

## บทความพิเศษ

# ข้อพิจารณาในการวินิจฉัย และวิธีการใช้ยา ในผู้ป่วยที่แพ้ยาเพนนิซิลิน

## Diagnosis and Management in Patient with Penicillin Allergy

จิรวรรณ เชื้อวณิชฌ์<sup>1</sup> ปณิธาน ประดับพงษ์<sup>2</sup> วัฒน มีตรธรรมศิริ<sup>2</sup> และ อธิก แสงอาสภวิริยะ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>แพทย์ประจำบ้าน <sup>2</sup>หน่วยโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

### ความเป็นมา

ยาเพนนิซิลินและยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแตม (beta-lactam) เป็นยาปฏิชีวนะที่มีประสิทธิภาพและมีผลข้างเคียงน้อย<sup>1</sup> ในปัจจุบันพบปัญหาผู้ป่วยที่แพ้ยาเพนนิซิลิน และกลุ่มเบต้าแลคแตม เช่น อะม็อกซิซิลลิน (amoxicillin) เซฟาโลสปอริน (cephalosporin) จำนวนมาก จากรายงานของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากระทรวงสาธารณสุข ปี 2527 ถึงสิงหาคม 2559 พบว่ามีรายงานการแพ้ยาอะม็อกซิซิลลิน (amoxicillin) 49,880 ครั้ง และเซฟไตรอะโซน (ceftriaxone) 46,632 ครั้ง ซึ่งเป็นอันดับ 2 และอันดับ 3 จากรายงานการแพ้ยาทั้งหมด<sup>2</sup> ทำให้ต้องใช้อย่างระมัดระวังแทนในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ เป็นผลให้การรักษาไม่ได้ประสิทธิภาพเท่าที่ควร และเกิดปัญหาเชื้อแบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะจากการที่ต้องเปลี่ยนไปใช้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียอย่างกว้างขวาง (broad-spectrum antibiotics)<sup>1</sup> หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นที่เปลี่ยนไปใช้แทน เช่น ไตเสื่อมหรือตับอักเสบ จากรายงานพบความชุกของการแพ้ยาเพนนิซิลินมากถึงร้อยละ 20 ของผู้ป่วยในทั้งหมด<sup>3</sup> แต่เมื่อทดสอบการแพ้ทางผิวหนังกับผู้ป่วยเหล่านี้ พบว่ามีเพียงไม่ถึงร้อยละ 10 เท่านั้นที่มีการแพ้ยาเพนนิซิลินจริง<sup>3</sup> ดังนั้นผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเพนนิซิลินทุกรายควรที่จะได้รับการทดสอบการแพ้ยาเพนนิซิลินทางผิวหนังเพื่อยืนยันว่าแพ้จริงหรือไม่ หากทดสอบแล้วไม่พบการแพ้ยาเพนนิซิลิน ผู้ป่วยจะได้รับประโยชน์ทั้งในแง่การใช้ยาได้หลากหลายชนิดและตรงโรคมากขึ้น รวมถึงเป็นการลดการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดที่ออกฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียอย่างกว้างขวางโดยไม่จำเป็น ซึ่งจะไปสู่การลดการเกิดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาและลดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ลงได้<sup>4</sup>

บทความนี้เขียนขึ้นเพื่อนำเสนอความรู้เกี่ยวกับปฏิกิริยาการแพ้ยาเพนนิซิลิน วิธีทดสอบเพื่อวินิจฉัยการแพ้ยาเพนนิซิลินอย่างถูกต้อง ปฏิกิริยาการแพ้ยาข้ามกลุ่มระหว่างยาอื่นๆ กับยาเพนนิซิลิน และวิธีการที่อาจสามารถทำให้ใช้ยาเพนนิซิลินได้อย่างปลอดภัย ในผู้ป่วยที่แพ้ยาเพนนิซิลิน แต่จำเป็นต้องใช้ยากลุ่มดังกล่าวนี้

### อาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse drug reaction)

คือปฏิกิริยาที่เกิดจากการใช้ยา แต่เป็นปฏิกิริยาที่เราไม่ต้องการให้เกิดขึ้น<sup>5</sup> ซึ่งแบ่งได้เป็น 6 ชนิด

**ชนิด A** คือ ชนิดที่เกิดขึ้นได้ในคนทั่วไป สัมพันธ์กับปริมาณและเภสัชวิทยาของยา<sup>5</sup> ได้แก่

ปฏิกิริยาของยา (Drug reaction)	ตัวอย่าง
การใช้ยาเกินขนาด	ภาวะตัววูบจากยาอะเซตามิโนเฟน (acetaminophen)
ผลข้างเคียงจากยา	อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะจากยาเมทิลแซนทีน (methylxanthine)
ผลจากยาโดยอ้อม	การเปลี่ยนชนิดแบคทีเรียในลำไส้จากยาปฏิชีวนะ
ปฏิกิริยาระหว่างยาตั้งแต่สองชนิดขึ้นไป (Drug interaction)	ยาอีริโทรไมซิน (erythromycin) เพิ่มปริมาณของยาที่ทอฟีลีน (theophylline) ในเลือด

**ชนิด B** คือ ชนิดที่สัมพันธ์กับตัวบุคคล เช่น พันธุกรรม ระบบภูมิคุ้มกันของบุคคลนั้น แต่ไม่สัมพันธ์กับปริมาณ หรือเภสัชวิทยาของยา<sup>5</sup> ได้แก่

ปฏิกิริยาของยา (Drug reaction)	ตัวอย่าง
คุณสมบัติเฉพาะตัว (idiosyncrasy)	ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD มีภาวะซีดหลังได้รับยากลุ่ม antioxidant
ความไม่ทน (intolerance)	มีเสียงอื้อในหูหลังจากได้ยาแอสไพริน (aspirin)
ภาวะแพ้ยา (immunologic drug allergy)	Anaphylaxis จากยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแตม
อาการคล้ายแพ้ยา (pseudoallergy reaction)	ผื่นลมพิษหลังจากได้สารทึบรังสี (radiocontrast media)

**ชนิด C** คือ ชนิดที่เกิดจากการใช้ยาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา ยาวนาน เช่น การใช้ยาสเตียรอยด์ ทำให้มีภาวะกระดูกพรุน<sup>6</sup>

**ชนิด D** คือ ชนิดที่เกิดภายหลังจากหยุดใช้ยาไปแล้ว เช่น teratogenic effect ของยาไลซินโนพริล (Lisinopril) หรือยากันชัก<sup>6</sup>

**ชนิด E** คือ ภาวะถอนยา (withdrawal) เช่น อาการที่เกิดจากการหยุดยาเบนโซไดอะซีปีน (benzodiazepine)<sup>6</sup>

**ชนิด F** คือ ชนิดที่เกิดความล้มเหลวของประสิทธิภาพยา เช่น การเกิดเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะ<sup>6</sup>

