

## CORELAȚIA ÎNTRE ISTORICUL DE ALERGIE ȘI TESTELE CUTANATE POZITIVE LA PENICILINE ÎN CAZUL ALERGIEI DE TIP IMEDIAT

RAMONA OCTAVIA BOLOGA<sup>1</sup>, VICTOR CRISTEA<sup>1</sup>,  
NADIA GHERMAN-IONICĂ<sup>1</sup>, SEBASTIAN TRANCĂ<sup>2</sup>,  
SEBASTIAN DAN DÂRZU<sup>2</sup>, NATALIA HAGĂU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de Imunopatologie, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

<sup>2</sup>Catedra de Anestezie și Terapie Intensivă, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

### Rezumat

**Obiective.** Testele cutanate alergologice reprezintă metoda cea mai simplă pentru stabilirea reacției alergice la peniciline, deoarece pentru aceste antibiotice există protocoale standardizate pentru testarea cutanată. Scopul acestui studiu este stabilirea corelației între istoricul incomplet de alergie și rezultatele testelor cutanate în cazul alergiei de tip imediat la peniciline.

**Metodă.** În perioada 2007-2009 am realizat un studiu prospectiv în care au fost incluși 75 de pacienți cu alergie IgE mediată la antibiotice, care s-au adresat Centrului de Alergoanestezie din cadrul Clinicii ATI I Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca. În cazul pacienților cu istoric pozitiv de alergie la peniciline testele cutanate au fost realizate conform unui protocol de testare care a inclus: determinantul major, penicilloyl-polylysine (PPL), mixtura de determinanți minori (MDM), Penicilina G, Ampicilina, Amoxicilina. Pacienții cu alergie la alte antibiotice au fost testați la antibioticul implicat în reacția alergică și la medicația alternativă, inclusiv peniciline. Indexul Kappa Cohen a fost utilizat pentru a stabili gradul de corelație între istoricul de alergie la peniciline al pacientului și testele cutanate pozitive.

**Rezultate.** Au fost luați în studiu 75 de pacienți care prezentau istoric pozitiv de reacție imediată la antibiotice. Din cei 75 de pacienți, 60 sunt adulți și 15 copii. În cazul pacienților cu istoric pozitiv la peniciline testele cutanate la Penicilină G au fost pozitive la 15/35 (42,8%) de pacienți, la Amoxicilina 10/24 (41,6%) și la Ampicilina 11/25 (44%). În grupul nostru de studiu, dintre toate penicilinele, Amoxicilina a fost antibioticul cel mai frecvent implicat în reacțiile minore, iar Penicilina G în reacțiile majore. Reacții sistemice induse de testarea cutanată au apărut în cazul a doi pacienți (2,8%). Din numărul total de pacienți 45 au fost atopici (60%). Gradul de corelație între antibioticul declarat ca fiind incriminat în istoric și testul cutanat pozitiv la peniciline a fost bun în cazul în care pacientul s-a prezentat în primul an de la reacție (Kappa=0,52) și slab (Kappa=0,16) când testul cutanat este realizat la mai mult de un an de la reacție.

**Concluzii.** Gradul de corelație între istoricul de alergie la peniciline și testele cutanate pozitive este bun atunci când pacientul este investigat în primul an de la reacție și slab când această perioadă este mai mare.

**Cuvinte cheie:** alergie medicamentoasă, peniciline, index Kappa Cohen, teste cutanate.

## CORRELATION BETWEEN HISTORY OF ALLERGY TO PENICILLINS AND POSITIVE SKIN TESTS FOR IMMEDIATE TYPE ALLERGY

### Abstract

**Objectives.** Allergy skin tests are the simplest method for diagnosis penicillins

*allergy, since for these antibiotics they are guides and concentrations for skin testing. The purpose of this study is to establish the correlation between the incomplete history of allergy to penicillins and the results of skin tests for immediate type allergy.*

**Methods.** *This was a prospective study, during 2007 and 2009, which analysed 75 patients with IgE mediated antibiotic allergy referred to Allergo-Anaesthesiology Center, ATI I Clinic, Cluj-Napoca. In patients with positive history of allergy to penicillin skin tests were completed under a test protocol that included: penicilloyl-polylysine (PPL), minor determinant mixture (MDM), Penicillin G, Ampicillin, Amoxicillin. Patients with allergy to other antibiotics were tested to antibiotic involved in allergic reaction and alternative medications, including penicillin. Cohen Kappa index was used to determine the degree of correlation between history of allergy to penicillin and positive skin tests.*

