



약물 알레르기 고리표 떼기

전남대학교 의과대학 전남대학교병원 알레르기내과

심다운

Drug Allergy Delabeling

Da Woon Sim

Division of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Drug allergy labels are critical for ensuring patient safety; however, unverified labels established without a rigorous diagnostic process can lead to suboptimal medication use, treatment failures, increased adverse drug reactions, and higher healthcare costs. In particular, unconfirmed penicillin allergy labels are strongly linked to the inappropriate use of broad-spectrum antibiotics, contributing to the rise of multidrug-resistant infections. The process of drug allergy delabeling enables many patients to safely use the medication in question, thereby facilitating the appropriate use of antibiotics and reducing unnecessary avoidance. Such delabeling is particularly vital as part of antimicrobial stewardship programs, as it enhances patient outcomes while decreasing healthcare expenses. Moving forward, the development of standardized procedures, enhanced awareness among patients and healthcare providers, and the implementation of validated risk-stratification methods is essential for more accurate and efficient drug allergy delabeling. These advancements will help mitigate the adverse effects of inaccurate labels and support optimal patient care. (Korean J Med 2024;99:290-295)

Keywords: Drug hypersensitivity; Anti-bacterial agents; Delabeling

서 론

약물이상 반응이란 질병의 진단, 치료, 예방 등의 목적으로 정

상적으로 의약품을 투여하거나 사용할 때 발생하는 유해한 반응을 의미한다[1]. 약물이상 반응은 의료 시설 이용 증가, 입원 기간 연장 등을 초래하며 기저 질환의 치료에도 영향을 미쳐 사회

Received: 2024. 10. 15

Accepted: 2024. 11. 15

Correspondence to Da Woon Sim, M.D., Ph.D.

Division of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea

Tel: +82-62-220-6580, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: mdsdw@jnu.ac.kr

Copyright © 2024 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

경제적 비용 부담을 증가시킨다[2].

약물이상 반응은 약물의 약리학적 작용에 의해 나타나는 예측 가능한 A형 반응과 약물의 약리학적 작용과는 관련이 없는 예측 불가능한 B형 반응으로 나눌 수 있다[1]. A형 반응은 약물의 고유한 약리학적 작용과 관련된 반응으로 전체 약물이상 반응의 약 85-90%를 차지한다[3]. A형 반응에는 과용량, 부작용, 이차 영향 및 약물상호작용이 포함된다[3]. B형 반응은 면역학적 또는 유전적으로 취약한 개인에서 발생하며 약물의 고유한 약리학적 작용과는 관련이 없고 전체 약물이상 반응의 약 10-15%를 차지한다[3]. B형 반응에는 불내성, 특이 체질, 알레르기 및 거짓 알레르기가 포함된다[3]. 약물 알레르기는 약물과민 반응 중 병태생리가 면역학적 반응으로 규명된 질환들을 의미하며 면역 기전에 의해 면역 기억이 형성되어 재노출 시 동일한 반응이 재현되는 것이 특징이다[3].

과거 약물 알레르기 분야에서는 약물 알레르기의 정확한 진단 및 치료가 가장 중요한 요소로 여겨졌다. 이는 현재도 중요한 사항이지만 최근에는 실제 약물 알레르기가 아닌 경우에도 붙여진 과도하게 부여된 진단 고리표에 의한 불필요한 회피가 발생하고 그로 인한 개인적, 사회적인 영향에 대한 연구들이 발표되면서 약물 알레르기 고리표 폐기가 약물 알레르기의 진단과 비견하여 주목받고 있다. 그럼에도 불구하고 우리나라에서는 약물 알레르기 고리표 폐기에 대해서는 잘 알려져 있지 않으며 그 의미와 관리에 대해서는 일부 전문가만이 인지하고 있는 실정이다. 이에 본 논문에서는 약물 알레르기 고리표 폐기의 의미를 고찰하고 이와 관련된 다양한 연구 결과를 간략하게 검토하고자 한다.