### พยาธิวิทยาของการแพ้ยา

สามารถแบ่งตาม Gell and Coombs classification ได้เป็น 4 ชนิด ได้แก่

**1. Type I : immediate (IgE-mediated) reaction** เกิดจากการที่สารก่อภูมิแพ้ (allergen) มาจับกับ Immunoglobulin E (IgE) ที่เกาะกับตัวรับบนผิวของเซลล์มาสต์ (mast cell) แล้วกระตุ้นให้เซลล์มาสต์ หลั่งสารตัวกลาง (mediator) ต่างๆ เช่น histamine, tryptase, leukotrienes, prostaglandins, Tumor necrotic factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) ออกมา ซึ่งสารเหล่านี้ทำให้เกิดอาการแพ้ เช่น ผื่นลมพิษ, angioedema ตลอดจน anaphylaxis ได้<sup>5</sup>

**2. Type II : cytotoxic (antibody-mediated) reaction** เกิดจากการที่ Immunoglobulin G (IgG) ไปจับที่อวัยวะต่างๆ เช่น ที่เยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว หรือเกล็ดเลือด ซึ่งสามารถอธิบายได้เป็นสองแนวทาง แนวทางที่หนึ่งคือการที่เยื่อหุ้มเซลล์ถูกทำให้เปลี่ยนแปลงด้วยตัวยาหรือ hapten ของยาโดยตรง ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อเซลล์นั้นว่าเป็นสิ่งแปลกปลอม แนวทางที่สอง คือการที่ตัวยายเข้าไปในเซลล์แล้วชักนำให้เยื่อหุ้มเซลล์มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง มีการสร้าง antigen ขึ้นมาใหม่ ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันสร้างแอนติบอดี (antibody) มาจับ antigen นั้นและเกิดเป็น Immune complex บนผิวเซลล์ ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการทำลายเซลล์ที่เยื่อหุ้มเซลล์เปลี่ยนแปลงโครงสร้างไป โดยผู้ป่วยมักจะมีอาการ 5-8 วันหลังจากได้ยา แต่สามารถเกิดขึ้นทันทีได้ถ้าผู้ป่วยเคยได้รับยามาก่อน เช่น ยาอะมิโนไพรีน (aminopyrine) ทำให้เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) หรือ ยาควินิน (quinine) ทำให้เกิด hemolytic anemia เป็นต้น<sup>5</sup>

**3. Type III : immune complex deposition (IgG-mediated) reaction** เกิดจาก immune complex ซึ่งเกิดขึ้นอย่างอิสระไปตกตะกอนไปเกาะตามอวัยวะต่างๆ เช่น ที่ผนังหลอดเลือด

เลือด ไต ข้อ เป็นต้น และร่างกายไม่สามารถกำจัดได้หมด จึงเกิดการดึงดูดเซลล์ที่ทำให้เกิดการอักเสบ เช่น neutrophil มาบริเวณนั้น ทำให้เกิดการอักเสบ เช่น หลอดเลือดเส้นเล็กอักเสบ (small vessel vasculitis) จากยาไตรเมโพรอิม-ซัลฟาเมทอกซาโซล (trimetoprim-sulfamethoxazole) หรือยาอะม็อกซิซิลลิน (amoxicillin) หรือการเกิดภาวะ serum sickness, glomerulonephritis, arthritis จากยากุ่มเบต้าแลคแตม เป็นต้น<sup>5</sup>

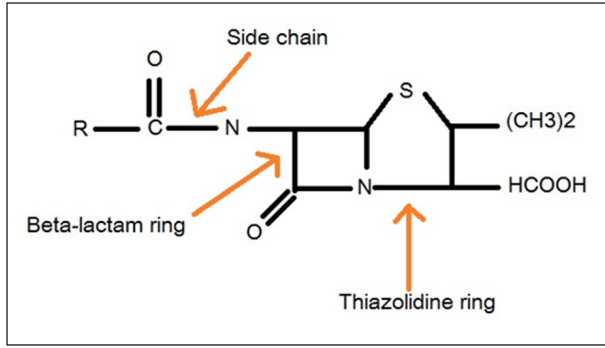
**4. Type IV : delayed hypersensitivity reaction (T-cell mediated)** คือ ปฏิกิริยาที่เกิดจากการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T lymphocyte ซึ่งสามารถแบ่งย่อยต่อไปได้เป็น 4 ชนิด คือ

● **Type IVa (T helper1 type immune reaction)** คือปฏิกิริยาที่เกิดผ่านเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Th1 lymphocyte โดยการหลั่งสาร interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) ไปกระตุ้นการทำงานของ macrophage ทำให้มีการกระตุ้น pro-inflammatory immune response และทำให้ดึงดูด monocyte เข้ามาบริเวณที่ถูกกระตุ้น เช่น การทำ tuberculin skin test ทำให้เกิด granuloma เป็นต้น<sup>5</sup>

● **Type IVb (T helper2 type immune reaction)** คือปฏิกิริยาที่เกิดผ่านทาง Th2 lymphocyte โดยการหลั่งสาร Interleukin (IL)-4, IL-13 และ IL-5 ไปกระตุ้นการทำงานของ B lymphocyte และดึงดูด eosinophil เข้ามายังบริเวณที่ถูกกระตุ้น เช่น ผื่นแพ้แบบ maculopapular rash เป็นต้น<sup>5</sup>

● **Type IVc (cytotoxic T lymphocyte)** คือปฏิกิริยาที่เกิดจากการกระตุ้น CD8+ T lymphocyte ให้หลั่งสาร perforin และ granzyme B ออกมาทำลายเซลล์ผิวหนังเช่น ผื่น maculopapular และ bullous ในผู้ป่วย Steven Johnson syndrome (SJS) หรือ toxic epidermal necrolysis (TEN) เป็นต้น<sup>5</sup>

● **Type IVd (T lymphocyte dependent reaction)** คือ ปฏิกิริยาที่เกิดจาก T lymphocyte หลั่งสาร CXCL-8 เพื่อดึงดูด neutrophil ให้เข้ามาบริเวณที่ถูกกระตุ้น และ T lymphocyte ยังหลั่งสาร Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) เพื่อป้องกันไม่ให้ neutrophil เกิด apoptosis ด้วย ทำให้เกิดมีการอักเสบแบบ neutrophilic dermatosis เช่น acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) เป็นต้น<sup>5</sup>



**Figure 1** ลักษณะโครงสร้างของยาเพนิซิลลิน

**โครงสร้างของยาเพนิซิลลิน**

ยาปฏิชีวนะเพนิซิลลินทั้งหมด จะมี nucleus ที่ประกอบด้วย beta-lactam ring และ thiazolidine ring ซึ่งมีหน้าที่หลักในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย โดย nucleus ดังกล่าวจะไปเชื่อมกับ side chain ต่างๆ กันไป (Figure 1) ซึ่งจะทำให้ยาเพนิซิลลินแต่ละชนิดมีคุณสมบัติแตกต่างกันไป เช่น ชนิดที่ทนต่อกรด ชนิดที่ทนต่อเอนไซม์ beta-lactamases<sup>1</sup> เป็นต้น

**อนุพันธ์ของยาเพนิซิลลิน (Penicillin derivatives)**

เมื่อยาเพนิซิลลินเข้าสู่ร่างกายจะถูก metabolized ได้เป็นอนุพันธ์หลายชนิด ซึ่งในแง่ของการแพ้ยา สามารถจำแนกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ major determinants และ minor determinants

**1. Major determinants** เป็นสาร metabolized หลักของเพนิซิลลิน เกิดขึ้นร้อยละ 85-90 เป็น hapten ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 300 ดาลตัน (Dalton) สารดังกล่าวคือ penicilloyl group<sup>1</sup>