**Results.** *We studied 75 patients who had positive history of immediate reaction to antibiotics. Of the 75 patients, 60 were adults and 15 children. In patients with history of penicillins allergy, Penicillin G skin tests were positive in 15/35 (42,8%) of patients, to Amoxicillin 10/24 (41,6%) and Ampicillin 11/25 (44%). In our study group, of all penicilins, Amoxicillin was the antibiotic most commonly involved in minor reactions, and Penicillin G in severe allergic reactions. Systemic reactions induced by skin testing occurred in two patients (2.8%). In our study group 45 patients were atopsics (60%). The degree of correlation between antibiotic incriminated in history and positive skin test was good for penicillins, if the patient presented in the first year after the reaction (Kappa = 0.52), and weak (Kappa = 0, 16) when the skin test was performed in more than a year after the reaction.*

**Conclusions.** *The degree of correlation between history of allergy to penicillin and positive skin tests is good when the patient is investigated in the first year after allergy reaction and weak when this period is greater.*

**Keywords:** drug allergy, penicillins, Kappa Cohen index, skin tests.

## INTRODUCERE

Testele cutanate reprezintă metoda cea mai simplă de diagnostic a alergiei IgE mediate, fiind utilă pentru evaluarea pacienților cu alergie imediată la antibiotice. Pentru peniciline există ghiduri care prezintă modul de realizare a testelor cutanate prick și intradermice (IDT), concentrațiile pentru fiecare antibiotic și modul de interpretare a testelor [1,2]. După recomandările Ghidurilor americane și Grupului European pentru Alergie Medicamentoasă (ENDA-European Network for Drug Allergy), protocolul de testare cutanată la peniciline include: determinantul major al penicilinei, penicilloyl-polylysine (PPL), mixtura de determinanți minori (MDM) și penicilina implicată în reacția alergică [3,4,5]. În 2004 firmele Hollister-Stier și Allergopharma au oprit producția de determinanți major și minori al penicilinei ceea ce a avut un impact negativ pentru stabilirea diagnosticului de alergie la penicilină [6]. Studiile ulterioare au arătat că dacă acești produși lipsesc din protocolul de testare la penicilină este posibil ca un număr mare dintre pacienții alergici la beta-lactamice să rămână nediagnosticsați. Ulterior firma Diater din Madrid, Spania, a reluat producția de PPL și MDM.

## MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 2007-2009 a fost realizat un studiu prospectiv în care au fost incluși 75 de pacienți cu alergie IgE mediată la antibiotice care s-au adresat Centrului de Alergoanestezie din cadrul Clinicii ATI I Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca. Criteriile de includere au fost: pacientul să aibă un istoric de alergie imediată la un antibiotic și să accepte participarea la studiu. Înainte de efectuarea testelor cutanate pacienții au completat un chestionar, cel recomandat de ENDA și care se găsește pe site-ul Academiei Europene de Alergologie și Imunologie Clinică (EAACI) [7,8]. De asemenea, pacienții au semnat un consimțământ prin care erau informați cu privire la testele alergologice care se vor efectua, posibilele reacții adverse care pot apare în timpul testărilor și perioada de timp în care vor sta sub supraveghere. Pentru studiu a fost obținută aprobarea de la Comisia de Etică a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca.

### Protocol de lucru

În cazul pacienților cu istoric pozitiv de alergie la peniciline testele cutanate au fost realizate conform unui protocol de testare care a inclus: determinantul major al penicilinei, PPL, mixtura de determinanți minori (MDM), Penicilina G, Ampicilina, Amoxicilina. Pacienții cu alergie la alte antibiotice au fost testați la antibioticul implicat în reacția alergică și la medicația alternativă (alte antibiotice

Articol intrat la redacție în data de: 05.01.2010

Primit sub formă revizuită în data de: 22.03.2010

Acceptat în data de: 22.03.2010

Adresa pentru corespondență: ramonabologa@yahoo.com

din clasa respectivă sau din altă clasă), inclusiv peniciline.

