

Geneesmiddelenallergie

Drug hypersensitivity

Auteur: W.M.C. Mulder

Trefwoorden: diagnostiek, geneesmiddelenallergie, huidtesten, provocatietest

Keywords: diagnostic procedures, drug hypersensitivity, drug provocation test, skin test

Samenvatting

De exacte incidentie van geneesmiddelenallergie is onbekend. Het vermoeden van geneesmiddelenallergie bemoeilijkt medicamenteuze behandeling van de desbetreffende patiënt. Voor de diagnose van een geneesmiddelenallergie is het zeer belangrijk te achterhalen wat de exacte klachten zijn geweest die een patiënt gehad heeft en wat er toen precies aan geneesmiddelen is gebruikt. Diagnostiek moet liefst binnen een jaar verricht worden omdat daarna de sensitiviteit sterk afneemt. In-vitrodiagnostiek is slechts voor de penicilline-antibiotica routinematig beschikbaar. De plaats van huidtesten, percutaan, intracutaan en epicutaan, voor de diagnose geneesmiddelenallergie wordt steeds duidelijker omdat meer informatie beschikbaar komt over de te gebruiken testconcentraties. Omdat meestal niet bekend is of het geneesmiddel zelf of een metaboliet de allergene component is, wordt de (orale) provocatietest als de gouden standaard beschouwd.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2013;13:3-9)

Summary

The exact incidence of drug hypersensitivity is unknown. A suspicion of drug hypersensitivity may hamper drug therapy of a patient. The diagnosis of drug hypersensitivity starts with a meticulous history taking concerning symptoms that occurred and drugs that were taken. Diagnostic tests should preferably be performed within a year from the reaction because their sensitivity diminishes in time. In vitro diagnostic tests are routinely available only for betalactam antibiotics. For the performance of percutaneous, intracutaneous and epicutaneous skin tests more information is becoming available. However the (oral) provocation test remains the gold standard as often it is unknown whether a drug itself or one of its metabolites is the responsible allergen.

Auteur: mw. dr. W.M.C. Mulder, arts-klinisch farmacoloog, coördinator Rode draad Farmacologie & Farmacotherapie, ziekenhuisapotheek AMC, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. W.M.C. Mulder, arts-klinisch farmacoloog, coördinator Rode draad Farmacologie & Farmacotherapie, ziekenhuisapotheek, E01-222. Postadres E0-227, AMC, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, e-mail: w.m.mulder@amc.uva.nl.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Inleiding

De exacte incidentie van geneesmiddelenallergie is onbekend omdat goede epidemiologische onderzoeken ontbreken.¹ De diagnostiek wordt bemoeilijkt doordat de immunologische reactiviteit in de loop van de tijd af kan nemen wanneer de patiënt het betreffende geneesmiddel vermijdt. Toch is een goede diagnose belangrijk om risicovolle blootstelling en/of onterecht vermijden van noodzakelijke geneesmiddelen te voorkomen.

Anamnese

De anamnese blijft de hoeksteen van de diagnose geneesmiddelenallergie. Speciale aandacht moet uitgaan naar de aard van de reactie, de verdachte geneesmiddelen en cofactoren (*Tabel 1*). Een standaard anamneseformulier is door de European Network for Drug Allergy (ENDA) gepubliceerd.² Patiënten weten vaak het antwoord op meerdere vragen niet, zeker als het de medicatie betreft, en informatie inwinnen bij andere behandelaars en apotheek is een (vaak tijdrovend) vereiste.

Lichamelijk onderzoek

Wanneer een patiënt in de acute fase van de mogelijk allergische reactie gezien wordt, is het belangrijk de aard van de reactie zo goed mogelijk te beschrijven en zo mogelijk een diagnose te stellen. Soms is een huidbiopt hierbij noodzakelijk. Vaak echter zal diagnostiek gevraagd worden bij een patiënt die in het verleden een mogelijk allergische reactie doorgemaakt heeft. Lichamelijk onderzoek is dan van belang om mogelijke alternatieve oorzaken van de reactie (bijvoorbeeld mastocytose, chronische urticaria, chronische infecties of lymfoproliferatieve aandoeningen) uit te sluiten.