**2. Minor determinants** เป็นสาร metabolized ส่วนน้อยของเพนิซิลลิน เช่น penicilloate, penicilloylamine<sup>1</sup>

การแพ้ยาเพนิซิลลินสามารถเกิดผ่านทาง major หรือ minor determinants หรือเกิดขึ้นทั้งคู่ในเวลาเดียวกันก็ได้<sup>1</sup>

**กลไกการแพ้ยาเพนิซิลลิน**

อาจเกิดขึ้นได้จากหลายกลไกด้วยกัน ได้แก่

1. IgE-mediated (type I) เช่นอาการ urticaria, angioedema, wheezing, anaphylaxis เป็นต้น<sup>1</sup>
2. Non-IgE mediated <sup>1</sup>
  - a. Type II antibody-mediated (cytotoxic) เช่น hemolytic anemia เป็นต้น
  - b. Type III immune complex-mediated เช่น serum sickness, vasculitis เป็นต้น

c. Type IV T lymphocyte-mediated เช่น contact dermatitis, morbilliform rash เป็นต้น

**การแพ้ยาเพนิซิลลินแบบจับพลาซึม (IgE-mediated penicillin hypersensitivity)**

คือ ปฏิกริยาการแพ้ยาเพนิซิลลินที่เกิดขึ้นภายในเวลาเป็นนาที ถึง 1 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา กลไกของปฏิกริยานี้เกิดผ่านทาง IgE-mediated โดยอาการแพ้เกิดจากสาร histamine และ vasoactive inflammatory mediators ทำให้แสดงอาการเป็นผื่นลมพิษ อาจพบร่วมกับอาการบวม (angioedema) หรือไม่ก็ได้ รวมถึงอาจเกิดอาการอาการแพ้แบบจับพลาซึมชนิดรุนแรง (anaphylaxis) ได้ด้วย<sup>7</sup>

**ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดปฏิกริยาการแพ้ยาเพนิซิลลินแบบจับพลาซึม<sup>3</sup>**

1. เคยมีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลินมาก่อน
2. วิธีการที่ได้รับยา เช่น การฉีดจะมีความเสี่ยงมากกว่าการรับประทาน
3. เพศหญิงจะมีความเสี่ยงมากกว่าเพศชาย
4. ประวัติภูมิแพ้ (atopy) ปัจจุบันพบว่าไม่สัมพันธ์กับปฏิกริยาการแพ้ยาเพนิซิลลิน ยกเว้นในผู้ที่เป็นโรคหอบหืดซึ่งจะมีความเสี่ยงต่อการแพ้ยาเพนิซิลลินแบบรุนแรงมากกว่าคนที่ไม่ได้โรคหอบหืด
5. อายุ พบมากที่สุดที่ช่วงอายุ 20-49 ปี และในผู้ป่วยสูงอายุจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดปฏิกริยาการแพ้ยาที่รุนแรงถึงชีวิตมากกว่าคนอายุน้อย

**การแพ้ยาเพนิซิลลินแบบไม่จับพลาซึม (Non-IgE mediated penicillin hypersensitivity)**

คือ ปฏิกริยาการแพ้ยาเพนิซิลลินที่เกิดหลังจากได้รับยา 1 ชั่วโมงเป็นต้นไป โดยอาการที่เกิดเป็นได้หลากหลาย เช่นผื่นแบบ maculopapular หรือ morbilliform exanthems อาจเป็น delayed-urticarial/angioedema, exfoliative dermatitis, AGEF, bullous exanthemas, SJS, TEN หรือมีอวัยวะภายในผิดปกติร่วมด้วยเช่น hepatitis ใน drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) เป็นต้น<sup>8</sup>

**ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดปฏิกริยาการแพ้ยาเพนิซิลลินแบบไม่จับพลาซึม**

1. การติดเชื้อบางชนิด โดยส่วนใหญ่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อปฏิกริยาการแพ้แบบไม่จับพลาซึม โดยจะสัมพันธ์กับการติดเชื้อกลุ่ม Herpes

เช่น Epstein-Barr virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV), Human herpes virus (HHV) เป็นต้น<sup>3</sup>

2. พันธุกรรม มักเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการแพ้แบบไม่จับปล้นมากกว่า<sup>3</sup>

### ข้อบ่งชี้ในการตรวจการแพ้ยาเพนนิซิลลินทางผิวหนังในผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยแพ้ยาเพนนิซิลลิน<sup>3</sup>

1. ผู้ป่วยที่แพ้ยาปฏิชีวนะหลายชนิด
2. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะบ่อยครั้ง เช่น ผู้ป่วยที่มี bronchiectasis, cystic fibrosis,
3. Immunodeficiency เป็นต้น
4. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแตม
5. ผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้แบบ anaphylaxis ระหว่างดมยาสลบเมื่อได้รับยาเพนนิซิลลินร่วมกับยาดมสลบหลายชนิด

### ไม่แนะนำให้ตรวจการแพ้ยาเพนนิซิลลินทางผิวหนังในกรณีต่อไปนี้<sup>3</sup>

1. อาการแพ้เป็นลักษณะผ่านทางกลไก IgG หรือ IgM
2. มีประวัติแพ้ยาเพนนิซิลลินในครอบครัว แต่ตัวผู้ป่วยเองไม่เคยมีประวัติ
3. ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ยาเบต้าแลคแตม แต่เคยรับยาเพนนิซิลลินได้อย่างปลอดภัย
4. ไม่แนะนำให้ทำ intradermal skin testing ต่อยาเพนนิซิลลินในผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (Severe Cutaneous Adverse Reactions: SCARs) เช่น TEN, SJS, AGEP ส่วนการทดสอบโดยวิธี patch test แม้จะปลอดภัยกว่า แต่ก็อาจเกิดปฏิกิริยาการแพ้ที่รุนแรงได้ ดังนั้นหากจะทำ ต้องทำด้วยความระมัดระวัง<sup>3</sup>

### การวินิจฉัยการแพ้ยาเพนนิซิลลิน

#### 1. การทดสอบการแพ้ทางผิวหนัง (Skin tests)<sup>3,7,8</sup>

##### 1.1 Skin prick test

ใช้สำหรับการตรวจปฏิกิริยาการแพ้แบบจับปล้น (immediate reaction) โดยนำยา major determinants ที่ใช้ทดสอบคือ benzylpenicilloyl-polysine และนำยา minor determinants ที่ใช้ทดสอบคือ minor determinant mixed หรือใช้ Penicillin G ที่ความเข้มข้น 10,000 U/mL แทน ส่วนในกรณีที่ผู้ป่วยมีการแพ้ยาอะม็อกซิซิลลิน (amoxicillin) แอมพิซิลลิน (ampicillin)

เซฟาโลสปอริน (cephalosporin) อาจทดสอบ skin prick test ต่อยาชนิดนั้นๆ ด้วย<sup>6</sup>

