karakteristika pacijenata sa i bez preosetljivosti na peniciline.

**Materijal i metode:** Retrospektivna deskriptivna studija je obuhvatila konsektivne pacijente koji su u periodu 2010-2015. godine lečeni na Klinici za alergologiju i imunologiju Kliničkog centra Srbije (KCS). Korišćeni su anamnestički podaci pacijenata o prijavljenoj alergijskoj reakciji na peniciline i ostale  $\beta$ -laktamske antibiotike, kao i rezultati in vivo i in vitro testiranja.

**Rezultati:** U ispitivanje je uključen 81 pacijent, 59 (72,8%) pacijenata ženskog pola. Prosečno životno doba testiranih pacijenata je bilo  $41,71 \pm 16,47$  godina. Neželjene reakcije na penicilinske preparate ukupno je prijavilo 70/81 (86,4%) testiranih pacijenata. Kao najčešći simptomi zabeleženi su ospa (raš, egzantem) i angioedem, što je u skladu sa podacima iz literature. Nijedan od 70 pacijenata sa pozitivnom anamnezom nije imao pozitivne rezultate in vitro testova. Ukupan broj pozitivnih pacijenata nakon in vivo testiranja na penicilin je 2/81 (2,5%).

### Gljučne reči:

Beta-laktamski antibiotici,  
penicilin,  
hipersenzitivnost,  
unakrsna reaktivnost.

**Zaključak:** I pored malog procenta pozitivnih rezultata in vivo testiranja preosetljivosti na penicilin kod pacijenata sa anamnestičkim podatkom o prethodno ispoljenoj alergijskoj reakciji, potrebno je sprovesti in vivo dozno-provokaciono testiranje, kao zlatni standard za potvrdu preosetljivosti na penicilin i na taj način smanjiti upotrebu alternativnih antimikrobnih lekova, rizik pojave mikrobne rezistencije i troškove lečenja.

## Uvod

Beta ( $\beta$ )-laktamski antibiotici su među najčešće propisivanim lekovima u opštoj praksi širom sveta. Penicilini pripadaju  $\beta$ -laktamskim antibioticima efikasnim u suzbijanju najčešćih bakterijskih infekcija, relativno su jeftini i zbog toga su u širokoj upotrebi (1). Pojavu i tok (vreme ispoljavanja) hipersenzitivnosti na penicilin kod pacijenata koji ga podnose je teško predvideti (2). Pacijenti sa registrovanom alergijom na  $\beta$ -laktamske antibiotike leče infekciju "alternativnim" lekovima, koji su uglavnom toksičniji i skuplji (3), što ukazuje na potrebu razmatranja mogućnosti ciljanog testiranja inkriminiranim (suspektim) lekom, ukoliko to dozvoljava procena odnosa rizik (šteta) / korist.

Tačna prevalencija alergije na penicilin u opštoj populaciji nije poznata. Incidencija samostalno prijavljenih slučajeva alergije na penicilin se kreće od 1 do 10% (4), sa prevalencijom anafilakse od 0.01 do 0.05% (5). Registrovanje i prijavljivanje alergijskih reakcija je često neprecizno, obzirom na činjenicu da mnogi pacijenti navode alergiju na neki antibiotik, dok zapravo imaju simptome vezane za prisustvo infekcije kao što su groznica ili dijareja.

Rane reakcije na  $\beta$ -laktamske antibiotike nastaju u okviru prvog sata od primene leka. Ove reakcije su najteže (anafilaktički šok, hipotenzija, edem larinksa, urtikarija, angioedem) i upravo su one odgovorne za fatalne ishode (6). Ubrzane reakcije nastaju od 1. do 72. sata posle davanja leka (1). Pozne reakcije na penicilin nastaju 72 sata od primene leka, a praćene su makulopapuloznom ospom.

Dijagnoza alergije na penicilin zasniva se na in vitro testovima na prisustvo specifičnih Imunoglobulin E antitela (IgE At) za major determinantu penicilina G, penicilina V, amoksicilina i ampicilina i in vivo (kožni i dozno - provokacioni testovi) testovima (7,8). Kožno testiranje na penicilin sa obe antigenske determinante major i minorne je pouzdaniji dijagnostički test za potvrdu IgE posredovane alergije na penicilin. Ukoliko izvođenje kožnih testova na penicilin nije dostupno ili je rezultat pozitivan, preporučuje se primena antibiotika koji ne pripadaju grupi  $\beta$ -laktamskih antibiotika. Pacijenti sa negativnim in vitro i kožnim testovima bivaju podvrgnuti dozno - provokacionim testovima.