본 론

약물 알레르기 고리표 획득

의무기록에 약물 알레르기를 기록하는 이유는 약물 알레르기 환자에서 원인 약물의 재노출로 발생할 수 있는 피해를 예방하기 위해서이다[4]. 이러한 노력이 실제 환자에게 도움이 될 때도 있지만 방해가 되는 경우도 적지 않다. 그중 가장 큰 방해 요소는 “알레르기”라는 용어의 남용이다[4]. 남용이 발생하는 주된 이유는 약물 알레르기라는 용어를 모호하게 적용하기 때문이다[4]. 앞서 언급한 것처럼 약물 알레르기는 약물이상 반응 중 하나이며 전문가에 의한 자세한 병력 청취 및 이를 뒷받침하는 적절한 검사를 통해 진단되어야 한다. 이러한 진단 과정을 거쳐 약물 알레

르기의 원인 약물을 밝히는 것을 “약물 알레르기 고리표 붙이기”라고 할 수 있으며 이러한 진단 과정 없이 붙여진 약물 알레르기 고리표는 대개 실제 약물 알레르기가 아닌 경우가 많다.

진단 과정을 거치지 않고 부여된 약물 알레르기 고리표는 환자가 주장하는 반응이 면역 매개 알레르기 반응으로 향후 반드시 피해야 하는 것인지 아니면 약물 사용을 금지할 필요가 없는 관리 가능한 약물이상 반응인지에 대한 혼란을 일으킬 수 있다. 따라서 진단 과정을 거치지 않고 약물 알레르기 고리표를 붙이는 것에 대해 신중하여야 하며 이러한 경우에는 확인되지 않은 약물 알레르기(unconfirmed drug allergy)라고 기술하는 것이 바람직할 것으로 보인다.

예를 들어 amoxicillin을 복용한 후 복통을 호소하는 환자가 있다고 가정해 보자. 이를 약물 알레르기로 기록하고 환자에게 amoxicillin 알레르기가 있다고 설명하며 의무기록에 amoxicillin 알레르기로 기재하였다. 환자는 이를 그대로 받아들이고 이후 다른 의사에게 진찰을 받을 때도 자신의 약물 알레르기 고리표를 언급할 가능성이 높다. 작성된 의무기록을 확인한 다른 의사 역시 병력에 대한 언급 없이 단순히 amoxicillin 알레르기 있음이라고 기재된 경우 이를 검토하기 어렵다. 이로 인하여 대부분의 경우 약물 알레르기에 대한 자세한 병력 청취나 관련 검사를 시행하기보다는 약물 알레르기 고리표와 무관한 약물을 처방하게 된다. 다시 환자로 돌아가면 amoxicillin 알레르기가 있다고 말하는 환자에서 베타락탐 계열 항생제 전반을 사용하지 못한다고 인식하여 베타락탐 계열이 아닌 항생제를 사용하는 것이다. 사실 가장 먼저 해야 할 일은 해당 약물 알레르기 고리표가 적절한 진단 과정을 거쳐서 부여된 것인지 확인하는 것인데 이는 현실적인 진료 상황에서는 수행하기 쉽지 않다.

확인되지 않은 약물 알레르기 고리표의 원인 약물로 가장 흔한 것은 페니실린으로 알려져 있다[5]. 대부분의 페니실린 알레르기 고리표는 유아기에 부여되지만 실제 약물 알레르기로 밝혀질 가능성은 낮다[4]. 연구에 따르면 페니실린 알레르기 고리표의 75%가 3세 이전에 획득된다고 한다[4]. 유년기에 페니실린을 복용하면서 유해한 경험을 하는 경우 적절한 진단 과정을 거치지 않고 페니실린 알레르기 고리표가 부착되는 경우가 빈번하다[5]. 고리표가 부여된 이유를 살펴보면, 메스꺼움, 구토 또는 설사와 같이 약물 알레르기와 무관한 증상을 호소하였거나 본인의 경험이 아닌 가족력에 의해 페니실린 알레르기가 있다고 여겨진 경우가 많다[5]. 이러한 경우 실제 페니실린 알레르기 발생의 위험과 큰 관련이 없다.