การทำ skin prick test ต่อยาเพนนิซิลลินจะใช้ normal saline เป็น negative control และใช้ histamine เป็น positive control โดยบริเวณที่ทดสอบด้วย normal saline ควรได้ผลเป็นลบ และบริเวณที่ทดสอบด้วย histamine ควรได้ผลเป็นบวก หากบริเวณที่ทดสอบด้วย normal saline ได้ผลเป็นบวก แสดงถึงการเกิดผลบวกложง (false positive) ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติของผิวหนัง หากบริเวณที่ทดสอบด้วย histamine ได้ผลเป็นลบ ทั้งที่ผิวหนังบริเวณที่ใช้ตรวจไม่มีลักษณะผิดปกติ อาจแสดงว่าผู้ป่วยไม่ได้หยุดยาที่ออกฤทธิ์ antihistamine มาก่อนทดสอบ หรือหยุดยามาไม่นานเพียงพอที่ร่างกายจะกำจัดยาได้หมด ทำให้เกิดเป็นผลลบложง (false negative) ขึ้นได้ การอ่านผลจะทำหลังจากเริ่มทำการทดสอบ 15-20 นาที<sup>7</sup>

การแปลผล skin prick test ถือว่าผลเป็นบวกเมื่อขนาดโดยเฉลี่ยของเส้นผ่านศูนย์กลางผื่นนูน (wheal) มีขนาดตั้งแต่ 3 มิลลิเมตรขึ้นไป ซึ่งแสดงถึงการมีความไวต่อสารนั้น<sup>7</sup> เมื่อผลเป็นบวกแสดงว่าผู้ป่วยมีความเป็นไปได้สูงที่จะแพ้ยา จึงไม่แนะนำให้ทำ intradermal test ต่อ แต่หากผลเป็นลบ แนะนำให้ทำ intradermal test ต่อไป<sup>3</sup>

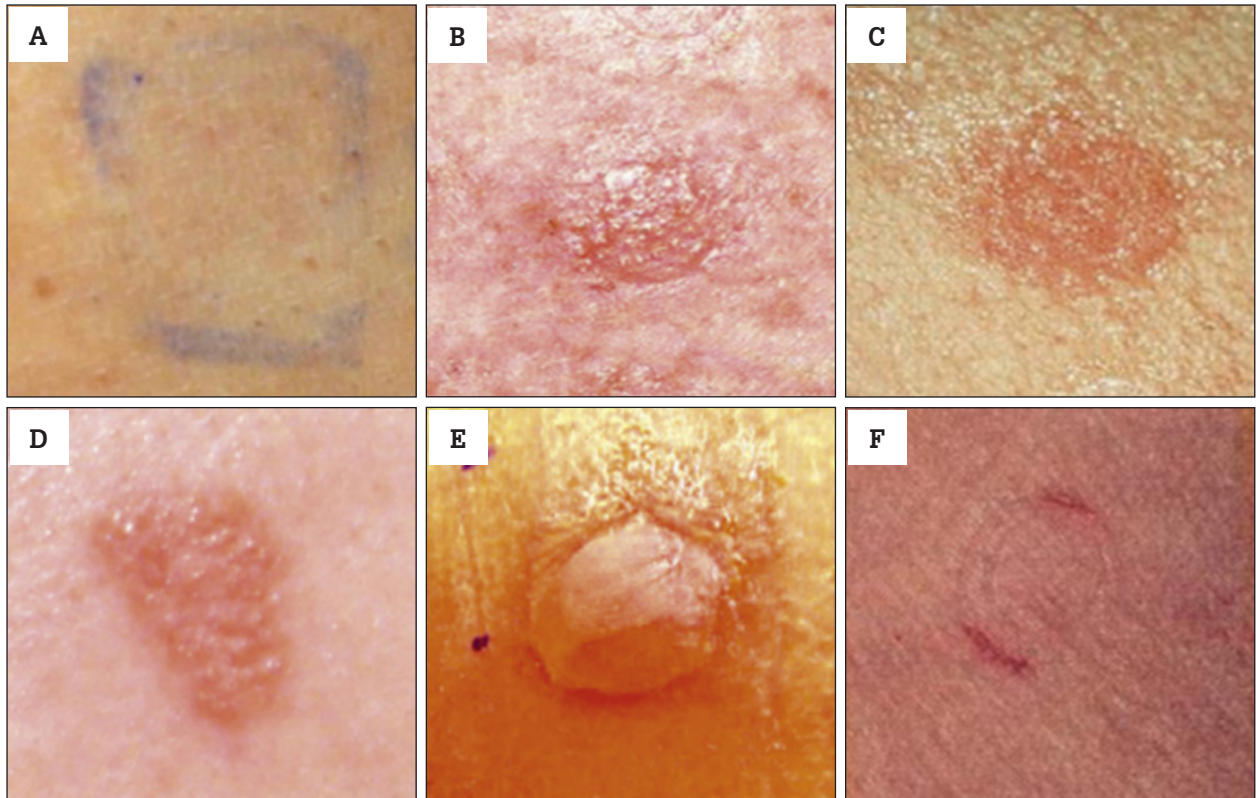
#### 1.2 Intradermal skin test

สามารถทดสอบได้ทั้งปฏิกิริยาการแพ้แบบจับปล้น (immediate reaction) และแบบไม่จับปล้น (non-immediate reaction) โดยถ้าจะตรวจปฏิกิริยาการแพ้แบบไม่จับปล้น จะใช้วิธีการอ่านผลแบบ delayed reading

##### 1.2.1 Intradermal skin test สำหรับการทดสอบปฏิกิริยาการแพ้แบบจับปล้น (immediate reaction) ในกรณีที่ผลการทดสอบ skin prick test เป็นลบ

ทำโดยการฉีดสาร major และ minor determinants ข้างต้น เข้าในชั้นผิวหนัง (intradermal) แล้วสังเกตอาการว่ามีปฏิกิริยาการแพ้เกิดขึ้นหรือไม่ ยาหรือสารที่นำมาทดสอบวิธีนี้จะต้องปลอดเชื้อ (sterile)<sup>7</sup>

การแปลผล intradermal test สำหรับการทดสอบปฏิกิริยาการแพ้แบบจับปล้นจะอ่านผลหลังเริ่มทำการทดสอบ 15-20 นาที<sup>3</sup> โดยถือว่าเป็นบวกเมื่อขนาดโดยเฉลี่ยของเส้นผ่านศูนย์กลางผื่นนูนขณะอ่านผล มีขนาดใหญ่ขึ้นกว่าผื่นนูนที่เกิดขึ้นจากการฉีดสารที่ทดสอบเข้าไปในชั้นผิวหนังในตอนเริ่มต้นตั้งแต่ 3 มิลลิเมตรขึ้นไป<sup>3</sup>



**A:** negative reaction; **B:** doubtful reaction with faint erythema only; **C:** (1+) weakly positive reaction with non-vesicular erythema, infiltration, possible papules; **D:** (2+) strong positive reaction with vesicular erythema, infiltration and papules; **E:** (3+) extreme positive reaction with intense erythema and infiltration, coalescing vesicles, bullous reaction; **F:** (IR) irritant reaction

