

Grzegorz PORĘBSKI
Ewa CZARNOBILSKA

Częstość zgłaszania alergii na leki u dzieci szkolnych

drug allergy prevalence school children

Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej
IJJ CM
Kierownik:
Dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska

Dodatkowe słowa kluczowe:

działania niepożądane leków
antybiotyki
alergia na leki
nadwrażliwość na leki
epidemiologia
dzieci

Additional key words:

adverse drug reactions
antibiotics
drug allergy
drug hypersensitivity
epidemiology
children

Założenia. Działania niepożądane leków, a szczególnie polekowe reakcje nadwrażliwości (DHR, drug hypersensitivity reactions) są powszechnym problemem, który ma wpływ na preskrypcję lekarską. W porównaniu z danymi pochodzącymi z populacji osób dorosłych i hospitalizowanych dane epidemiologiczne o częstości DHR w ogólnych populacjach pediatrycznych są niewystarczające. W obecnym badaniu oceniliśmy częstość alergii na leki raportowanej przez rodziców u dzieci szkolnych.

Metody. Wykonano przekrojowe badanie populacji ogólnej dzieci sześć- i siedmioletnich z Krakowa. Przy użyciu kwestionariusza oceniano występowanie alergii na leki oraz pospolite alergenów środowiskowe. Zebrano cztery tysiące osiemdziesiąt kwestionariuszy.

Wyniki. Częstość alergii na leki według odpowiedzi udzielonych przez rodziców wyniosła 3,38% (138/4080). Najczęściej zgłaszanymi lekami były: penicylina i jej pochodne (39%), następnie sulfonamidy (25%), cefalosporyny (9%) i niesteroidowe leki przeciwbólowe przeciwzapalne (8%). Uczulenie na alergenów wziewne, pokarmowe lub hapteny nie było czynnikiem ryzyka alergii na leki.

Wnioski. Badanie wykazało, że skargi związane z alergią na leki u dzieci są częste. Chociaż wyniki opierają się jedynie na opinii rodziców, to wskazują jak wielu pacjentów potrzebuje pełnej diagnostyki do wykluczenia lub potwierdzenia alergii na leki. W przeciwnym razie stosują oni leki alternatywne, zwykle mniej skuteczne i/lub droższe.

Background: Adverse drug reactions, especially drug hypersensitivity reactions (DHR) are common problem, which impacts on prescription choices. In general pediatric populations data on the epidemiology of DHRs are scarce compared to in-patient and adult populations. In the current study, we assess the prevalence of parental-reported drug allergy in school children.

Methods: We performed a cross-sectional survey of a general 6- to 7-year-old children population from Krakow. The life occurrence of drug allergy along with basic data on sensitization to common environmental allergens was assessed using a self-administered questionnaire. Four thousand eighty questionnaires were collected.

Results: The prevalence of drug allergy according to answers given by parents was 3.38% (138/4080). The most common reported drugs were penicillin and its derivatives (39%), followed by sulphonamides (25%), cephalosporins (9%) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (8%). Sensitization to inhalant allergens, food allergens or haptens was not significant risk factor for drug allergy.

Conclusions: The study showed that drug allergy claims in children are highly prevalent. Although results are based on parental perception, they point out how many patients need complete diagnostic work-up to confirm or exclude drug allergy. Otherwise they are treated with alternative drugs, which are usually less effective and/or more expensive.

Wstęp

Termin *alergia na leki* obejmuje szerokie spektrum manifestacji klinicznych i mechanizmów immunologicznych. Obowiązująca klasyfikacja definiuje alergię na leki, jako reakcję nadwrażliwości, o udowodnionym podłożu IgE-zależnym lub mediowanym komórkowo [1]. Ogólniejsze pojęcie *działanie niepożądane leku* oznacza z kolei szkodliwą i niezamierzoną reakcję na lek przyjęty w zwykłej dawce [2]. Działanie niepożądane leków są nie tylko istotną przyczyną schorzeń jatrogennych, ale również źródłem olbrzymich kosztów pośrednich i

bezpośrednich obciążających system opieki zdrowotnej [3-6]. Przyjmuje się, że reakcje nadwrażliwości odpowiadają za 10-30% polekowych działań niepożądanych [7]. Wielu chorych doświadczających reakcji nadwrażliwości zostaje uznanych za uczulonych na dany lek bez dalszej diagnostyki [3,8-10], która zwykle jest trudna, ponieważ pierwotna reakcja najczęściej jest słabo udokumentowana i odległa w czasie.