Aanvullend onderzoek: laboratoriumdiagnostiek

Laboratoriumonderzoek in de acute fase van een mogelijk allergische reactie heeft twee doelen: het aantonen dat de reactie immunologisch van aard is en het uitsluiten van eventuele andere oorzaken. Welk onderzoek moet worden aangevraagd, hangt af van de aard van de reactie: kort (uren) na een anafylactoïde reactie is het serumtrypasegehalte waar-

Tabel 1. Factoren die van belang zijn om de oorzaak van een geneesmiddelenreactie te achterhalen

Reactie
– verschijnselen
– beloop in de tijd
– de relatie in de tijd tot de mogelijke veroorzakende factoren
Geneesmiddelen
– dosering
– toedieningsweg
– formulering
– duur van gebruik
– start- en stopdatum
Cofactoren
– comorbiditeit
– comediatie
– infecties
– lichamelijke inspanning
– mogelijk eerdere reacties op dit geneesmiddel of andere geneesmiddelen
– allergische reacties op voedsel en/of medicatie

devol om de betrokkenheid van basofiele granulocyten en mestcellen aan te tonen. Methylhistamine is tot 24 uur na de reactie in de urine aantoonbaar. Bij de verdenking op een ‘drug-induced hypersensitivity syndrome/drug-related eosinophilia with systemic symptoms’ (DIHS/DRESS) moeten bloedbeeld, leukocytdifferentiatie, nier- en leverfuncties worden bepaald. Wanneer gedacht wordt aan een type-II- of type-III-overgevoeligheidsreactie kan naast het bloedbeeld ook een directe of indirecte coombstest worden aangevraagd. Bij urticariële en exantheemateuze aandoeningen is het uitsluiten van (virale) infecties belangrijk. Reactivatie van virale infecties, met name het humaan herpesvirus type 6 (HHV-6) maar ook het cytomegalovirus (CMV), wordt gezien in het kader van DIHS/DRESS en andere ‘severe cutaneous adverse reactions’ (SCAR).³⁻⁵ Bij verdenking op IgE-gemedieerde reacties bestaat voor sommige geneesmiddelen de mogelijkheid specifiek IgE te laten bepalen. Er zijn commerciële testen beschikbaar, vooral voor bètalactamantibiotica,

maar sommige laboratoria hebben eigen testen ontwikkeld. Direct na een ernstige IgE-gemedieerde reactie bestaat er een anerge periode van 4-6 weken waarin vaak geen specifiek IgE aantoonbaar is en na een jaar is bij de helft van de patiënten die een bewezen IgE-gemedieerde reactie tegen amoxicilline hadden, het IgE niet meer in het bloed aantoonbaar. IgE tegen benzylpenicilline blijkt nog langer aantoonbaar.⁶ Het beloop van de aanwezigheid in het bloed van specifiek IgE tegen andere geneesmiddelen is niet bekend. In het algemeen wordt bij de aanwezigheid van specifiek IgE tegen penicilline of amoxicilline aangehouden dat deze persoon een type-I-overgevoeligheid heeft voor deze bètalactamantibiotica. Huidtesten (zie verderop in dit artikel) zullen dan alleen worden uitgevoerd om een niet-kruisreagerend bètalactamantibioticum te vinden wanneer er een noodzaak bestaat voor behandeling met een bètalactamantibioticum.

In-vitro-onderzoek

In vitro diagnostische technieken hebben het voordeel dat de patiënt niet opnieuw blootgesteld hoeft te worden aan het geneesmiddel dat mogelijk een ernstige reactie veroorzaakte. Diverse technieken zijn in de afgelopen jaren ontwikkeld en enkele daarvan zijn inmiddels ook commercieel verkrijgbaar.^{7,8}

In de basofielenactivatietest worden basofiele granulocyten van de patiënt blootgesteld aan oplopende concentraties van de verdachte geneesmiddelen. Wanneer de basofiele granulocyt gesensitiseerd is met specifiek IgE op de membraan, dan zal hernieuwd contact met het allergeen leiden tot het verschijnen van de activatiemarkers CD103 en CD63 op de celmembraan. Deze kunnen door middel van flowcytometrische analyse worden aangetoond.

De basofielen-releasetest kijkt alleen naar de secretie van mediators (histamine, tryptase, leukotriënen) door basofiele granulocyten wanneer deze in contact gebracht worden met de verdachte geneesmiddelen. Omdat het mechanisme van degranulatie niet IgE-gemedieerd hoeft te zijn, geeft deze test geen uitsluitend over het onderliggend mechanisme van de reactiviteit.