Usled sličnosti u hemijskoj strukturi, preosetljivost na penicilinske preparate najčešće dovodi do unakrsne preosetljivosti na cefalosporine. Dugo godina je smatrano da unakrsna reaktivnost između penicilinskih derivata, cefalosporina i karbapenema iznosi oko 10% i da se javlja zbog zajedničkog izgleda  $\beta$ -laktamskog prstena. Noviji podaci pokazuju da je učestalost unakrsne reakcije na cefalosporine znatno manja (9), a da je ključna imunološka reakcija izazvana hipersenzitivnošću na bočne grupe prve generacije cefalosporina i penicilina, pre nego na  $\beta$ -laktamski prsten (10). To znači da postoji nizak rizik za razvoj alergijskih reakcija na cefalosporine kod pacijenata sa IgE-posredovanom hipersenzitivnošću na penicilin, obzirom da postoji značajna razlika u građi njihovih bočnih lanaca. Zbog ozbiljnosti potencijalnih neželjenih reakcija, kod pacijenata sa pozitivnom anamnezom preosetljivosti na peniciline, za koje se sumnja da su posredovane IgE At, kao i kod pacijenata kod kojih je kožnim testovima utvr-

đena preosetljivost na penicilin, primena cefalosporina se ne savetuje pre testiranja na cefalosporine (10). Dodatno, potrebno je uzeti u obzir podatak da kod pacijenata sa alergijom na penicilin postoji 3 puta veća šansa za razvoj neželjenih reakcija na bilo koji drugi lek, te je potrebno dodatno obratiti pažnju na ove pacijente pri davanju bilo koje terapije (11).

Cilj ovog istraživanja je prikazati iskustva centra koji se bavi ispitivanjem preosetljivosti na lekove analizom: (i) dostupnih socio-demografskih karakteristika pacijenata upućenih na testiranje; (ii) tipa i učestalosti anamnestički prijavljenih reakcija preosetljivosti na penicilin i/ili druge β-laktamske antibiotike; (iii) učestalosti i tipa ispoljene reakcije preosetljivosti tokom sprovedenog testiranja.

## Materijal i metode

Retrospektivna deskriptivna studija tipa „serije slučajeva“ je obuhvatila konsekvativne pacijente kojima je u periodu od 2010. do 2015. godine ispitivana preosetljivost na lekove u Dnevnoj bolnici Klinike za alergologiju i imunologiju KCS. Korišćeni su anamnestički podaci iz istorija bolesti o kliničkoj slici ispoljenih inicijalnih reakcija preosetljivosti na lekove, o postojanju preosetljivosti na peniciline, cefalosporine i druge grupe antibiotika, kao i rezultati in vitro testiranja prisustva alergije na peniciline. U zavisnosti od pouzdanosti anamnestičkih podataka, ozbiljnosti kliničkih manifestacija preosetljivosti dostupnih u medicinskoj dokumentaciji i in vitro testova (prisustva alergena specifičnih IgE At na antigenske determinante penicilina), pacijentima je u uslovima ispitivanja u Dnevnoj bolnici obavljeno in vivo testiranje (kožnim i/ili dozno-provokacionim testovima).

Kod svih pacijenata postojao je anamnestički podatak o reakcijama ranog tipa preosetljivosti. Na testiranje nisu upućivani pacijenti kod kojih su anamnestički podaci ukazivali na reakcije kasnog tipa preosetljivosti kao što su bulozni egzantem, DRESS, Stevens-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza, kao i pacijenti koji su imali inicijalno ispoljenu tešku kliničku sliku anafilaktičkog šoka. Ovim pacijentima je u najvećem broju slučajeva u daljem lečenju savetovana primena alternativnog leka (antibiotika drugih grupa koje ne ispoljavaju ukrštenu reaktivnost sa inkriminisanim lekom).