Dane o epidemiologii alergicznych reakcji polekowych – w porównaniu z wiedzą o epidemiologii innych schorzeń alergicznych – są skąpe [11-15]. Część publikacji

Adres do korespondencji:
Dr Grzegorz Porębski
Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej
UJ CM
ul. Śniadeckich 10, 31-548 Kraków

dotyczy tylko częstości występowania alergii na poszczególne grupy leków [16-18] lub polekowych reakcji alergicznych w określonych schorzeniach [19]. Większość badań została przeprowadzona w populacjach chorych hospitalizowanych i osób dorosłych, natomiast nieliczne są doniesienia na temat epidemiologii polekowych reakcji alergicznych u dzieci. W metaanalizie Impicciatore i wsp. częstość ich występowania w pediatrycznej populacji chorych hospitalizowanych i ambulatoryjnych oszacowano na odpowiednio 9,53% i 1,46% [20]. Biorąc pod uwagę, że różnice w częstości opisywanych reakcji zależą od różnic w rodzajach leków przepisywanych chorym w danym kraju i predyspozycji genetycznej danej populacji [21], potrzebne są kolejne badania w tej dziedzinie. Celem prezentowanej pracy była ocena częstości zgłaszania alergii na leki u dzieci szkolnych.

Materiał i metodyka

Badanie przeprowadzono metodą kwestionariuszową w ogólnej populacji dzieci sześć- i siedmioletnich zamieszkających w Krakowie. Odpowiedzi udzielili rodzice lub opiekunowie 4080 dzieci (1935 dziewczynek i 2145 chłopców). Podstawowe pytanie ankiety miało charakter otwarty i brzmiało: *Czy jesteś uczulony na coś? Jeśli tak - to, na co?* Dodatkowo zbierano informację o 1) aktualnym występowaniu kataru całorocznego lub sezonowego; 2) aktualnym występowaniu napadów duszności, kaszlu, świszczącego oddechu; 3) odległości miejsca zamieszkania od drogi o dużym natężeniu ruchu (poniżej/ powyżej 200 metrów).

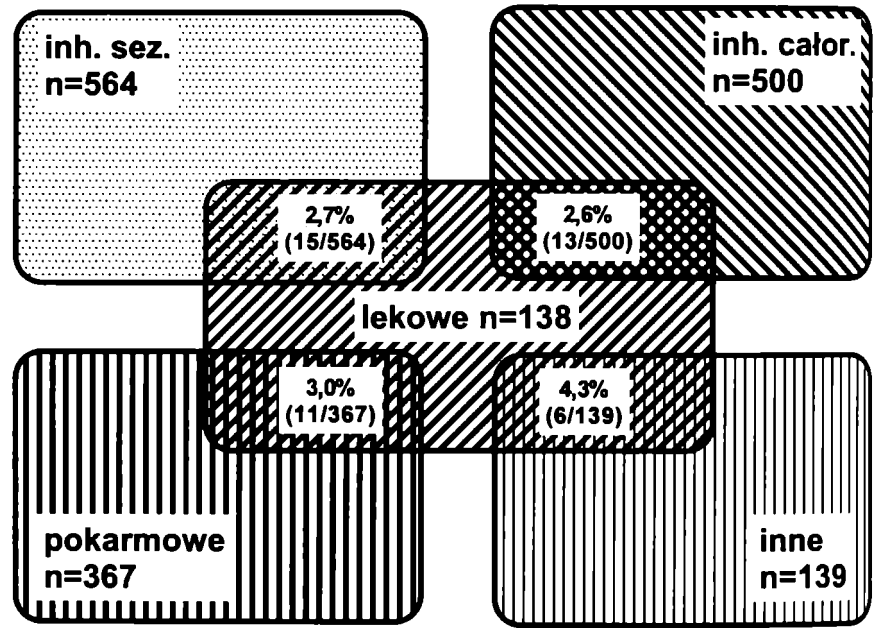
Do charakterystyki badanej grupy użyto typowych narzędzi statystyki opisowej. Porównania poszczególnych grup wykonywano testem chi². Do obliczeń wykorzystano oprogramowanie pakietu analityczno-statystycznego GraphPrism. Za znamienne statystycznie przyjęto wartości p<0,05 dla testu dwustronnego.