또한 페니실린 복용 후 피부 발진이 발생한 경우도 유년기에 페니실린 알레르기 고리표가 부착되는 흔한 경로이다[5]. 바이러스 감염 시에도 항생제를 복용하는 경우가 많은데 바이러스 감염은 어린이에게 피부 발진을 유발하는 가장 흔한 원인 중 하나이다[5]. 이로 인해 바이러스와 관련된 발진이 해당 시기에 복용한 항생제에 의한 알레르기 반응으로 오인될 수 있다[5]. Vyles 등[6]은 페니실린 알레르기라고 보고된 소아의 부모를 조사한 결과 25%의 증상만이 면역글로불린 E (immunoglobulin E, IgE) 매개 알레르기 반응과 관련이 있는 것으로 나타났다[6]. Ibia 등[7]의 연구에서는 소아에서 페니실린 투여 후 발진이 시간적으로 관련된 경우가 3%에 불과하였으며 그중에서도 30% 만이 IgE 매개 알레르기 반응이었고 보고하였다. 물론 페니실린 알레르기 고리표를 가진 환자 중 소수는 중증 알레르기 질환(아나필락시스, 중증 피부이상 반응, 급성 간질성 신염 및 약물 유발 간 손상)의 병력을 가지고 있다[4]. 그러나 의무기록에 페니실린 이상 반응에 대한 구체적인 기술이나 검사가 없는 경우 페니실린 알레르기 고리표를 수용하여야 하는지 판단하기 어렵다.

약물 알레르기 고리표의 부정적 결과

약물 알레르기 고리표의 부정적인 결과는 주로 항생제, 특히 페니실린 알레르기 고리표와 관련하여 많이 연구되었다[4]. 페니실린 알레르기 고리표를 가진 환자의 경우 의사들은 페니실린이나 관련 베타락탐 항생제를 처방할 때 페니실린 알레르기 반응의 위험을 고려하여 득실을 따져야 한다[8]. 그러나 바쁜 임상 환경에서는 페니실린 알레르기 고리표의 적절성을 평가하기보다는 대체 항생제를 선택하는 경우가 대부분이다[4].

페니실린 알레르기 고리표를 가진 환자는 메티실린-감수성 황색포도상구균과 같은 페니실린에 감수성이 있는 병원체에 의한 감염으로 인한 사망 위험이 증가한다는 연구 결과가 있다[9]. Blumenthal 등[10]은 페니실린 알레르기 고리표를 가진 환자는 대체 항생제를 사용함으로써 수술 후 수술 부위 감염의 위험이 더 높아진다고 보고하였다. 또한 여러 연구에 따르면 페니실린 알레르기 고리표를 가진 환자는 일반 인구에 비해 입원 기간이 더 길어지는 경향이 있다[4]. MacFadden 등[11]의 연구에서는 베타락탐 항생제 알레르기 고리표를 가진 환자에서 베타락탐 계열이 아닌 항생제를 사용하면 약물이상 반응 보고가 더 많다는 결과를 보여주었다.

페니실린 알레르기 고리표를 가진 환자는 다양제 내성균에 의

한 감염을 경험하거나 적절하지 않은 항생제를 사용할 가능성이 크다[4]. 페니실린 알레르기 고리표를 가진 환자는 클로스트리듐 디피실리, 메티실린-내성 황색포도상구균, 반코마이신-내성 장구균과 같은 다양제 내성균에 의한 감염 비율이 증가하였다[4]. 이러한 현상은 대체 광범위 항생제를 사용함으로써 초래된 것으로 보인다[4]. 미국의 한 연구에 따르면 페니실린 알레르기 고리표를 가진 임산부는 그룹 B 연쇄상구균의 치료에 적절한 항생제를 사용하지 못할 가능성이 높았다[12]. Trubiano 등[13]은 항생제 알레르기 고리표를 가지고 있는 환자와 항생제 알레르기 고리표가 없는 환자를 비교한 연구에서 항생제 알레르기 고리표를 가진 환자는 항생제 투약 적응증과 비교하여 적절하지 못한 항생제의 사용 비율이 높았다고 보고하였다.