Voor de mogelijke in-vitrodiagnostiek van een vertraagtypeovergevoeligheid bestaan er de lymfocytentransformatietest (LTT) en de cytokinereleasetest (meestal IFN-gamma). In de LTT worden perifere

bloedcellen van de patiënt enkele dagen gekweekt in aan- of afwezigheid van oplopende concentraties van de geneesmiddelen waarna gemeten wordt of hierdoor extra stimulatie optreedt.⁹ Doordat de lymfocyten van de patiënt in het laboratorium enige tijd gekweekt moeten worden, is dit een arbeidsintensieve test. Bij de cytokinereleasetest worden de gekweekte lymfocyten gestimuleerd met oplopende concentraties van het geneesmiddel en is de mate van cytokineproductie de maat voor activatie.¹⁰ De systemen om de cytokineproductie te meten zijn commercieel verkrijgbaar, maar de testen zijn niet specifiek ontwikkeld voor het aantonen van een geneesmiddelenovergevoeligheid. Voor geen van beide testmethoden bestaat uitgebreide literatuur die voor verschillende geneesmiddelen de optimale concentraties beschrijft om lymfocyten te stimuleren zonder toxisch te zijn.

Huidtesten bij verdenking IgE-gemedieerde reactie

Wanneer in het bloed geen specifiek IgE wordt aangetoond, kunnen percutane testen (priktesten) en/of intracutane testen worden uitgevoerd.^{11,12} Bij de percutane huidtest wordt een minieme hoeveelheid allergeen in de huid gebracht door met een naaldje door een druppel van een geneesmiddeloplossing in de huid te prikken. Bij de intracutane huidtest wordt een kleine hoeveelheid vloeistof net onder de huid gebracht met behulp van kleine injecties. Er worden twee controles meegenomen: NaCl en een gestandaardiseerde histamine. Een mogelijk positieve test wordt gerelateerd aan de histaminecontrole. Alleen voor de bètalactamafbraakproducten penicilloyl-poly-L-lysine (PPL, major determinant) en 'minor determinant mixture' (MDM) en amoxicilline zijn gestandaardiseerde preparaten beschikbaar via de firma Diater, Spanje. Voor andere geneesmiddelen kan de formulering voor intraveneuze toepassing gebruikt worden. Wanneer een dergelijke formulering niet beschikbaar is, kunnen alleen percutane testen worden uitgevoerd. Hiervoor wordt de tablet of capsuleinhoud verpulverd en met water vermengd. Wanneer er een (granulaat voor een) suspensie bestaat, heeft dit de voorkeur boven het verpulveren van een tablet, omdat van een suspensie verwacht mag worden dat het geneesmiddel beter in oplossing is. Als de oorspronkelijke reactie plaatsvond na orale inname van een geneesmiddel, verdient het aanbeveling om naast

intracutane testen met de intraveneuze toedieningsvorm ook priktesten met de orale formulering uit te voeren omdat deze andere hulpstoffen kunnen bevatten. Via de apotheek van de patiënt kan meestal achterhaald worden van welke fabrikant de verdachte geneesmiddelen betrokken zijn. Hulpstoffen die verantwoordelijk kunnen zijn voor een type I gemedieerde reactie zijn onder andere macrogol en carboxymethylcellulose.^{13,14}

Percutane testen worden op de onderarm uitgevoerd; intracutane huidtesten kunnen zowel op de onderarm, de laterale zijde van de bovenarm als op de bovenrug uitgevoerd worden. De beoordeling van de percutane testen gebeurt na 15-20 minuten en van de intracutane testen na 20-30 minuten. Een percutane test wordt als positief beschouwd wanneer de zwelling 3 mm of meer in doorsnede is en groter dan de negatieve (NaCl)-controle.^{11,12} Voor de intracutane testen worden in de literatuur injectievolumes van 0,02 tot 0,05 ml genoemd, maar de nieuwe aanbevelingen van het ENDA noemen 0,02 ml als het best reproduceerbare volume.¹⁵

Voor de beoordeling van intracutane testen bestaan verschillende methoden:

1. een zwelling na 20-30 minuten van minimaal 10 mm in doorsnede;¹²
2. een zwelling na 20 minuten waarvan de gemiddelde diameter (het gemiddelde van de som van de grootste diameter en de kleinste diameter daar loodrecht op) minimaal 3 mm in grootte is toegenomen ten opzichte van de oorspronkelijke zwelling plus de aanwezigheid van erytheem;
3. een toename van de gemiddelde diameter van de zwelling na 20 minuten tot minimaal tweemaal de gemiddelde diameter van de oorspronkelijke zwelling, plus de aanwezigheid van erytheem.^{11,15}

Naar verwachting zal de ENDA op korte termijn nieuwe richtlijnen publiceren voor een gestandaardiseerde uitvoering en beoordeling van de intracutane testen met geneesmiddelen.