Wyniki

Częstość zgłaszania przez respondentów uczulenia na leki wyniosła 3,38% (138/4080). Dzieci, u których zgłaszano uczulenie na leki nie różniły się pod względem dystrybucji płci od pozostałych ankietowanych (p=0,8). Najczęściej wskazywanymi grupami leków były antybiotyki (79,6%) i

niesteroidowe leki przeciwbólowe przeciwzapalne (7,9%). Inne leki (ambroksol, butamirac, fenspiryd, furazydyna, Infanrix, nifuroksazyd, prometazyna, witamina C) wskazano w 7,9% przypadków. Natomiast 4,6% respondentów uważających, że ich dzieci są uczulone na leki nie zidentyfikowało dokładnie w swojej odpowiedzi tych leków. Dane podsumowuje tabela I. W grupie antybiotyków penicyliny-pochodne najczęściej jako przyczynę uczulenia zgłaszano amoksycylinę i połączenie amoksycyliny z kwasem klawulanowym oraz penicylinę, w grupie sulfonamidów połączenie sulfametoksazolu z trimetoprimem, a w grupie cefalosporyn - cefuroksym i cefaleksynę. Zgłoszono również po jednym przypadku uczulenia na doksycylinę, klindamycynę i amikacynę. W 14 przypadkach zgłoszono równoczesne uczulenie na więcej niż jeden

lek, przy czym w 12 przypadkach były to preparaty z różnych grup farmakologicznych, najczęściej beta-laktamy i sulfonamidy. Częstość zgłaszania uczulenia na leki w odniesieniu do uczulenia na inne grupy alergenów (w tym alergeny wziewne sezonowe i całoroczne, pokarmowe, hapteny, jady owadów) zaprezentowano na rycinie 2. Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem częstości zgłaszania uczuleń na pospolite alergeny pomiędzy uczulonymi i nieuczulonymi na leki (Tab. II). Współwystępowanie alergii na leki i pospolite alergeny obrazuje rycina 1. Na leki zgłaszało uczulenie 2,7% respondentów zgłaszających równocześnie uczulenia na wziewne alergeny sezonowe oraz odpowiednio: 2,6% z uczuleniem na wziewne alergeny całoroczne, 3,0% z uczuleniem na alergeny pokarmowe i 4,3% z uczuleniem na inne alergeny (Ryc. 2).



Rycina 1
Współistnienie uczulenia na leki i inne grupy alergenów.
Coexistence of sensitization to drugs and other groups of allergens.

Tabela II
Zależność pomiędzy uczuleniem na leki od uczuleniem na pospolite alergeny.
Relationship between sensitization to drugs and sensitization to common allergens.

zgłaszający uczulenie na:	zgłaszający uczulenie na leki		p
	tak	nie	
sezonowe alergeny wziewne	10,9%	13,9%	NS
całoroczne alergeny wziewne	9,4%	12,3%	NS
alergeny pokarmowe	7,9%	9,0%	NS
inne substancje	4,3%	3,2%	NS

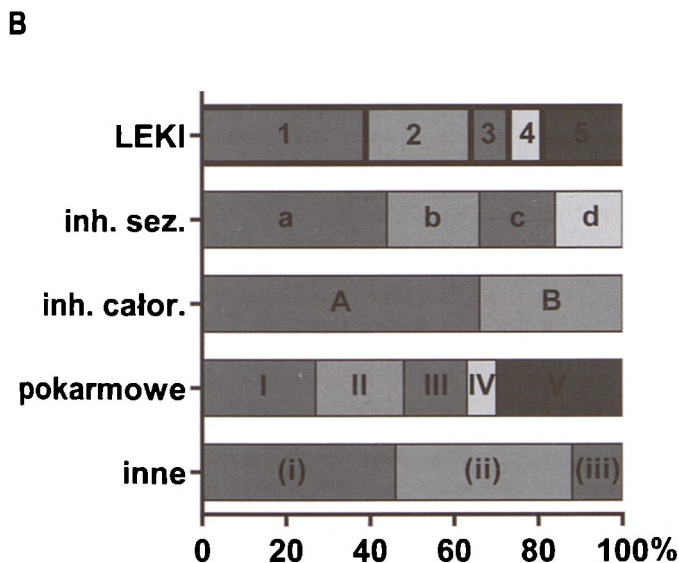
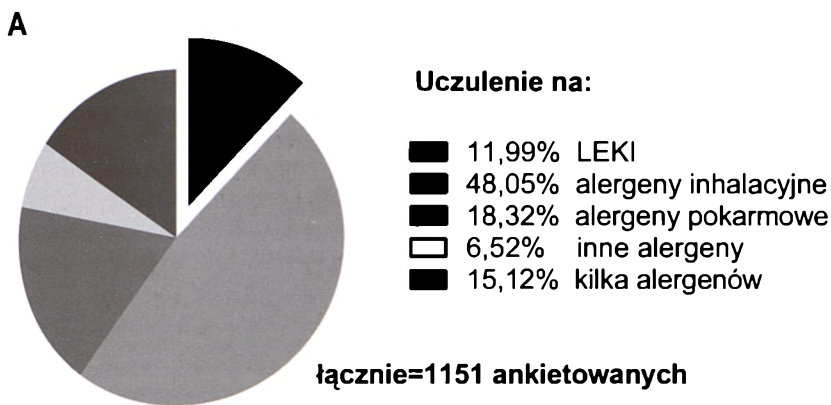
NS - niezamienne statystycznie