약물 알레르기 고리표 떼기의 당위성

적절하지 않은 항생제 사용으로 인한 치료 효과 저하, 치료 실패 및 약물이상 반응 발생은 개인적 및 사회적 의료 비용 증가로 이어진다[4]. 영국에서 발표된 한 연구에 따르면 페니실린 알레르기 고리표를 가진 환자가 대체 항생제를 사용하는 경우 페니실린을 사용한 경우보다 비용이 더 많이 든다고 하였다[14]. Picard 등[15]의 연구에서도 페니실린 알레르기 고리표를 가진 환자를 1년간 관찰한 결과 주로 베타락탐 계열이 아닌 항생제를 사용하게 되며 이는 페니실린을 사용한 경우보다 비용이 더 많이 들었다. 페니실린 알레르기 고리표를 가진 환자에서 입원 기간의 연장, 수술 부위 감염률 증가, 치료 실패 등의 문제가 발생하고 이는 더 높은 의료 비용 지불의 원인이 된다[4]. Wu 등[16]의 분석에 따르면 항생제 알레르기 고리표가 항생제 치침 준수, 항생제의 적절성, 베타락탐 사용 감소와 연관되어 있으며 이는 환자의 임상 경과에 부정적인 영향을 미칠 수 있다고 하였다. 대규모 영국 연구에서도 페니실린 알레르기 고리표를 가진 환자를 그렇지 않은 환자와 비교하였을 때 메티실린-내성 황색포도상구균 감염 위험이 1.69배, 클로스트리듐 디피실리 감염 위험이 1.26배 증가하는 것으로 보고되었다[9].

반면 페니실린 알레르기 고리표를 가진 환자에게 피부 반응 검사를 시행하여 고리표 떼기를 시도할 때 지불하여야 하는 의료비 지출이 고리표 떼기를 통해 얻는 연간 비용 절감 효과와 비교할 때 더 낮다는 연구 결과들이 있다[17]. Vyles 등[18]은 소아 환자에서 페니실린 알레르기 고리표 떼기를 함으로써 잠재적으로 약 192,223달러의 비용 절감 효과가 있을 것으로 추산하

였다. 또한 페니실린 알레르기 꼬리표가 붙은 환자에게 약물 피부 반응 검사와 약물 유발 검사를 시행하여 꼬리표 폐기를 하는 것이 외래나 입원 모두 비용 절감 면에서 효율적이었다[19]. 따라서 페니실린 알레르기 꼬리표 폐기를 시도하여 적절한 꼬리표를 붙이거나 부적절한 꼬리표를 떼는 것은 환자를 약물 알레르기 반응으로부터 보호하는 동시에 의료 비용을 절감하는 효과적인 의료 전략이 될 수 있다[4].

항생제 관리 프로그램의 중요한 요소로 자리잡은 항생제 알레르기 꼬리표 폐기

이와 같은 여러 문제로 인해 최근 항생제 관리 프로그램에서 항생제 알레르기 꼬리표 폐기를 포함하는 것이 중요해졌다[20]. 이러한 항생제 알레르기 관리에는 기존에 부착된 꼬리표 제거를 위한 피부 반응 검사, 생체 외 검사 및 약물 유발 검사가 포함된다[20]. 이러한 노력을 통해 부적절한 항생제 처방, 광범위 항생제의 무분별한 사용, 항생제 사용 기간 및 수술 부위 감염률 등을 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다[13].

페니실린 알레르기 꼬리표를 붙이는 것은 환자의 안전한 항생제 사용을 위해서이다. 그러나 부적절한 꼬리표 획득 및 그로 인한 광범위 항생제의 사용은 단기적 및 장기적으로 환자와 의료 환경에 부정적인 영향을 미친다. 따라서 페니실린 알레르기 꼬리표 폐기가 올바른 항생제 사용을 장려하고 항생제 사용량과 항생제 내성을 줄일 수 있을 것으로 기대된다[21]. 여러 연구를 통해 페니실린 알레르기 꼬리표를 가진 환자에서 90% 이상의 환자가 검사를 통해 페니실린 알레르기 꼬리표를 제거할 수 있었다고 한다[4]. 특히 감염의 위험이 높은 기저 질환을 가진 환자에서는 적절한 항생제 사용이 더욱 중요하므로 이러한 항생제 알레르기 꼬리표에 대한 점검이 필요할 것으로 보인다[22].