Za in vitro otkrivanje penicilin specifičnih IgE At (Penicilloyl G i V) korišćen je CAP sistem. Testiranje in vivo, kožni prick test (SPT) i intradermalni test (IDT), rađeno je sa major antigenom determinantom penicilina (PPL) (Institut za serume i vakcine “Torlak”). Testiranje mešavinom minornih determinanta penicilina (MDM) nije rađeno zbog nedostupnosti komercijalnog pripravka u našoj zemlji. Kožni test i parenteralni dozno - provokacioni test rastućim koncentracijama rastvora penicilina G (10 000U/ml) rađen je po standardnom protokolu. Hista-min i fiziološki rastvor su korišćeni kao pozitivna i negativna kontrola. Testiranje polusintetskim penicilinima (amoksicilinom) rađeno je peroralnim dozno provokacio-

nim testom (caps 250 mg). Antibiotici iz grupe cefalosporina i drugih grupa antibiotika su testirani peroralnim ili parenteralnim dozno - provokacionim testom. Odabir testiranih lekova je rađen prema anamnestičkim podacima o inicijalnoj alergijskoj reakciji i indikacijama za primenu antibiotika. Pacijenti su bili u obavezi da prekinu uzimanje antihistaminika, ukoliko su ih koristili, bar 3 dana pre testiranja kao i da potpišu saglasnost pristanka za sprovođenje in vivo testiranja. Pre potpisivanja saglasnosti, pacijentima je predočena mogućnost ispoljavanja anafilaktičkih reakcija i/ili anafilaktičkog šoka u toku izvođenja in vivo provokacionih testova. Testovi su izvođeni najmanje 4 do 6 nedelja nakon ispoljene inicijalne reakcije na suspekti lek.

Korišćene su metode deskriptivne statističke obrade (srednja vrednost i procenat) upotrebom programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), verzija 19.0.

## Rezultati

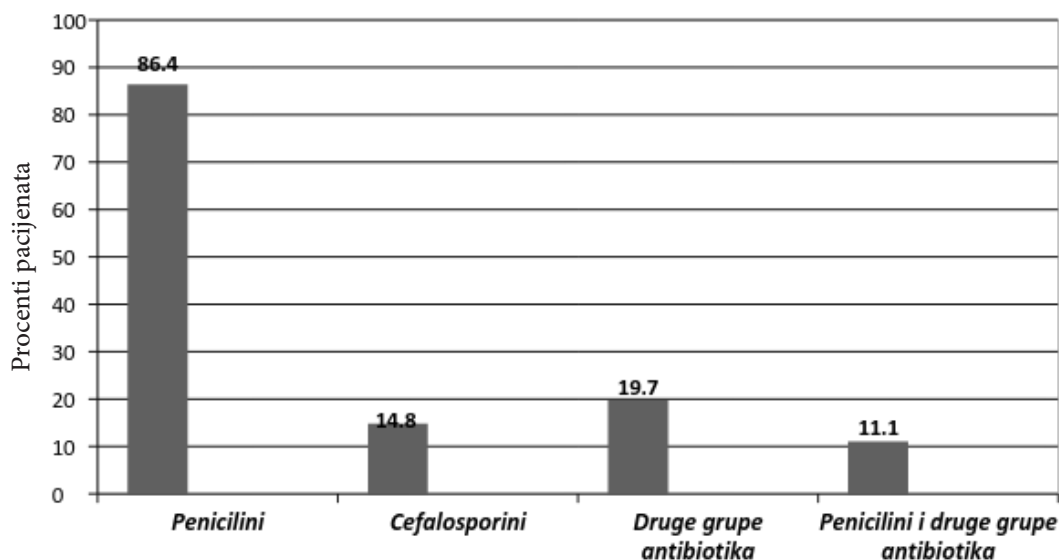
U studiju je uključen 81 pacijent, 59 (72,8%) pacijenata ženskog i 22 (27,2%) muškog pola. Kako bi se utvrdila moguća povezanost preosetljivosti na penicilin i životnog doba, svi pacijenti su u odnosu na godine grupisani u sledeće uzrasne grupe: (i) 16-20; (ii) 21-30; (iii) 31-40; (iv) 41-50; (v) 51-60; (vi) 61-70 i (viii) 71-80 (**Tabela 1**). Prosečno životno doba pacijenata je bilo  $41,71 \pm 16,47$  godina, a najveći broj pacijenata (28/81; 34,6%) je pripadao uzrasnoj grupi 31-40 godina. Prisustvo reakcije na penicilin je prijavilo 70/81 (86,4%) konsekvativnih pacijenata primljenih u Dnevnu bolnicu Klinike za alergologiju i imunologiju KCS, 12/81 (14,8%) je prijavilo prisustvo alergije na cefalosporine, 16/81 (19,7%) pacijenata prijavilo je alergiju na druge grupe antibiotika (ali je od strane alergologa indikovano testiranje na penicilin), 9/81 (11,1%) pacijenata prijavilo je reakciju na penicilin i druge antibiotike (**Grafikon 1**). 13/81 (16%) pacijena-