Tabela III
Zależność pomiędzy uczuleniem na leki a wybranymi objawami oddechowymi i miejscem zamieszkania.
Relationship between sensitization to drugs and selected respiratory symptoms and place of residence.

zgłaszający:	zgłaszający uczulenie na leki		p
	tak	nie	
katar całoroczny lub sezonowy	55,8%	36,1%	<0,0001
napady duszności, kaszlu, świszczącego oddechu	37,7%	22,1%	<0,0001
zamieszkali <200m od drogi o dużym natężeniu ruchu	58,7%	44,2%	0,0008

Tabela I
Rodzaje zgłaszanych leków.
Types of medication reported.

Lek	Liczba (%) przypadków
antybiotyki	121 (79,6)
penicyliny-pochodne	58
sulfonamidy	37
cefalosporyny	14
makrolidy	9
inne	3
NLPZ i paracetamol	12 (7,9)
ibuprofen	5
paracetamol	4
inne	3
nieokreślone	7 (4,6)
łącznie	152 (100)



Rycina 2
Alergeny zgłaszane przez respondentów.

A. Grupy alergenów.

B. Alergeny w poszczególnych grupach:

1) penicylina i pochodne (38%), 2) sulfonamidy (25%), 3) cefalosporyny (9%), 4) NLPZ i paracetamol (8%), 5) inne (20%); a) trawy (44%), b) drzewa (22%), c) zarodniki grzybów (18%), d) inne (16%); A) roztocza (66%), B) naskórki zwierząt (34%); I) nabiał (27%), II) owoce i warzywa (21%), III) czekolada i kakao (14%), IV) orzechy (7%), V) inne (31%); (i) jad owadów (46%), (ii) hapteny (42%), (iii) inne (12%).

Allergens reported by respondents.

A. Groups of allergens.

B. Allergens in the particular groups:

1) penicillin and its derivatives (38%), 2) sulphonamides (25%), 3) cephalosporins (9%), 4) NSAIDs and paracetamol (8%), 5) others (20%); a) grass (44%), b) trees (22%), c) fungal spores (18%), d) others (16%); A) mites (66%), B) animal dander (34%); I) dairy products (27%), II) fruits and vegetables (21%), III) chocolate and cocoa (14%), IV) nuts (7%), V) others (31%); (i) insects venom (46%), (ii) haptens (42%), (iii) others (12%).

Analiza towarzyszących objawów o charakterze alergicznym wykazała, że uczuleni na leki w porównaniu z nieuczulonymi znacznie częściej zgłaszali występowanie kataru sezonowego lub całorocznego oraz objawy sugerujące astmę oskrzelową (napady duszności, kaszlu, świszczącego oddechu), jak również częściej zamieszkiwali w odległości mniejszej niż 200 metrów od drogi o dużym natężeniu ruchu (Tab. III).