현실적으로 항생제 알레르기 꼬리표가 붙어 있는 모든 환자에서 검사를 시행하는 것은 어렵다. 환자의 입장에서는 항생제 알레르기 꼬리표 폐기 시도를 하지 않는다고 즉각적인 위험이 있는 것은 아니기 때문에 항생제 알레르기 꼬리표 폐기의 필요성을 설명하더라도 환자가 이러한 시도를 원하지 않는 경우도 많다. 또한 검사를 위해 여러 차례 의료기관을 방문해야 하는 점도 환자들이 알레르기 꼬리표 제거를 망설이게 하는 요인 중 하나이다. 따라서 약물 알레르기 꼬리표 제거를 위한 계층화된 접근법이 필요하며 이에 대해 심도 있는 논의가 필요하다[4].

항생제 알레르기 꼬리표 폐기의 실제: 페니실린 알레르기 꼬리표 폐기

페니실린 알레르기 꼬리표를 제거하는 과정을 살펴본 일련의 연구들을 통해 각각의 임상 환경에서 이러한 절차를 어떻게 적용할 수 있을지 고찰할 수 있다[4]. 페니실린 알레르기 꼬리표 제거는 다음과 같은 방법 중 하나로 진행된다. 첫째, 문진 평가만으로 제거하는 방법, 둘째, 피부 반응 검사와 단계적인 약물 유발 검사를 병행하는 방법, 셋째, 피부 반응 검사 없이 단계적인 약물 유발 검사를 시행하는 방법이다[4]. 페니실린 알레르기 꼬리표 제거를 위한 최적 표준 검사법은 약물 유발 검사로 이는 약물 투여 시 약물에 대한 내성을 확인하는 것이다[4].

병력 청취만으로 페니실린 알레르기를 평가할 때도 검증된 병력 평가 도구를 이용하면 환자의 위험을 분류하고 면역 관련 반응이 아닌 환자에서 페니실린 알레르기 꼬리표를 제거할 수 있다. 이를 통해 보고된 페니실린 알레르기의 약 20%를 제거할 수 있다[23,24]. 이러한 경우는 약물 알레르기와 관련이 없는 반응들 또는 가족력으로 인하여 페니실린 알레르기 꼬리표가 부여된 경우 등이다[4]. 또한 꼬리표를 획득하였지만 페니실린을 문제 없이 투약한 기록이 꼬리표 획득 이후의 의무기록에서 확인되는 경우도 포함된다[4]. 그러나 이러한 방법을 일반적으로 적용하기 위해서는 꼬리표 폐기 후 약제 투약 시의 안전성을 입증하기 위한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다[4].

Devchand 등[23]은 여러 전문가들이 검토한 베타락탐 항생제 알레르기 평가 도구를 사용하여 페니실린 알레르기 꼬리표의 표현형을 분류하고 이를 기반으로 꼬리표 폐기를 할 때 수반되는 검사의 위험성을 평가하였다. 이러한 시도는 알레르기 전문가가 없는 의료기관에서 피부 반응 검사 없이 단계적인 약물 유발 검사가 가능한 환자를 선별하고 검사하는 데 도움이 된다[23]. 현재까지 피부 반응 검사 없는 단계적인 약물 유발 검사는 신중하게 선정된 위험도가 낮은 집단에서 이루어졌으며[25,26] 중대한 기저 질환이 없고 병력상 아나필락시스의 위험이 없는 소아나 성인에서 권장되었다[4]. 앞으로는 연구를 통해 즉각적인 과민 반응의 위험이 낮은 환자군을 검사 전에 식별하는 것을 목표하여야 할 것으로 보인다.