**Figure 2** เกณฑ์การแปลผล skin patch test ตามเกณฑ์ของ European Environmental and contact dermatitis<sup>9</sup>

**1.2.2 Delayed reading intradermal skin test สำหรับการทดสอบปฏิกิริยาการแพ้แบบไม่จับพลงัน (non-immediate reaction)**

ใช้หลักการการทดสอบและเลือกยาเหมือนการทดสอบปฏิกิริยาการแพ้ทางผิวหนังแบบจับพลงันแต่อ่านผลที่ 48 และ 72 ชั่วโมงหลังจากที่เริ่มทำการทดสอบ โดยถือว่าผลเป็นบวก เมื่อขนาดโดยเฉลี่ยของเส้นผ่านศูนย์กลางผื่นขณะอ่านผล มีขนาดใหญ่ขึ้นกว่าผื่นผื่นที่เกิดขึ้นจากการฉีดสารที่ทดสอบเข้าไปในชั้นผิวหนังในตอนเริ่มต้นตั้งแต่ 3 มิลลิเมตรขึ้นไป<sup>3,8</sup>

**1.3 Skin patch test**

ใช้ในการตรวจปฏิกิริยาการแพ้แบบไม่จับพลงัน ใช้วิธีการนำสารหรือยาที่สงสัยว่าผู้ป่วยจะแพ้ เช่น เบนซิลเพนนิซิลิน (benzylpenicillin) แอมพิซิลลิน (ampicillin) อะม็อกซิซิลลิน (amoxicillin) มาแปะไว้บนผิวหนัง ทิ้งไว้ 48 ชั่วโมง อ่านผลที่ 15 นาที 24 ชั่วโมง 48-72 ชั่วโมง 96 ชั่วโมง และ 7 วัน<sup>3,8</sup> โดยตรวจหลังจากที่เอาแผ่นแปะออก การแปลผลยึดตามเกณฑ์

ของ European Environmental and contact dermatitis<sup>9</sup> (Figure 2)

ข้อจำกัดประการหนึ่งของการตรวจปฏิกิริยาการแพ้ทางผิวหนังทุกวิธีที่กล่าวไปแล้ว คือ สภาพผิวหนังของผู้รับการตรวจต้องเป็นปกติ และควรทำการตรวจหลังจากที่อาการแพ้ยาสงบลงแล้วอย่างน้อย 2 สัปดาห์ขึ้นไป เพราะหากทดสอบเร็วเกินไป อาจได้ผลลบลวงได้

**2. การทดสอบการแพ้ทางห้องปฏิบัติการ** เช่น specific immunoglobulin E (IgE), basophil activation test (BAT), lymphocyte transformation test (LTT) เป็นต้น<sup>3,8</sup>

**3. Drug provocation test (DPT)**

เป็นวิธีการตรวจมาตรฐาน (Gold standard) สำหรับยืนยันว่าผู้ป่วยมีปฏิกิริยาแพ้ยานั้นจริงหรือไม่ แต่ห้ามทดสอบในผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ทางผิวหนังอย่างรุนแรง (SCARs) เช่น SJS, TEN, AGEP และในการทดสอบควรทำในโรงพยาบาล โดยมีผู้เชี่ยวชาญกำกับดูแลอย่างใกล้ชิด<sup>3</sup>

**ความแม่นยำของการทดสอบการแพ้ยาเพนนิซิลลินทางผิวหนัง**

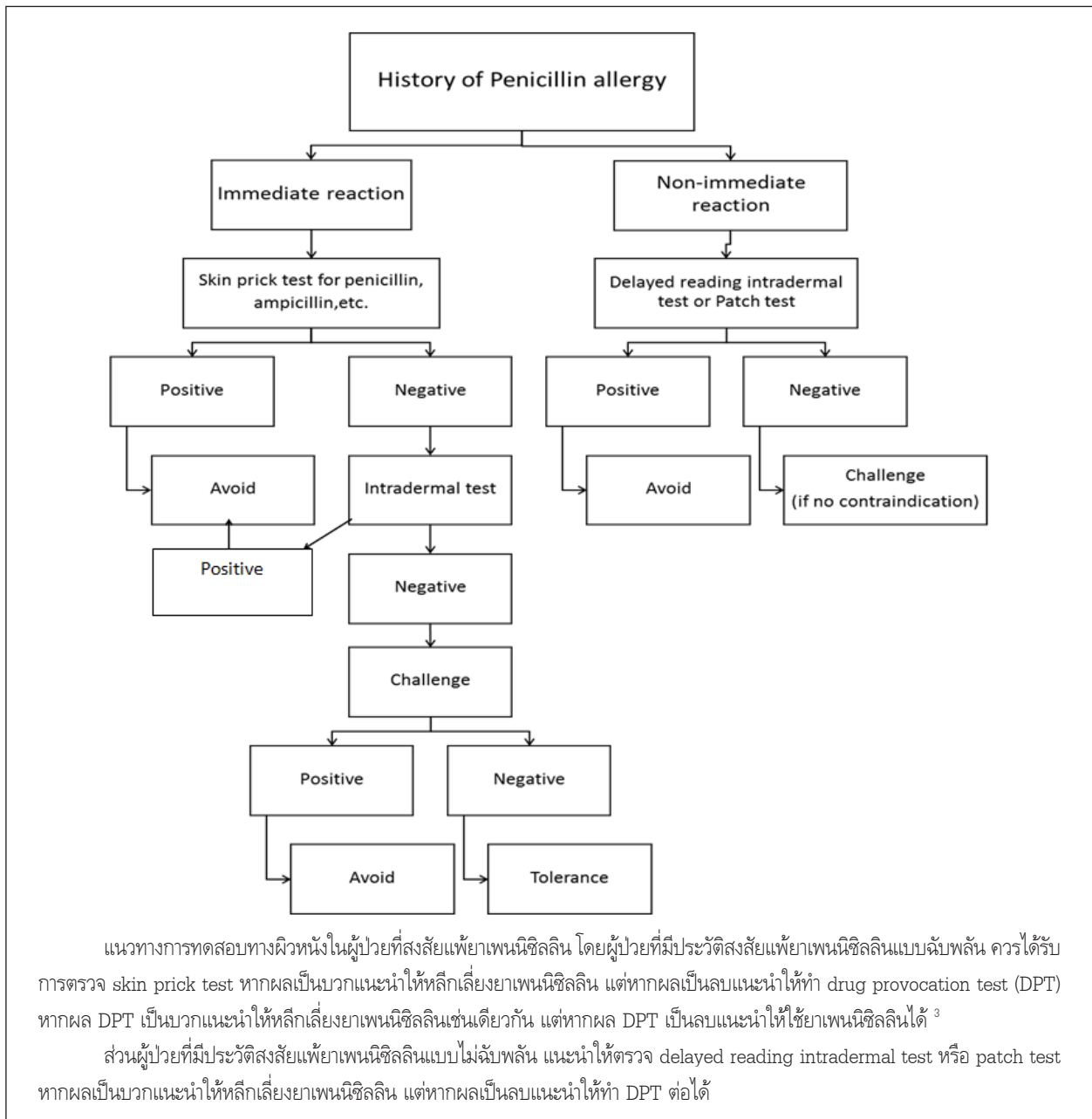
ในกรณีที่ใช้สาร major และ minor determinants ในการทดสอบ พบว่าร้อยละ 99 ของผู้ป่วยที่ผลการทดสอบเป็นลบจะสามารถใช้ยาเพนนิซิลลินได้อย่างปลอดภัย และร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ผลการทดสอบเป็นบวกจะมีปฏิกิริยาการแพ้ต่อยาเพนนิซิลลิน<sup>1</sup>