Dyskusja

W prezentowanym badaniu częstość reakcji nadwrażliwości na leki w grupie dzieci szkolnych oszacowana na podstawie odpowiedzi ankietowych rodziców i opieku-

nów wyniosła 3,38%. Według naszej wiedzy jest to pierwsze tak szeroko zakrojone badanie przekrojowe podejmujące ten problem w populacji dzieci polskich. Tylko kilka podobnych badań kwestionariuszowych poświęconych uczuleniom na leki zostało przeprowadzonych w ostatnich latach w innych krajach [7,13,22]. W dużym badaniu dzieci tureckich w wieku 6-9 lat częstość raportowanej przez rodziców alergii na leki wynosiła 2,8% [13], a w badaniu 7-16-latków przeprowadzonym w Singapurze - 5,4% [22]. Z kolei w badaniu Rebelo Gomes i wsp. częstość alergii lekowej oceniono na 6% [23]. Uzyskane wyniki pozostawały więc w zakresie zbliżonym do naszych. W niemiec-

kim badaniu innej populacji pediatrycznej częstość indukowanych lekami reakcji alergicznych wyniosła 7,5% według informacji podanych przez rodziców [7]. Wyższy odsetek zgłaszających uczulenie może wynikać z faktu, że badaniem objęto dzieci będące pacjentami ambulatoriów szpitalnych, zatem częściej cierpiące na przewlekłe schorzenia niż dzieci pochodzące z populacji ogólnej. Jak wiadomo ryzyko występowania działań niepożądanych leków zwiększa się wraz ze wzrostem częstości poddawania się procedurom medycznym i tym samym większą ekspozycją na potencjalne czynniki wywołujące [11,20]. W portugalskich badaniach studentów i dorosłych z populacji ogólnej odpowiednio 7,7% i 7,8% respondentów zgłosiło alergię polekową [12,24]. Nieco wyższy odsetek w porównaniu w wcześniej przywołanymi powiązać można z różnicami wieku pomiędzy badanymi grupami: u starszych okres możliwej ekspozycji na leki, a co za tym idzie wystąpienia alergicznej reakcji polekowej, jest dłuższy niż u młodszych. Przewaga płci żeńskiej, stwierdzana w wielu badaniach częstości występowania działań niepożądanych leków w populacjach dorosłych [25,26], zwykle nie jest obserwowana u dzieci [27,28], co potwierdzają nasze dane.

Lekami najczęściej wymienianymi przez respondentów jako przyczyna uczulenia były antybiotyki beta-laktamowe, sulfonamidy, a następnie niesteroidowe leki przeciwbólowe przeciwzapalne (NLPZ), wśród których dominował ibuprofen (Tab. I). Taki profil uczulających leków koresponduje z obserwacjami innych badaczy, którzy właśnie antybiotyki beta-laktamowe, sulfonamidy, w tym przede wszystkim popularne połączenie sulfametoksazolu i trimetoprimu oraz NLPZ wymieniają jako najczęstsze przyczyny alergicznych reakcji polekowych u dzieci [7,13,22,23]. Stosunkowo wysoki odsetek zgłaszanych reakcji po NLPZ (20,4%) w badaniu portugalskim można wiązać z ich częstszym użyciem przez dorosłych [12]. Pewne różnice pomiędzy częstością reakcji alergicznych wywołanych przez poszczególne leki lub grupy leków w różnych populacjach wynikać mogą z różnic w ich genetycznej podatności na dany rodzaj reakcji powiązany z lekiem, co doskonale wykazano na przykładzie ciężkich reakcji skórnych po karbamazepinie u Chińczyków [29]. Jednak z pewnością zwyczajne preskrypcyjne lekarzy i stopień dostępności w danym kraju poszczególnych rodzajów leków ma decydujący wpływ na częstość obserwowanych po ich zastosowaniu reakcji nadwrażliwości, co zgodnie podkreślają autorzy omawianych wyżej prac [12,13,23].

Analizując wyniki należy mieć na uwadze oczywiste ograniczenia pracy wynikające z przyjętej metodyki. Są nimi w głównej mierze retrospektywny charakter badania i możliwe trudności w prawidłowym zrozumieniu pojęcia „uczulenia” przez rodziców i opiekunów, a co za tym idzie w prawidłowym zaklasyfikowaniu niecharakterystycznych objawów, np. biegunka lub osutka skórna podczas antybiotykoterapii, jako spowodowanych przez uczulenie. Z drugiej strony uważamy, że pozytywnym aspektem naszego badania jest zadanie otwartego pytania o uczule-

nia, które nie sugeruje *a priori* przyczyny i pomaga ograniczyć - tak częste w alergii na leki - przeszacowanie ilości polekowych reakcji nadwrażliwości. Warto również zauważyć, że odwrotna sytuacja: niedoszacowanie - dotyczy reakcji łagodniejszych, ale mających znaczenie klinicznie, choćby ze względu na potrzebę zastosowania leku alternatywnego. Takie reakcje nie są wychwytywane w badaniach opartych na populacjach szpitalnych i dotyczących najczęstszych manifestacji nadwrażliwości, jak anafilaksja czy zespół Stevensa-Johnsona. W tym właśnie obszarze ujawnia się znaczenie poznawcze badań takich jak nasze, pozwalających ocenić skalę problemu alergii lekowych w szerokim zakresie.