**Tabela 1.** Socio-demografske karakteristike pacijenata

Socio-demografski podaci		
Pol	Muški	22 (27.2)
	Ženski	59 (72.8)
Uzrasne grupe	16-20	3 (3.7)
	21-30	16 (19.8)
	31-40	28 (34.6)
	41-50	9 (11.1)
	51-60	13 (16.0)
	61-70	8 (9.9)
	71-80	4 (4.9)
Zanimanje	Zaposlen	50(61.72)
	Nezaposlen	31(38.27)

ta navelo je u anamnezi podatak o ispoljavanju reakcije preosetljivosti u detinjstvu, 12/81 (14,8%) pacijenata u adultnom periodu, a za 45/81 (55,5%) pacijenata nije bilo podataka o vremenu ispoljavanja inicijalne reakcije.

Simptomi i kliničke manifestacije koji su najčešće prijavljeni kao alergijska reakcija bili su: ospa (33/81; 40.7%), angioedem (24/81; 29.6%), anafilaksa (18/81 22.2%) i bronhospazam (13/81; 16.0%) (**Tabela 2**).



**Grafikon 1.** Lekovi koji su izazvali inicijalnu reakciju

**Tabela 2.** Klinička slika inicijalne reakcije

Simptomi	Broj (procent) pacijenata
Urtikarija	10 (12.3)
Ospa (raš, egzantem)	33 (40.7)
Pruritus	10 (12.3)
Angioedem	24 (29.6)
Crvenilo	7 (8.6)
Bronhospazam (gušenje, nedostatak vazduha)	13 (16.0)
Udružene anafilaktičke reakcije bez razvoja anafilaktičkog šoka	18 (22.2)
Neubedljive polimorfne tegobe	10 (12.4)

In vitro testiranje na antigenske determinante penicilina je bilo negativno kod svih pacijenata iz studijske grupe (81/81; 100%). Kožni testovi PPL-om su bili negativni kod svih pacijenata koji su podvrgnuti testiranju (62/62; 100%). Dozno – provokacioni testovi su pokazali pozitivnu reakciju na polusintetske peniciline u dva slučaja (2/70 tj. 2,85% pacijenata testiranih na polusintetske peniciline, odnosno 2,5% ukupnog broja testiranih pacijenata) (**Tabela 4**).

Navedeni pacijenti su ispoljili reakcije ranog tipa tokom izvođenja peroralnog dozno-provokacionog testa. Pacijenti sa reakcijom na amoksicilin, potvrđenom dozno-provokacionim testom, su prethodno prijavili alergiju na penicilin i subjektivne tegobe u vidu ospe (pacijent 1) i disajnih i gastrointestinalnih tegoba u vidu “grčevitih bolova u trbuhu” (pacijent 2). Pacijent 1 je tokom dozno – provokacionog testa amoksicilinom ispoljio rani tip reakcije preosetljivosti, u vidu ospe (urtikarije), dok je pacijent 2 imao reakciju, ispoljenu u vidu pruritusa i ospe po koži (raš) uz GIT tegobe i angioedem.