Hoewel de literatuur vele casereports bevat van patiënten met een mogelijk allergische reactie en positieve percutane of intracutane huidtesten, blijken in veel van deze artikelen de uitvoering van de huidtest, de gebruikte concentraties en de beoordelingscriteria niet goed beschreven te zijn. Omdat

sommige geneesmiddelen bij intracutane toediening de huid irriteren of tot histaminerelease kunnen leiden, is het belangrijk om de geneesmiddelenconcentratie die bij de patiënt een positieve uitslag gaf, ook bij een aantal gezonde controlepersonen uit te testen. Voor steeds meer geneesmiddelen zijn in de literatuur concentraties beschreven die bij minimaal tien gezonde personen niet tot een huidreactie leiden. Dit betreft meestal casereports waarin beschreven is dat de concentratie die bij de patiënt een reactie gaf, bij een aantal gezonde controlepersonen geen reactie veroorzaakte, maar recent is de eerste publicatie verschenen waarin de niet-irritatieve concentratie van drie antibiotica systematisch is onderzocht bij louter gezonde vrijwilligers.¹⁶

Geneesmiddelen die de reactiviteit van de huid op de percutane en intracutane testen kunnen verminderen, dienen zo mogelijk enkele dagen voor de huidtesten gestaakt te worden. Dit geldt in het bijzonder voor antihistaminica (H1-receptorantagonisten). Wanneer een patiënt een anafylactische reactie doormaakte, wordt geadviseerd ook bij de intracutane testen eventuele bètablokkers te staken omdat deze middelen de effectiviteit van adrenaline kunnen verminderen. In het algemeen voldoet een periode van 3-5 dagen, maar bij een lange halfwaardetijd moet 4-5 keer de halfwaardetijd aangehouden worden. Bètablokkers kunnen het best in korte tijd afgebouwd worden om reboundverschijnselen te vermijden. Voor corticosteroiden die kortdurend in een lage dosering worden gebruikt (< 50 mg prednisolon of equivalent) is een interval van 3-5 dagen voldoende. Wanneer corticosteroiden in hogere doseringen of voor lange tijd worden gebruikt, moet deze periode verlengd worden.¹¹ Onderzoek naar de invloed van het gebruik van immuunsuppressiva op de reactiviteit van percutane en intracutane testen is in de medische literatuur nauwelijks te vinden.

Huidtesten bij verdenking op vertraagdtypeovergevoeligheid

Bij de verdenking op een vertraagdtypeovergevoeligheid kunnen plakproeven worden uitgevoerd. Van slechts een beperkt aantal geneesmiddelen is een commerciële testsubstantie verkrijgbaar. In de overige gevallen kan de capsule-inhoud of de tablet (zonder coating) verwreven worden tot een fijn poe-

der en getest zowel in een waterige oplossing (30%) als in vaseline (30%).¹² Coating en capsules kunnen, bevochtigd, apart getest worden. Omdat vaak niet duidelijk is of het geneesmiddel en/of de metaboliëten tijdens een plakproef de huidbarrière passeren, kan zo nodig ook een intradermale test worden uitgevoerd met de intraveneuze toedieningsvorm. Lokale behandeling van de huid met corticosteroiden moet minimaal twee weken gestaakt worden op de plaats waar de plakproeven uitgevoerd gaan worden en intensieve blootstelling aan UV-licht (zon, zonnebank) moet vermeden worden.¹¹