Testele cutanate au fost realizate folosind concentrațiile recomandate de ENDA:

- testarea la determinanții major și minori ai penicilinei PPL (Diater, Madrid, Spania, concentrație finală  $1,07 \times 10^{-2}$  mM/l), MDM (benzylpenicilină, sodiu benzylpenicilloat, acid benzylpenicilloic) (Diater, Madrid, Spania, concentrație finală 1,5 mM/l),

- Penicilină G (25000 UI/ml),
- Amoxicilină (25 mg/ml),
- Ampicilină (25 mg/ml),
- Oxacilină (Penicilina M) (25 mg/ml).

Testele cutanate au fost realizate la nivelul ante-brăului. Inițial au fost efectuate testele cutanate prick. Dacă acestea erau negative s-a continuat cu testarea cutanată prin intradermoreacție. S-a injectat intradermic 0,02 ml soluție din antibioticul de testat și s-a măsurat papula inițială și cea care a apărut după 20 minute. Controlul pozitiv pentru TCP a fost Histamina 10 mg/ml, iar ca și control negativ a fost utilizat atât pentru TCP cât și pentru IDR NaCl 0,9%. Criteriul de pozitivitate pentru TCP a fost apariția unei papule de 3 mm cu eritem la 20 minute, iar pentru IDR dublarea în dimensiune a papulei inițiale însoțită de eritem și prurit. Pacienții cu reacții severe în antecedente au fost testați inițial la o concentrație rezultată din diluții zecimale ale concentrației de citire publicată. În cazul în care testele cutanate au fost negative s-a efectuat testarea la concentrația înscrisă în protocol. Înainte de efectuarea testelor cutanate administrarea unor medicamente a fost întreruptă deoarece acestea puteau influența testele: antihistaminicele - 7 zile, beta-blocantele - 48 ore (în colaborare cu medicul cardiolog și cu monitorizarea tensiunii arteriale). De asemenea, pacienții în momentul testării nu au avut simptome de infecții intercurrente. Indexul Kappa Cohen a fost utilizat pentru calcularea gradului de corelație între istoricul pozitiv și testul cutanat la penicilina incriminată în reacție. Conform interpretării date de Fleiss valorile sub 0,4 arată o corelație slabă, între 0,4 și 0,75 corelație bună, iar peste 0,75 excelentă [9,10].

## REZULTATE

Au fost luați în studiu 75 de pacienți care au prezentat istoric pozitiv de reacție imediată la antibiotice : 63 pacienți la peniciline și 12 la alte antibiotice. Din cei 75 de pacienți, 60 au fost adulți (3 sunt bărbați și 57 femei) și 15 copii (6 sunt băieți și 9 fete). Pacienții incluși în studiu au vârsta cuprinsă între 2-77 ani, vârsta medie fiind de 43 ani. În ceea ce privește antecedentele alergice medicamentoase ale pacienților, 43/75 (57,3%) prezintă în istoric reacțieergică la un singur antibiotic (32-la o penicilină, 11-la alt antibiotic), iar 32/75 (42,6%) la mai multe antibiotice (12-la mai multe peniciline, 19-la cel puțin o penicilină și alte antibiotice, 1-la alte antibiotice). Intervalul delta T dintre momentul în care a avut loc reacția și luarea în studiu a pacienților pentru începerea investigațiilor a fost de aproximativ 7 ani, cu un minim de 33 de zile și un maxim de 35 de ani. Din numărul total de pacienți 45/75 (60%) au fost atopici. Cei 75 de pacienți au prezentat un număr de 116 reacții alergice la antibiotice. Dintre acestea 35 de reacții au fost de tip urticarian, 2 reacții manifestate prin angioedem facial, 54 de reacții combinate (urticarie, angioedem facial și bronhospasm) și 25 de șocuri anafilactice. Conform definiției dată de EAACI, atopia reprezintă prezența unui test cutanat prick pozitiv la unul sau mai mulți alergeni (de obicei inhalanți-acarienii din praful de casă, polenurile, alergenii animalelor, mușegaiuri) sau tendința familială sau personală de a produce anticorpi IgE ca răspuns la doze mici de alergeni. În Tabelul 1 sunt prezentate reacțiile alergice medicamentoase descrise de pacienți în funcție de atopia.