**Tabela 3.** In vivo testiranje studijske grupe (n=81)

In vivo testiranje (kožni / dozno – provokacioni testovi)		
Testirani lek	Broj testiranih pacijenata	Broj pozitivnih pacijenata
Polusintetski penicilini (amoksicilin/ampicilin)	70 (86.4)	2 (2.5)
Penicilin G	68 (84.0)	/
PPL	62 (76.5)	/
Cefalosporini	8 (9.9)	/
Drugi antibiotici	12 (14.8)	/



## Diskusija

Naša studija obuhvatila je 81 pacijenta testiranih u Dnevnoj bolnici Klinike za alergologiju i imunologiju KCS. Svi pacijenti kojima je od strane alergologa bilo indikovano testiranje na penicilin (ciljano) ili kao terapijska alternativa kod preosetljivosti na druge grupe antibiotika, su testirani, iako 13.5% pacijenata nije navodilo prisustvo alergije na penicilin u anamnezi. Kao i u drugim studijama (12-16), i u našoj su među testiranima bile brojnije žene 59/81. Pacijenti kojima je potvrđena preosetljivost na peniciline su različitog pola i uzrasne grupe. Važni simptomi koji prate inicijalnu alergijsku reakciju na peniciline su urtikarija, angioedem, tegobe GIT-a, respiratorne tegobe, hipotenzija i anafilaksa. Kao i u drugim retrospektivno izvedenim studijama, koje su analizirale anamnestičke podatke nakon dužeg vremenskog perioda od inicijalne pojave alergijske reakcije, nejasni i nepouzdana podaci o kliničkoj slici predstavljaju ograničenje i našeg ispitivanja (17). Dobijeni anamnestički podaci u našem ispitivanju su u skladu sa podacima iz literature, po kojima najveći broj pacijenata sa prijavljenom alergijom na penicilin navodi angioedem i ospu po koži kao najčešće kliničke manifestacije alergijske reakcije. Podaci o starosnoj dobi pacijenata u vreme ispoljavanja inicijalne alergijske reakcije su uglavnom nepouzdana, jer se zasnivaju na sećanju pacijenata.

Anamneza koja govori o prisustvu I tipa preosetljivosti na penicilin, uz pozitivan in vitro test, ukazuje na prisustvo IgE-posredovane alergijske reakcije na penicilin. Sa druge strane, negativan nalaz in vitro testa ne isključuje prisustvo alergije na penicilin, obzirom na njihovu nisku senzitivnost i nemogućnost testiranja na minor determinantu (18). U našem istraživanju, nijedan pacijent nije imao pozitivne rezultate in vitro testova, za razliku od drugih studija u kojima je procenat pozitivnih iznosio 6.1-17.8% (13, 19).

Pacijenti sa anamnestičkim podacima o ispoljenom I tipu preosetljivosti na penicilin i negativnim kožnim testom na obe, major i minorne antigenske determinante, su pod niskim rizikom za razvoj ponovljene alergijske reakcije na penicilin (20). U našoj studiji za izvođenje kožnih testova korišćen je samo PPL, zbog čega nije moguće porediti naše rezultate sa podacima iz literature koja uglavnom navodi podatke o testiranju na PPL i/ili MDM

(21, 22). U našem ispitivanju nije zabeležen pozitivan rezultat testiranja PPL-om. Dozno – provokacioni testovi na polusintetske peniciline (amoksicilin) su bili pozitivni u dva slučaja u našem ispitivanju, dok je u drugim studijama broj pozitivnih rezultata bio veći i kretao se od 4.3% (22) do 17.2% (15).

Incidencija potvrđenih među samostalno prijavljenim slučajevima alergije na penicilin se kreće od 1 do 10% (4) sa prevalencijom anafilaktičke reakcije od 0.01 do 0.05% (5). U našoj studiji nije bilo anafilaktičkih reakcija, a samo kod 2 pacijenta (2,5%) od ukupno 81 koji su testirani na peniciline, odnosno 2 od 70 (2,85%) pacijenata, koji su testirani na polusintetske peniciline (amoksicilin/ampicilin) je potvrđena preosetljivost in vivo testom. Ovo je relativno mali procenat pozitivnih reakcija, poredeći nalaze drugih studija (6, 16, 20, 21, 23). Uzrok tome može biti činjenica da su na testiranje upućivani uglavnom pacijenti koji su imali nejasne ili neubedljive anamnestičke podatke o preosetljivosti na peniciline.