국제 항생제 관리 프로그램 지침에서도 항생제 알레르기 꼬리표 제거, 즉 항생제 알레르기 꼬리표 검증을 임상 진료 환경에 도입하는 것을 권장하고 있다. 아직 관련 연구가 충분하지 않아 최적의 접근법이 확립되었다고 보기는 어렵지만 항생제 알레르기 꼬리표의 검증 및 제거는 항생제 관리의 중요한 요소로 인식

되고 있다.

약물 알레르기 고리표 떼기의 나아갈 방향 및 개선점

여러 가지 한계점에도 불구하고 약물 알레르기 고리표 떼기를 임상 진료 환경에 적용하라는 요구가 점차 증가하고 있다[4]. 여러 연구를 통해서 잘못된 약물 알레르기 고리표로 인해 발생하는 약물 회피가 개인에게 미치는 부정적인 영향뿐만 아니라 항생제 관리와 같은 의료 질 관리에도 영향을 미친다는 점이 입증되었기 때문이다[4]. 안전하고 효과적인 약물 알레르기 고리표 떼기를 위해서는 알레르기 검사법과 위험도 평가의 개선을 목표로 하는 다양한 연구가 필요하며 이러한 연구는 약물 알레르기 전문가들이 포함되어 수행하여야 한다[4].

최근 연구를 통해 베타락탐 항생제의 알레르기 교차 반응 양상에 대한 새로운 결과들이 보고됨에 따라 피부 반응 검사 시약에 대한 표준화, 피부 반응 검사 방법 및 해석에 대한 표준화된 방법론이 필요하다[4]. 이러한 표준화를 통해 임상 진료 환경에서 더 정확한 약물 알레르기 표현형 분류가 가능해질 것으로 보인다. 약물 알레르기 고리표 떼기의 실행 측면에서 의료진과 환자는 상당수의 환자가 불필요한 약물 알레르기 고리표를 가지고 있다는 점을 인식하여야 한다[4]. 또한 환자의 약물 알레르기 고리표 떼기 과정에서 위험도를 계층화할 수 있는 방법을 지속적으로 검증할 필요가 있다[4].

마지막으로 잘못 부착된 약물 알레르기 고리표를 제거하고 진단 과정을 거쳐 확인된 약물 알레르기 고리표를 의무기록에 남기는 것의 필요성에 대하여 환자와 의료진 모두가 인식하여야 한다[4]. 환자와 의료진이 이러한 과정을 거쳐야 할 필요성에 대해서 인지하지 못한다면 잘못된 약물 알레르기 고리표 떼기 및 진단을 위한 노력 및 비용 지출에 동의하지 않을 가능성이 크다[4]. 따라서 잘못 부착된 약물 알레르기 고리표 떼기가 의료 비용을 절감하고 환자의 안전한 약물 사용에 도움이 된다는 확신을 주어야 하며 이러한 확신이 없을 경우 약물 알레르기 고리표 떼기는 한낱 이론에 그칠 수밖에 없을 것이다[4].

결 론

약물 알레르기 고리표는 환자의 안전을 보호하는 데 중요한 역할을 한다. 하지만 확인되지 않은 약물 알레르기 고리표는 부적절한 약물 사용을 초래하고 치료 실패, 약물이상 반응 증가,

의료 비용 상승 등 다양한 부정적인 결과를 초래할 수 있다. 특히 확인되지 않은 페니실린 알레르기 고리표는 광범위 항생제의 무분별한 사용 및 다양제 내성균 감염의 증가와 밀접한 관련이 있다. 약물 알레르기 고리표를 떼는 과정을 통해 많은 환자들이 실제로는 약물을 안전하게 사용할 수 있음을 확인할 수 있으며 이를 통해 적절한 항생제를 사용할 수 있고 불필요한 회피를 줄일 수 있다. 이러한 약물 알레르기 고리표 제거는 항생제 관리 프로그램의 중요한 요소로써 환자의 건강을 지키고 의료 비용을 절감하는 데 기여한다. 앞으로는 약물 알레르기 고리표 떼기 위한 환자와 의료진의 인식 개선, 약물 알레르기 고리표 떼기의 위험도 계층화 방법 검증 등을 통해 보다 정확하고 효율적인 고리표 제거가 필요하다. 이를 통해 부적절하게 부착된 약물 알레르기 고리표가 환자에게 미치는 부정적 영향을 최소화하고 최적의 치료를 제공할 수 있을 것이다.