Au fost realizate 544 de teste cutanate din care 93 au fost pozitive și 451 negative. Numărul testelor cutanate pozitive la testul cutanat prick sau IDR pentru penicilina incriminată sunt prezentate în Tabelul 2.

În cazul pacienților cu istoric pozitiv la peniciline testele cutanate la Penicilină G au fost pozitive la 15/35 (42,8%) dintre pacienți, la Amoxicilina 10/24 (41,7%) și la Ampicilina 11/25 (44%). În grupul nostru de studiu, dintre toate penicilinele, Amoxicilina a fost antibioticul cel mai frecvent implicat în reacțiile de tip urticarian 11/35

**Tabelul 1.** Manifestări alergice medicamentoase la atopici versus non-atopici.

	Numărul reacțiilor alergice medicamentoase la pacienții atopici	Numărul reacțiilor alergice medicamentoase la pacienții non-atopici
Urticarie	24	11
Angioedem facial	2	0
Urticarie + angioedem facial + bronhospasm	36	18
Șoc anafilactic	16	9
Total reacții	78	38

**Tabelul 2.** Testele cutanate pozitive la medicamentul incriminat în istoric.

	PG	AX	AMP	OXA	PPL	MDM
Numărul de cazuri cu istoric pozitiv	35	24	25	3		
TCP+	4	4	4	0	0	0
TCID+	11	6	7	0	7	10
Teste cutanate pozitive	15 (42,8%)	10 (41,7%)	11 (44%)	0	7/62 (11,2%)	10/59 (16,9%)

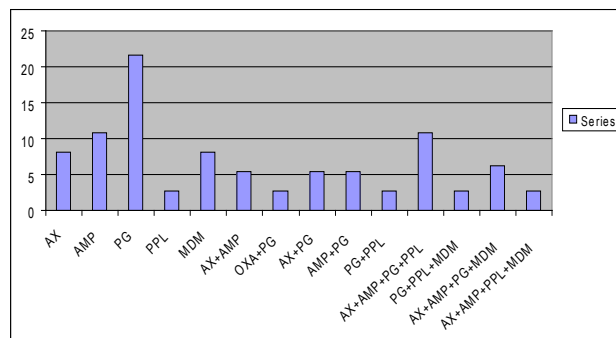
(31,4%), iar Penicilina G 30/79 (37,9%) în reacțiile majore. Testele cutanate pozitive în funcție de intervalul de timp în care pacientul s-a prezentat pentru evaluare alergologică sunt prezentate în Tabelul 3.

Din cei 18 pacienți cu alergie la Penicilină G și teste cutanate negative la preparatul comercial, 4 pacienți au avut test cutanat pozitiv la PPL și/sau MDM. La pacienții cu istoric pozitiv la peniciline testele cutanate pozitive la PPL și MDM au apărut la cei care au prezentat reacție severă, de tipul anafilaxiei. Un singur caz de urticarie la Ampicilină a prezentat test cutanat pozitiv la PPL. 21/75 de pacienți au prezentat în istoric reacții alergice la mai multe peniciline, de aceea numărul testelor cutanate este mai mare decât numărul de pacienți cu istoric pozitiv la peniciline. Pentru peniciline testele cutanate sunt prezentate în Tabelul 4.

Din cei 63 de pacienți cu istoric pozitiv de alergie la peniciline, 37/63 (58,7%) au avut teste cutanate pozitive la cel puțin una dintre haptenele testate (Fig 1). În 43,7% din cazuri, pacienții au avut teste cutanate pozitive la unul sau mai mulți determinanți generați de Benzylpenicilină (Penicilină G, PPL, MDM) și 14% dintre pacienți au fost pozitivi doar la Amoxicilină și/sau Ampicilină. Un pacient (1,3%) a avut test cutanat pozitiv la Oxacilină (testat ca antibiotic alternativă). Reacțiile sistemice induse de testarea cutanată au apărut în cazul a doi pacienți (2,8%): o pacientă a prezentat urticarie acută și un alt pacient a descris simptome generale la testarea cutanată la PPL. Ambele reacții au apărut la testarea intradermică la concentrația de 1/10. În aceste cazuri nu s-a realizat testarea cutanată cu MDM (conform protocolului de testare).