Lekari često u praksi nailaze na pacijente sa podatkom iz istorije bolesti o alergiji na penicilin i druge  $\beta$ -laktamske antibiotike. Angioedem i ospa su najčešće kliničke manifestacije koje ukazuju na moguće prisustvo ranog tipa preosetljivosti na peniciline, te bi na njih trebalo posebno obratiti pažnju. Većina ovih pacijenata zapravo podnosi penicilin i može bezbedno da prima ovu grupu lekova u terapijske svrhe, što je u skladu sa našim nalazima. Naša studija pokazuje vrlo nizak procenat pacijenata kojima je dozno – provokacionim testovima potvrđena preosetljivost na peniciline (2.5%). Zbog malog broja pacijenata u našem istraživanju egzaktna procena ukrštene reaktivnosti između penicilina i cefalosporina nije bila moguća.

I pored malog procenta pozitivnih rezultata in vivo testiranja preosetljivosti na penicilin kod pacijenata sa anamnestičkim podatkom o prethodno ispoljenoj alergijskoj reakciji, potrebno je sprovesti in vivo dozno-provokaciono testiranje, kao zlatni standard za potvrdu preosetljivosti na penicilin i na taj način smanjiti upotrebu alternativnih antimikrobnih lekova, rizik pojave mikrobne rezistencije i troškove lečenja. Ciljanim testiranjem pacijenata sa ubedljivim podacima o ranom tipu preosetljivosti (izuzev anafilaktičkog šoka) inkriminisanim lekom/lekovima umesto testiranja alternativnim medikamentima, dobila bi se preciznija procena učestalosti pravih alergijskih reakcija na penicilin.

## Reference

1. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(3):790-796.
2. Weiss ME, Adkinson NF.  $\beta$ -Lactam Allergy. In: Mandell G.L, Bennett J.E, Dolin R, editors. *Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000; 299-305.
3. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E et al. Is there cross-reactivity between penicillins and cephalosporins? *American Journal of Medicine* 2006; 119(4):354 e11-19.
4. Kerr JR. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract* 1994; 48:5-7.
5. Anderson J. Penicillin allergy. Current therapy in allergy, immunology and rheumatology-3, ed. F.A. Lichtenstein LM. 1988, Toronto: BC Delker, Inc. 68-76.
6. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*.

- 2010;105:259–273.
7. Schnyder B. Approach to the patient with a drug allergy. *Med Clin North Am.* 2010;94:665-79.
  8. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems and clavams. *Med Clin North Am.* 2010;94:805-20.
  9. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;42(5):612-20.
  10. Warrington R, and Silviu-Dan F. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011; 7(1):S10.
  11. Madaan A, Li JT. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004; 24(3):463-76, vi-vii.
  12. Garcia-Nunez I, Barasona Villarejo MJ, Algaba Marmol MA, Moreno Aguilar C, Guerra Pasadas F. Diagnosis of patients with immediate hypersensitivity to  $\beta$ -lactams using retest. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 41-47.
  13. Doña I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Garcia-Campos J, Garcia-Nunez I, Gomez F et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22:363–371.
  14. Abdulazeez S, Al Tajir GK, Sulieman H. Assessment of the current practice of antibiotic skin testing in a tertiary hospital in United Arab Emirates. *J Infect Dev Ctries.* 2011; 5(11):759-764.
  15. Celik GE, Aydin O, Dogu F, Cipe F, Boyvat A, Ikinogullari A et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity to  $\beta$ -lactam antibiotics can be made safely with current approaches. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157:311–317.
  16. Kopac P, Zidarn M, Kosnik M. Epidemiology of hypersensitivity reactions to penicillin in Slovenia. *Acta Dermatovenrol Alp Pannonica Adriat.* 2012;21(4):65-7.
  17. Arroliga E.M, Pien L. Penicillin allergy: Consider trying penicillin again. *Cleve Clin J Med* 2003;70(4):331-326.
  18. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;83(6 Pt 3):665-700.
  19. 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.
  20. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;270(20):2456-63.
  21. Al-Ahmad M, Rodriguez Bouza T, Arifhodzic N. Penicillin allergy evaluation: experience from a drug clinic in an Arabian Gulf Country, Kuwait. *Asia Pac Allergy* 2014;4:106-112.
  22. Matheu V, Perez-Rodriguez E, Sanchez-Machin I, de la Torre F, Garcia-Robaina JC. Major and minor determinants are high-performance skin tests in beta-lactam allergy diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1167–1168.
  23. Sagar PS, Katelaris CH. Utility of penicillin allergy testing in patients presenting with a history of penicillin allergy. *Asia Pac Allergy.* 2013;3:115–119.