Częstość równoczesnego zgłaszania w ankietach uczulenia na leki i inne alergeny, w tym wziewne całoroczne, sezonowe i pokarmowe obrazuje rycina 2. Nie zaobserwowaliśmy, aby uczulenie na pospolite alergeny wiązało się z częstszym zgłaszaniem alergii na leki (Tab. II), co jest zgodne z danymi innych autorów dotyczącymi beta-laktamów [28,30]. W przypadku NLPZ, będących drugą obok antybiotyków ważną grupą leków powodującą reakcje o charakterze alergicznym, istnieją doniesienia o częstszym niż w populacji ogólnej występowaniu atopii u dzieci z nadwrażliwością na preparaty z tej grupy [17]. Jednak w interpretacji znaczenia tych danych trzeba brać pod uwagę niejednorodny pod względem patomechanizmów charakter reakcji nadwrażliwości po NLPZ wraz z brakiem jasnego wytłumaczenia patomechanizmu powiązania z atopią przypadków innych niż rozwijające się na podłożu IgE-zależnym.

Analiza występowania objawów o charakterze alergicznym z górnych i dolnych dróg oddechowych wykazała, że są one znamienne częstsze u dzieci respondentów podających uczulenie na leki w porównaniu z pozostałymi (Tab. III). Można zaproponować kilka interpretacji tego zjawiska. Najprostszą jest skłonność części respondentów do wyolbrzymiania dolegliwości, zarówno ze strony dróg oddechowych, jak i przy podawaniu czynników uczulających. Wprawdzie pospolite alergeny nie były zgłaszane częściej w grupie uczulonych na leki, ale uczulenie na takie alergeny łatwo wykluczyć rutynowymi testami i dlatego mogą one nie być wymieniane przez respondenta w ankiecie. Z drugiej strony uczulenie na leki dużo trudniej zweryfikować i jest to stosunkowo rzadko robione z zastosowaniem pełnego protokołu diagnostycznego z testem prowokacji włącznie, wobec czego wiele osób pozostaje w błędnym przekonaniu o obecności u nich takiego uczulenia. Inne wytłumaczenie wspomnianego zjawiska można oprzeć na tym, że częste występowanie napadów duszności, kaszlu, świszczącego oddechu oraz kataru prowadzi do częstego stosowania leków, a co za tym idzie uczulanu się na nie. Zaproponowanie odwrotnego kierunku tej zależności: leki powodują objawy astmy i kataru - byłoby intrygującą hipotezą, ale nie jest ona dziś poparta żadnymi danymi doświadczalnymi. Chociaż warto w tym kontekście mieć w pamięci kontrowersyjne badania wiążące ekspozycję na paracetamol

z występowaniem świstów oskrzelowych u dzieci [31].

Wykazaliśmy też, że u dzieci mieszkających bliżej od drogi o dużym natężeniu ruchu częściej jest zgłaszane występowanie alergii na leki. Taka zależność ma miejsce również w przypadku innych dolegliwości alergicznych [32]. Sądzymy, że jest to efekt szerszego zjawiska wpływu spalin z silników Diesla na rozwój uczuleń i schorzeń alergicznych, obszernie opisywanego w odrębnych pracach [33,34].

Wnioski

Dane epidemiologiczne odnoszące się do alergii na leki w populacjach pediatrycznych są bardzo skąpe, pomimo wzrostu zużycia leków i stosunkowo łatwej ich dostępności. Tym ważniejsze jest uświadomienie sobie, że jak pokazały nasze wyniki, rodzice i opiekunowie ponad 3% badanych dzieci uważają je za uczulone na leki. Dzieci te unikają podejrzaných leków, a stosują zwykle droższe lub mniej skuteczne zamienniki. W wielu przypadkach uczulające działanie danych leków nie jest potwierdzone obiektywnymi badaniami, gdyż diagnostyka taka jest nadal trudna, choć podejmowane są wysiłki w kierunku jej usprawnienia [35,36]. Dane dostarczane przez badania ankietowe umożliwiające ocenę dużych populacji pozwalają zorientować się w skali problemu, przed którym stoi system opieki zdrowotnej. W przyszłości wielośrodkowe prospektywne badania obejmujące pełną procedurę diagnostyczną będą pomocne w dokładnym oszacowaniu częstości alergii lekowych.