Tabelul 5 arată valorile gradului de corelație obținut între istoricul pozitiv și testul cutanat la antibioticul incriminat în reacțiaergică. Gradul de corelație între antibioticul declarat de către pacient ca fiind incriminat în istoric și testul cutanat pozitiv la acel antibiotic a fost bun pentru peniciline în cazul în care pacientul s-a prezentat în

primul an de la reacție (Kappa=0,52) și slab (Kappa=0,16) când testul cutanat este realizat la mai mult de un an de la reacție.



**Fig 1.** Reprezentarea procentuală a testelor cutanate pozitive la una sau mai multe dintre haptenele testate.

**Tabelul 5.** Gradul de corelație între istoricul pozitiv și testul cutanat la antibioticul incriminat în reacțiaergică.

Variabile: istoric de alergie imediată la peniciline vs. test cutanat pozitiv	Index Kappa Cohen
Peniciline vs. peniciline (delta T < 1 an)*	0,526
Peniciline vs. peniciline (delta T > 1 an)	0,163

\*Delta T- reprezintă intervalul de timp între reacție și efectuarea testelor cutanate.

## DISCUȚII

Alergia de tip imediat la beta-lactamice poate fi investigată prin mai multe metode: istoricul reacției alergice la antibiotic, teste cutanate, determinarea anticorpilor IgE specifici la beta-lactamice și teste de provocare [11,12]. Istoricul clinic este esențial în evaluarea unui pacient cu alergie medicamentoasă. Acesta ne orientează de cele mai multe ori spre mecanismul imunologic care a stat la

**Tabelul 3.** Testele cutanate pozitive în funcție de intervalul de timp reacție-testare cutanată.

Intervalul de timp între reacție și testul cutanat	Numărul de pacienți	Numărul de pacienți cu teste cutanate pozitive la medicamentul incriminat	Procentul testelor cutanate pozitive
GRUPA 4-6 SĂPTĂMĂNI	6	6	100%
GRUPA 6 SĂPTĂMĂNI-1 AN	22	9	41%
GRUPA 1-5 ANI	13	3	23%
GRUPA 5-10 ANI	14	3	21,4%
GRUPA 10-20 ANI	8	3	37,5%
GRUPA 20-35 ANI	8	2	25%

**Tabelul 4.** Testele cutanate la peniciline.

	Istoric pozitiv la peniciline		Istoric negativ la peniciline și pozitiv la alte antibiotice	
	<1 an de la reacție	>1 an de la reacție	<1 an de la reacție	>1 an de la reacție
Teste cutanate pozitive la peniciline	15/26 (57,6%)	25/63 (39,6%)	1	0
Teste cutanate negative la peniciline	11	38	23	11
Număr total de reacții alergice la peniciline	26	63	0	0