หากใช้สาร benzyl penicilloyl และ penicillin G (แทน minor determinants) ในการทดสอบจะพบว่ามีร้อยละ 97 ของผู้ป่วยที่ผลการทดสอบเป็นลบจะสามารถใช้ยาเพนนิซิลลินได้อย่างปลอดภัย<sup>1</sup>

**ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงจะทดสอบการแพ้ยาอย่างไร**

ผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาการแพ้ทางผิวหนังอย่างรุนแรง (SCARs) เช่น SJS, TEN, AGEP, severe bullous exanthems แนะนำตรวจโดยวิธี patch test เฉพาะเมื่อประเมินแล้วพบว่าประโยชน์จากการทดสอบ ค้ำค้ำกับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นเท่านั้น (Figure 3)

- ถ้าผลเป็นบวก แสดงว่าน่าจะแพ้ยาจริง ไม่ควรตรวจ intradermal test ต่อ<sup>3</sup>
- ถ้าผลเป็นลบ อาจตรวจ intradermal test ต่อด้วยความ



**Figure 3** แนวทางการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนัง ต่อยาเพนนิซิลลิน<sup>3</sup>

ระมัดระวัง<sup>8</sup>

- ไม่แนะนำการทำ drug provocation test (DPT) ในทุกกรณี<sup>8</sup>

### ความปลอดภัยในการทำการทดสอบปฏิกิริยาการแพ้ทางผิวหนัง

1. อัตราการเกิดปฏิกิริยาการแพ้หลายระบบ (systemic) พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1<sup>1</sup>
2. ปฏิกิริยาการแพ้รุนแรง รวมถึง anaphylaxis หรือเสียชีวิต ยังไม่เคยมีรายงาน<sup>1</sup>
3. ปฏิกิริยาการแพ้มักจะเกิดในกรณีที่ขนาดของยาที่ใช้ในการทำการทดสอบการแพ้ทางผิวหนังมากกว่าปกติ หรือ ทำการทดสอบแบบ intradermal skin test เลย โดยไม่ได้ทำ skin prick test ก่อน<sup>1</sup>
4. ไม่แนะนำให้ทำการทดสอบในผู้ป่วยรายที่แพ้ยาทางผิวหนังอย่างรุนแรง (SCARs) เช่น SJS, TEN, AGEP, severe bullous exanthems จากเพนนิซิลินหรือยาในกลุ่มเบต้าแลคเตม<sup>1</sup>

### คำแนะนำหลังการทดสอบการแพ้ยาเพนนิซิลิน

ร้อยละ 99 ของผู้ป่วยที่ทำการทดสอบการแพ้ทางผิวหนังต่อยาเพนนิซิลินแล้วได้ผลลบ สามารถใช้เพนนิซิลินได้อย่างปลอดภัยโดยไม่เคยมีรายงานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบรุนแรง<sup>1,3</sup> สำหรับผู้ป่วยที่ทำการทดสอบการแพ้ทางผิวหนังต่อยาเพนนิซิลินแล้วได้ผลบวกต่อ major หรือ minor determinants ของเพนนิซิลิน หรือทั้งคู่ แนะนำให้เลี่ยงไปใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นแทน แต่หากจำเป็นต้องใช้ยาเพนนิซิลินหรือ ยาในกลุ่มเบต้าแลคเตมจริง ควรทำ desensitization<sup>3</sup>

### Desensitization

คือ การให้ยาที่ผู้ป่วยแพ้ โดยเริ่มที่ปริมาณต่ำมากและค่อยๆ เพิ่มปริมาณทีละน้อย เพื่อทำให้เซลล์มาสต์ไม่ตอบสนองต่อ specific antigen<sup>1</sup> กล่าวคือยานั้น และไม่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ขึ้น

การทำ desensitization สามารถทำได้หลายวิธี เช่น การรับประทาน หรือให้ทางหลอดเลือด ซึ่งการรับประทานจะปลอดภัยกว่าการให้ทางหลอดเลือด<sup>1</sup> โดยแนะนำให้เริ่มต้นจากการให้ยาในขนาด 1/10,000 ของขนาดยาที่ใช้ในการรักษาตามปกติ (therapeutic dose) และเพิ่มขนาดทุกๆ 15 นาที หากไม่เกิดอาการผิดปกติ

ปกติ จนกว่าจะถึงขนาดยาที่ต้องการใช้ในการรักษา ถ้าระหว่างทำมีอาการแพ้ไม่รุนแรง เช่น คันตามผิวหนัง ผื่นลมพิษ น้ำมูก สามารถให้ยาที่ใช้รักษาตามอาการ เช่น antihistamine และให้ยาที่ก้างการทำ desensitization ต่อไปในขนาดเท่าเดิมจนกว่าผู้ป่วยจะไม่มีอาการแพ้เกิดขึ้น จึงค่อยเพิ่มปริมาณยาต่อไปตามแผนการเดิม แต่หากมีอาการแพ้รุนแรง เช่น ภาวะกล่องเสียงบวม (laryngeal edema) อาจต้องได้รับยาอีพิเนพรีน (epinephrine) ไดเฟนไฮดรามีน (diphenhydramine) หรือจนถึงขั้นใส่ท่อช่วยหายใจ กรณีนี้ควรหยุดการทำ desensitization และดูแลรักษาผู้ป่วยให้อาการคงที่ก่อน จากนั้นหากยังจำเป็นจะต้องทำ desensitization ต่อให้ลดขนาดยาลงจากเดิม 1/3 หรือน้อยกว่านั้น<sup>1</sup> และอาจเพิ่มขนาดยาในอัตราที่ช้าลง และต้องสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด จนกว่าจะถึงขนาดยาที่ใช้ในการรักษา

เมื่อการทำ desensitization ต่อยาเพนนิซิลินสำเร็จ ควรให้การรักษาผู้ป่วยด้วยยาเพนนิซิลินต่อเนื่องจากการทำ desensitization ไปเลย เพื่อมิให้ผู้ป่วยกลับเข้าสู่สภาวะ IgE-sensitive state เพราะหากหยุดการให้ยามากกว่า 12 ชั่วโมง อาจทำให้ผู้ป่วยกลับเข้าสู่สภาวะ IgE-sensitive state ได้ ซึ่งหากเกิดภาวะเช่นนั้นขึ้นแล้ว แต่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาเพนนิซิลินต่อ จะต้องทำการ desensitization ต่อยาเพนนิซิลินใหม่อีกครั้ง<sup>1,3</sup>

### ข้อจำกัดของการทำ desensitization ต่อยาเพนนิซิลิน

การทำ desensitization ไม่สามารถป้องกันปฏิกิริยาการแพ้แบบ non-IgE-mediated ได้ เช่น serum sickness หรือ hemolytic anemia เป็นต้น<sup>1</sup>

ผู้ป่วยที่ผ่านการทำ desensitization ต่อยาเพนนิซิลินและได้รับยาเพนนิซิลินอย่างปลอดภัยจนเสร็จสิ้นการรักษาแล้ว เมื่อผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาเพนนิซิลินหรือยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคเตมครั้งใหม่ แนะนำให้ทำการตรวจการแพ้ทางผิวหนังอีกครั้ง เพื่อดูว่ามีปฏิกิริยาการแพ้หรือไม่ ถ้ามีปฏิกิริยาการแพ้ แนะนำให้ทำ desensitization อีกครั้ง<sup>1,3</sup>