중심 단어: 알레르기; 항생제; 고리표 떼기

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

SDW contribute to conceptualization, writing, revision, and final approval of this manuscript.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-1259.
2. Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, et al. The economic

- burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:681-695.
3. Wilkerson RG. Drug hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2023;43:473-489.
 4. Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy* 2020;75:273-288.
 5. Norton AE, Konvinse K, Phillips EJ, Broyles AD. Antibiotic allergy in pediatrics. *Pediatrics* 2018;141:e20172497.
 6. Vyles D, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Adams J, Brousseau DC. Parent-reported penicillin allergy symptoms in the pediatric emergency department. *Acad Pediatr* 2017;17:251-255.
 7. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol* 2000;136:849-854.
 8. Macy E, Blumenthal KG. Are cephalosporins safe for use in penicillin allergy without prior allergy evaluation? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:82-89.
 9. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ* 2018; 361:k2400.
 10. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis* 2018;66:329-336.
 11. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, et al. Impact of reported beta-lactam allergy on inpatient outcomes: a multicenter prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2016;63:904-910.
 12. Brody VA, Albright CM, Has P, Hughes BL. Use of cefazolin for group B Streptococci prophylaxis in women reporting a penicillin allergy without anaphylaxis. *Obstet Gynecol* 2016;127:577-583.
 13. Trubiano JA, Chen C, Cheng AC, et al. Antimicrobial allergy 'labels' drive inappropriate antimicrobial prescribing: lessons for stewardship. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1715-1722.
 14. Li M, Krishna MT, Razaq S, Pillay D. A real-time prospective evaluation of clinical pharmaco-economic impact of diagnostic label of 'penicillin allergy' in a UK teaching hospital. *J Clin Pathol* 2014;67:1088-1092.
 15. Picard M, Bégin P, Bouchard H, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:252-257.
 16. Wu JH, Langford BJ, Schwartz KL, et al. Potential negative effects of antimicrobial allergy labelling on patient care: a systematic review. *Can J Hosp Pharm* 2018;71:29-35.
 17. Blumenthal KG, Li Y, Banerji A, Yun BJ, Long AA, Walensky RP. The cost of penicillin allergy evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1019-1027.e2.
 18. Vyles D, Chiu A, Routes J, et al. Antibiotic use after removal of penicillin allergy label. *Pediatrics* 2018;141:e20173466.
 19. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1288-1296.
 20. Trubiano J, Phillips E. Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to 'de-labeling'. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:526-537.
 21. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin allergy is not necessarily forever. *JAMA* 2017;318:82-83.
 22. Huang KG, Cluzet V, Hamilton K, Fadugba O. The impact of reported beta-lactam allergy in hospitalized patients with hematologic malignancies requiring antibiotics. *Clin Infect Dis* 2018;67:27-33.
 23. Devchand M, Urbancic KF, Khumra S, et al. Pathways to improved antibiotic allergy and antimicrobial stewardship practice: the validation of a beta-lactam antibiotic allergy assessment tool. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1063-1065.e5.
 24. Staicu ML, Brundige ML, Ramsey A, et al. Implementation of a penicillin allergy screening tool to optimize aztreonam use. *Am J Health Syst Pharm* 2016;73:298-306.
 25. Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafir K, et al. Oral challenge without skin testing safely excludes clinically significant delayed-onset penicillin hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:669-675.
 26. Tucker MH, Lomas CM, Ramchandar N, Waldram JD. Amoxicillin challenge without penicillin skin testing in evaluation of penicillin allergy in a cohort of Marine recruits. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:813-815.