Piśmiennictwo

- Johansson S, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, et al: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 832-836.
- WHO. International drug monitoring: the role of national centers. Tech Rep Ser: WHO, 1972: 498.
- Preston SL, Briceland LL, Lesar TS: Accuracy of penicillin allergy reporting. *Am J Hosp Pharm*. 1994; 51: 79-84.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-1205.
- Sheikh A, Alves B: Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *Br Med J*. 2000; 320: 1441.
- Classen D, Pestotnik SL, Evans R, Lloyd J, Burke J: Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277: 301-306.
- Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E: Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19: 634-638.
- Demoly P, Bousquet J: Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001; 1: 305-310.
- deShazo R, Kemp S: Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA* 1997; 278: 1895-1906.
- Vervloet D, Durham S: Adverse reactions to drugs. *Br Med J*. 1998; 316: 1511-1514.
- Gomes ER, Demoly P: Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 309-316.
- Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P: Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1597-1601.
- Orhan F, Karakas T, Cakir M, Akkol N, Bahat E, et al: Parental-reported drug allergy in 6- to 9-year-old

- urban schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19: 82-85.
- Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J: Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics* 2006; 118: 555-562.
- Cetinkaya F, Cag Y: Penicillin sensitivity among children without a positive history for penicillin allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15: 278-280.
- Kerr JR: Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract*. 1994; 48: 5-7.
- Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F: Hypersensitivity to non-steroidal antiinflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15: 376-380.
- Atanaskovic-Markovic M, Velickovic TC, Gavrovic-Jankulovic M, Vuckovic O, Nestorovic B: Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16: 341-347.
- Ramesh S: Antibiotic hypersensitivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002; 23: 123-141.
- Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M: Incidence of adverse drug reactions in pediatric in/outpatients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52: 77-83.
- Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, Caubet J-C, Terreehorst I, et al: Hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antibiotics in children: An extensive review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25: 534-543.
- Sin, Tan VAK, Gerez IFA, Van Bever HP: Prevalence of drug allergy in Singaporean children. *Singapore Med J*. 2009; 50: 1158-1161.
- 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: 191-198.
- Falcão H, Lunet N, Gomes E, Cunha L, Barros H: Drug allergy in university students from Porto, Portugal. *Allergy* 2003; 58: 1210.
- Barranco P, Lopez-Serrano MC: General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: S61-62.
- Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, et al: Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy* 1990; 45: 236-239.
- Kidon M, See Y: Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J*. 2004; 45: 574-577.
- Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J: Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999; 104: e45.
- Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, et al: Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1126-1133.
- Pichichero ME, Pichichero DM: Diagnosis of penicillin, amoxicillin and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr*. 1998; 132: 137-143.
- Migliore E, Zugna D, Galassi C, Merletti F, Gagliardi L, et al: Prenatal paracetamol exposure and wheezing in childhood: causation or confounding? *PLoS One* 2015; 10: e0135775.
- Porebski G, Woźniak M, Czarnobilska E: Residential proximity to major roadways is associated with increased prevalence of allergic respiratory symptoms in children. *Ann Agric Environ Med*. 2014; 21: 760-766.
- Sydbom A, Blomberg A, Parnia S, Stenfors N, Sandström, T, Dahlen SE: Health effects of diesel exhaust emissions. *Eur Respir J*. 2001; 17: 733-746.
- Holguin F, Flores S, Ross Z, Cortez M, Molina M, et al: Traffic-related exposures, airway function, inflammation, and respiratory symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 1236-1242.
- Schnyder B, Porebski G, Pichler WJ: Allergy workup of severe cutaneous adverse drug reactions: a light at the end of the tunnel? *Br J Dermatol*. 2013; 168: 463-464.
- Porebski G, Czarnobilska E, Bosak M: Cytotoxic-based assays in delayed drug hypersensitivity reactions induced by aromatic antiepileptics. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125: 823-834.