### ปฏิกิริยาการแพ้ยาเพนนิซิลินข้ามชนิดกลุ่มกับยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactam อื่นๆ (Cross-reactivity with other beta-lactams)

1. เซฟาโลสปอริน (cephalosporins) เนื่องจากยาเซฟาโลสปอรินเป็นยาที่มี common beta-lactam ring เหมือนกับยา

เพนนิซิลลิน ก่อนปี ค.ศ. 1980 มีรายงานว่าร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยที่แพ้ยาเพนนิซิลลินจะแพ้ยาเซฟาโลสปอริน<sup>1</sup> ต่อมาพบว่า ความชุกลดลงเหลือเพียงร้อยละ 2<sup>1</sup> ทั้งนี้อาจเป็นเพราะยาเซฟาโลสปอรินรุ่นใหม่จะมีวิธีการการเตรียมยาที่ลดการปนเปื้อนของส่วนประกอบของยาเพนนิซิลลิน อีกทั้งปัจจุบันการใช้ยาเซฟาโลทิน (cephalothin) และเซฟาโลริดีน (cephaloridine) ไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากยาทั้งสองตัวนี้มี side chain ที่เหมือน benzylpenicillin<sup>1</sup> และพบว่าปฏิกิริยาการแพ้ข้ามกลุ่มกับเพนนิซิลลินจะลดลงตามรุ่นของยาเซฟาโลสปอรินด้วย โดยยารุ่นที่สองของเซฟาโลสปอรินพบปฏิกิริยาการแพ้ข้ามกลุ่มกับเพนนิซิลลินร้อยละ 10 และ ยารุ่นที่สามของเซฟาโลสปอริน พบร้อยละ 2-3 เป็นต้น<sup>3</sup>

ผู้ป่วยที่ไม่แพ้ยาเพนนิซิลลินก็สามารถแพ้ยาเซฟาโลสปอรินได้ เพราะอาจแพ้ที่ side chain ของเซฟาโลสปอริน ไม่ได้แพ้ที่ beta-lactam ring<sup>1</sup> ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ยาเพนนิซิลลินหรือ เซฟาโลสปอริน และจำเป็นต้องใช้ยาเซฟาโลสปอริน แนะนำให้ทำการทดสอบการแพ้ทางผิวหนังทั้งต่อยาเพนนิซิลลินและเซฟาโลสปอรินจากเหตุผลข้างต้น<sup>1</sup>

แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยแพ้ยาเซฟาโลสปอรินแบบฉับพลัน แต่จำเป็นต้องใช้ยาดังกล่าว โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม (Figure 4)

● **กลุ่มที่ต้องการใช้ยาเพนนิซิลลิน** ทำการทดสอบทางผิวหนังต่อยาเพนนิซิลลิน benzylpenicillolyl และ แอมพิซิลลิน (ampicillin) อะม็อกซิซิลลิน (amoxicillin)

● หากผลเป็นลบต่อตัวใดตัวหนึ่งขึ้นไป แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาเซฟาโลสปอริน หรือถ้าจำเป็นที่จะต้องให้ยา แนะนำให้ทำ desensitization ก่อนใช้ยาดังกล่าว

● หากผลทดสอบเป็นลบต่อยาทั้ง 4 ชนิด แนะนำให้ challenge ยาเพนนิซิลลิน โดยการทำให้ DPT ถ้าหากผลเป็นลบ แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาเซฟาโลสปอริน หรือถ้าจำเป็นที่จะต้องให้ยา แนะนำให้ทำ desensitization ก่อนใช้ยาดังกล่าว แต่หากผลเป็นลบ สามารถให้ยาเซฟาโลสปอรินได้อย่างปลอดภัย<sup>3</sup>

● **กลุ่มที่ต้องการใช้ยาเซฟาโลสปอริน (cephalosporin)** ให้ทำการทดสอบทางผิวหนังต่อยาเพนนิซิลลิน และเซฟาโลสปอริน (cephalosporin)

● ผลเป็นลบทั้งคู่ แนะนำให้ challenge ยาเพนนิซิลลิน โดยการทำให้ DPT หากผลเป็นลบสามารถให้ยาเซฟาโลสปอรินได้อย่างปลอดภัย แต่หากผลเป็นลบแนะนำให้ challenge ยา

เซฟาโลสปอริน โดยการทำให้ DPT เช่นกัน หากผลการ challenge ยาเซฟาโลสปอรินเป็นลบสามารถให้ยาเซฟาโลสปอรินได้อย่างปลอดภัย แต่หากผลเป็นลบแนะนำให้ challenge ยาเซฟาโลสปอริน โดยการทำให้ DPT หรือทำการทดสอบทางผิวหนังต่อยาเซฟาโลสปอริน ที่มี side chain ต่างกัน

● ผลบวกต่อเพนนิซิลลิน และผลลบต่อเซฟาโลสปอริน แนะนำให้ challenge ยาเซฟาโลสปอริน โดยการทำให้ DPT หากผลเป็นลบสามารถให้ยาเซฟาโลสปอรินได้อย่างปลอดภัย หากผลเป็นลบแนะนำให้ challenge ยาเซฟาโลสปอริน โดยการทำให้ DPT หรือทำการทดสอบทางผิวหนังต่อยาเซฟาโลสปอริน ที่มี side chain ต่างกัน

● ผลเป็นลบต่อเพนนิซิลลิน แต่ผลเป็นบวกต่อเซฟาโลสปอริน แนะนำให้ challenge ยาเซฟาโลสปอริน โดยการทำให้ DPT หรือทำการทดสอบทางผิวหนังต่อยาเซฟาโลสปอริน ที่มี side chain ต่างกัน<sup>3</sup>

**2. คาร์บาพีเนม (Carbapenems)** เช่น เมอโรพีเนม (meropenem) อิมิพีเนม (imipenem) เป็นต้น จากการศึกษาล่าสุดพบว่ามีการแพ้ยาเซฟาโลสปอรินระหว่างเพนนิซิลลิน กับ เมอโรพีเนมเพียงร้อยละ 0.9<sup>3</sup> ปัจจุบันการทดสอบการแพ้ยาเซฟาโลสปอรินทางผิวหนัง ยังไม่ได้รับการตรวจสอบความแม่นยำที่เที่ยงตรง และยังไม่มีคำแนะนำออกมาเป็นแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจน<sup>3</sup>

**3. โมโนแบคแตม (Monobactams)** เช่น แอสทรีโอแนม (aztreonam) มีรายงานการแพ้ยาเซฟาโลสปอรินน้อยกว่ายาเซฟาโลสปอริน<sup>10</sup> เพราะลักษณะโครงสร้างของยาเป็น single beta-lactam ring ที่ไม่มี bicyclic ring เหมือนยาเซฟาโลสปอริน โดยจากการศึกษาในผู้ป่วย 78 คน ที่มีการแพ้ยาแบบไม่ฉับพลันต่อยาเพนนิซิลลิน เมื่อนำมาทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังกับแอสทรีโอแนม ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีปฏิกิริยาการแพ้ต่อยาแอสทรีโอแนม แต่พบว่าแอสทรีโอแนมมีโอกาสเกิดการแพ้ยาเซฟาโลสปอรินกับเซฟแทสลิดีน (ceftazidime) ได้ เนื่องจากยาที่มี side chain ที่เหมือนกัน โดยจากการศึกษาในผู้ป่วย 11 คน ที่แพ้ยาเซฟแทสลิดีน มี 1 คนที่มีปฏิกิริยาการแพ้ต่อแอสทรีโอแนม<sup>10</sup>