baza reacției alergice, ulterior pacientul fiind investigat prin teste cutanate și/sau in vitro specifice pentru acel mecanism [5]. Testele cutanate reprezintă metoda cea mai simplă de evaluare a unui pacient cu alergii de tip imediat la peniciline. Studiile arată însă că sensibilitatea și specificitatea testelor cutanate este de 70%, respectiv 97% [11]. De aceea, pentru stabilirea diagnosticului de alergii la beta-lactamice, atunci când testul cutanat la antibioticul incriminat este negativ sau când există o contraindicație pentru efectuarea lor, se recurge la testele in vitro. Acestea au o sensibilitate mai mică decât testele cutanate [5]. "Gold standard"-ul în evaluarea unei alergii medicamentoase îl reprezintă testul de provocare [13,14]. Dacă reacția alergică prezentată în istoric este severă, din motive etice acesta nu poate fi efectuat. În studiul nostru reacțiile alergice la beta-lactamice au apărut mai frecvent la sexul feminin: 95% dintre pacienții adulți au fost femei, iar în grupul de copii 60% fete. Atopia a fost prezentă în 45/75 (60%) din cazuri, pacienții atopici prezentând reacții alergice mai severe decât cei non-atopici. Datele din literatură arată că atopia nu reprezintă un factor de risc pentru alergii la antibiotice, dar pacienții atopici dezvoltă reacții alergice medicamentoase mai severe [15,16]. Testele cutanate la antibioticul incriminat au fost pozitive doar în 38,8% din cazuri. În urma efectuării acestora la o treime dintre pacienți s-a stabilit diagnosticul etiologic. Pentru cazurile cu teste cutanate negative se vor efectua IgE specifice și test de provocare orală (acolo unde este posibil) la antibioticul incriminat. În funcție de intervalul de timp scurs de la reacție pozitivitatea testelor cutanate se șterge în timp [12]. Cu toate acestea unii pacienți cu șoc anafilactic la peniciline pot prezenta o perioadă variabilă de timp teste cutanate pozitive la antibioticul implicat în alergii, 30 de ani fiind perioada maximă pe care am întâlnit-o în cazul unei paciente care a prezentat șoc anafilactic la Penicilină G în 1979. Perioada optimă de realizare a testelor cutanate este între 4-6 săptămâni de la reacție. Testele cutanate pentru PPL și MDM au fost pozitive la 8,4% dintre pacienții cu reacție la peniciline în antecedente și teste cutanate negative la produsele comerciale. Așa cum arată datele din literatură, dacă din protocolul de testare cutanată pentru peniciline ar fi lipsit determinantul major și mixtura de determinanți minori, acești pacienți ar fi fost supuși unui test de provocare orală posibil periculos [6]. În grupul nostru de pacienți Amoxicilina a fost antibioticul cel mai frecvent implicat în reacțiile de tip urticarian, iar penicilina în reacțiile mai severe. Gradul de corelație obținut, între istoricul pozitiv de alergii la peniciline și testele cutanate, este bun atunci când testele cutanate sunt efectuate în perioada optimă (4-6 săptămâni de la reacție) și scade foarte mult atunci când acestea sunt efectuate la un interval de timp foarte mare de la reacție. De aceea investigațiile în cazul unui pacient cu alergii la antibiotice nu se limitează doar la testele cutanate fiind nevoie de teste suplimentare determinarea de IgE specifice, efectuarea flowcitometriei

și testele de reintroducere [5,12].

## CONCLUZII

Gradul de corelație între istoricul de alergii la peniciline și testele cutanate pozitive este bun atunci când pacientul este investigat în primul an de la reacție și slab când această perioadă este mai mare.

## Finanțare

Plan Național II, Parteneriat în Domenii Prioritare: proiect de cercetare 41-062/14.09.2007, România.

## Bibliografie

1. Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. **Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach.** Allergy.2007;62(5):471-487.
2. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. J Allergy Clin Immunol.2003;112(3):629-630.
3. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Position paper. Allergy.2003;58:961-972.
4. 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 and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol.1999;83:665-700.
5. 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;64:183-193.
6. Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, Gaeta F, Demoly P, Bousquet PJ. **Benzympenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins.** Allergy.2009 ;64:249-253.
7. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. Allergy.1999;54:999-1003.
8. Bousquet PJ, Demoly P, Romano A, Aberer W, Bircher A, Blanca M et al. **Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GA<sup>2</sup>LEN platform. The Galenda project.** Allergy.2009;64:194-203.
9. Fleiss JL. Statistical Methods for Rates and Proportions. New York: John Wiley and Sons,1981:212-225.
10. Tamayo E, Rodriguez-Ceron G, Gomez-Herreras JJ, Fernandez A, Castrodeza J, Alvarez FJ. Prick-test evaluation to anaesthetics in patients attending a general allergy clinic. European Journal of Anaesthesiology.2006;23:1031-1036.
11. 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 [Letter]. J Allergy Clin Immunol.2005;116:1167-1168.
12. Brochow 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.
13. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. Ann Intern Med.2004;140:1001-1006.

- 
14. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*.2008;38:185-190.
15. Ditto AM. Drug Allergy. Part A: Introduction, Epidemiology, Classification of Adverse Reactions, Immunochemical Basis, Risk Factors, Evaluation of Patients with Suspected Drug Allergy, Patient Management Considerations. In: Patterson R, ed.Greenberger PA, ed. Grammer LC, ed. *Patterson's Allergic Diseases* 6th edition. Lippincott Williams&Wilkins Publishers.2002.
16. Vervoloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ*.1998;316(7143):1511-1514.