## สรุป

ผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยการแพ้ยาเพนนิซิลลิน โดยที่ยังไม่ได้รับการยืนยันว่าแพ้ยาเพนนิซิลลินจริงหรือไม่ อาจทำให้เสียโอกาส

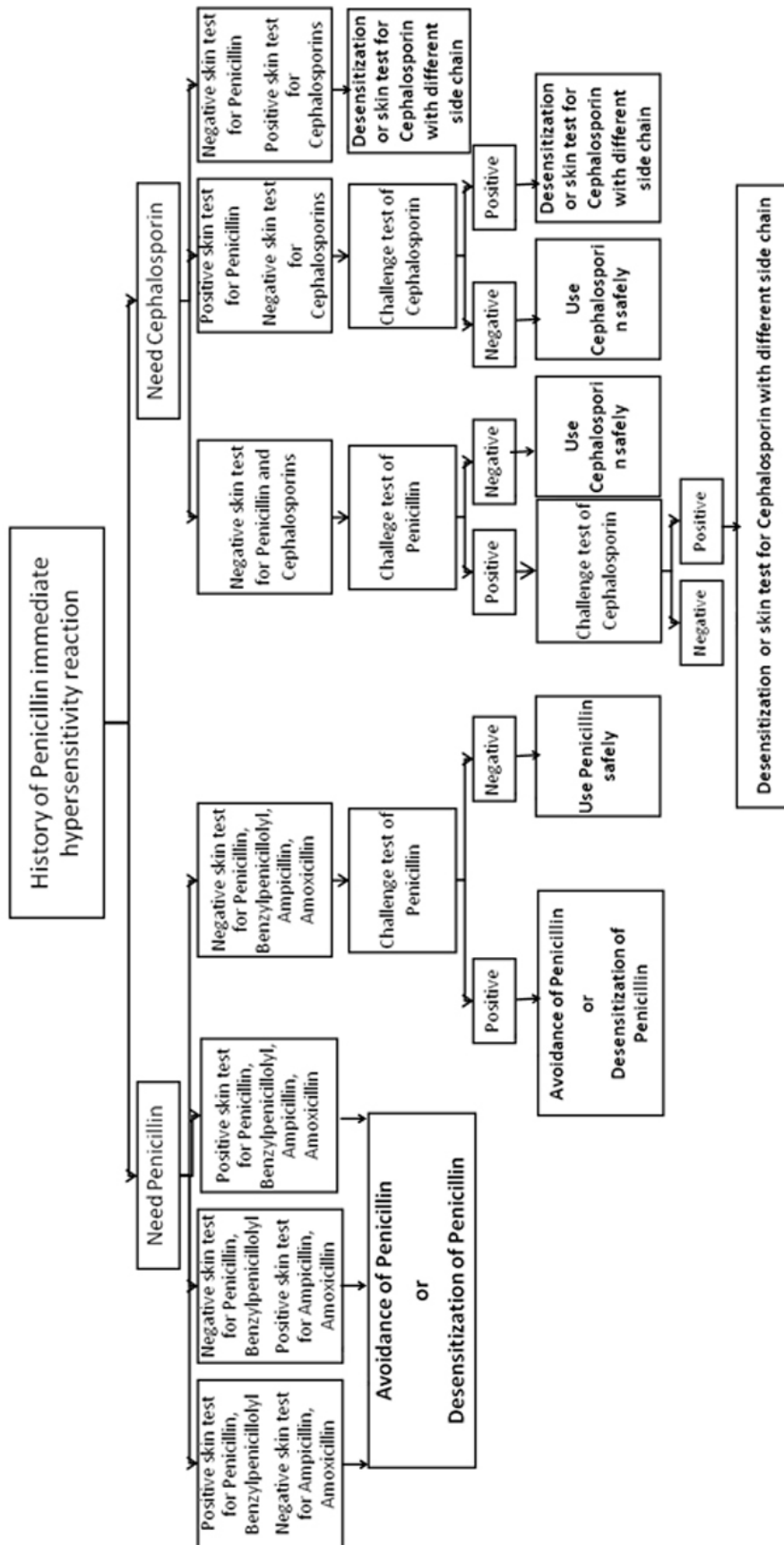


Figure 4 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เป็นประวัติแพ้ยาเพนนิซิลินแบบซับซ้อน

ในการใช้ยากลุ่มนี้ในการรักษาภาวะติดเชื้อ ส่งผลให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยา เสี่ยงต่อผลข้างเคียงจากยาอื่นที่ต้องเปลี่ยนไปใช้แทนยาเพนนิซิลลิน หรือเสียค่าใช้จ่ายในการรักษามากขึ้น การทดสอบการแพ้ทางผิวหนังต่อยาเพนนิซิลลินจึงเป็นการตรวจที่มีประโยชน์สามารถช่วยยืนยันการวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยแพ้ยาเพนนิซิลลินจริงหรือไม่ ซึ่งมีหลายวิธี โดยมีความแม่นยำและปลอดภัย สามารถตรวจยืนยันได้ทั้งปฏิกิริยาการแพ้แบบเฉียบพลัน และไม่เฉียบพลัน พร้อมทั้งเป็นแนวทางสำหรับการเฝ้าระวังการแพ้ข้ามกลุ่มไปยังยากลุ่มเบต้าแลคแตมชนิดอื่นได้อีกด้วย สำหรับผู้ป่วยที่แพ้ยาเพนนิซิลลินจริง หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาดังกล่าวอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ ก็อาจสามารถทำ desensitization ต่อยาเพนนิซิลลินได้ เพื่อเพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะสามารถใช้ยาดังกล่าวอย่างปลอดภัยเช่นกัน

### เอกสารอ้างอิง

1. Mercedes E. Arroliga, Lily Pien. Penicillin allergy: Consider trying penicillin again. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2003;70: 313-4, 317-8, 320-1.
2. สถิติภาพรวม Adverse drug reaction ปี 1984-2016, ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ, สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข
3. R Mirakian, SC Leech, MT Krishna, AG Richter. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams, BSACI guideline, John Wiley Et Sons Ltd, *Clinical Et Expiramental Allergy* 2015;45:300-27.
4. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:201-19.
5. Celik GE, et al. Middleton's Allergy Principle and Practice, 8<sup>th</sup> edition.
6. Edwards IR, Aronson JK. Adverse Drug Reactions: Definitions, Diagnosis, and Management. *Lancet* 2000;356(9237):1255-9.
7. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W, et al. Blackwell Munksgard. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58: 961-72.
8. Romano A, Blanca M. Blackwell Munksgard. Diagnosis of non-immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59:1153-60.
9. Fonacier L, Bernstein DI, Pacheco K, Holness DL. Contact dermatitis: A Practice Parameter-update 2015. *Allergy Clin Immunolpract* May/June 2015;3(Suppl 3):S1-39. doi:10.1016/j.jaip.2015.02.009.
10. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy ClinImmunol* 2010;126:994-9.