Provocatietesten

De grote beperking van zowel in vitro diagnostische testen als de huidtesten is dat voor de meeste geneesmiddelen niet bekend is wat het precieze allergeen is. Dit kan het geneesmiddel zelf zijn, maar ook een van de vaak meerdere metaboliëten. Een negatieve uitslag betekent daarom nog niet dat een allergische reactie definitief is uitgesloten. De gouden standaard om een geneesmiddelenallergie aan te tonen of uit te sluiten is de provocatietest.¹⁷ Hierbij wordt de patiënt blootgesteld aan het verdachte geneesmiddel in oplopende dosering. De startdosering varieert van 0,1% tot 1% van de therapeutische dosering, en het aantal stappen is meestal 3 à 4, met een interval van 15 tot 60 minuten, afhankelijk van de toedieningsweg. Bij orale toediening kunnen langere intervallen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de absorptiesnelheid van het te onderzoeken geneesmiddel. Belangrijk is dat de toedieningsweg en de formulering identiek zijn aan die van het geneesmiddel dat de oorspronkelijke reactie veroorzaakte om mogelijke reacties op hulpstoffen niet te missen. De provocatietest moet altijd onder klinische observatie plaatsvinden met bewaking van de vitale functies en de geneesmiddelen om een mogelijke anafylactische reactie te behandelen binnen handbereik.

Wanneer de oorspronkelijke reactie mogelijk een vertraagdtypeovergevoeligheid betrof, is het zinvol de provocatietest uit te breiden naar 2-5 dagen. Alleen de test op de eerste dag dient onder observatie plaats te vinden. Messaad et al. publiceerden een grote serie provocatietesten waarin slechts bij 20% van de patiënten een reactie optrad.¹⁸ De aard van de reactie was vrijwel altijd gelijk aan de oorspronkelijke reactie. Een reactie op de provocatietest bewijst geen

allergische oorzaak, aangezien ook niet-immunologische reacties zich kunnen herhalen bij hernieuwde blootstelling.

Hoewel de provocatietest de gouden standaard is, kan en moet deze niet bij iedereen worden uitgevoerd.¹⁷ Vanwege de risico's op een herhalen van de oorspronkelijke reactie moet men kritisch zijn bij het besluiten tot een provocatietest. De patiënt moet een noodzaak hebben voor behandeling met het geneesmiddel en er moet geen alternatief beschikbaar zijn. Wordt aan de eerste voorwaarde voldaan en aan de tweede niet, maar is het beste alternatief verwant aan het verdachte geneesmiddel, dan moet overwogen worden de provocatietest met het alternatief uit te voeren. Bij ernstige geneesmiddelenreacties zoals het Stevens-Johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse (SJS/TEN), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), DRESS en gegeneraliseerde bulleuze reacties, of bij reacties waarbij ook interne organen aangedaan waren zoals hepatitis, nefritis en vasculitis, is een provocatietest gecontraïndiceerd omdat deze reacties niet goed te couperen zijn. Anafylaxie daarentegen is geen contra-indicatie. Patiëntcondities zoals onvoldoende gecontroleerde astma, ernstige cardiovasculaire aandoeningen en gebruik van bètablokkers zijn wel contra-indicaties voor het uitvoeren van een provocatietest. In overleg met de behandelend cardioloog kunnen bètablokkers voorafgaand aan de provocatietest afgebouwd worden.

De negatief voorspellende waarde van provocatietesten met bètalactamantibiotica en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) blijkt hoog te zijn: 94% voor bètalactamantibiotica en ongeveer 98% voor NSAID's.^{19,20} In deze beide publicaties wordt niet aangegeven wat het tijdsinterval was tussen de verdachte reactie en de diagnostiek. Opvallend is wel dat in beide onderzoeken veel patiënten die geen klachten ervaren hadden bij de provocatietest het desbetreffende geneesmiddel toch niet meer hadden durven gebruiken. Bij 10-30% van de patiënten had de arts toch een alternatief antibioticum of NSAID voorgeschreven. Dit toont aan dat meer kennis over de (negatief) voorspellende waarde nodig is en uitgebreid met patiënten en hun artsen besproken dient te worden. Maar deze bevinding roept ook de vraag op of men de patiënt niet vóór uitvoering van een provocatietest moet vragen of een negatieve test de angst

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Een meticulous anamnese vormt de hoeksteen van de diagnose geneesmiddelenallergie.
2. Overgevoeligheid voor penicillines kan betrouwbaar vastgesteld worden met behulp van percutane, intracutane of epicutane huidtesten.
3. Provocatietesten, oraal of intraveneus, zijn belangrijk om de betrokkenheid van een geneesmiddel in de oorspronkelijke reactie aan te tonen dan wel uit te sluiten, of om een veilig alternatief geneesmiddel te vinden.
4. Diagnostiek naar een mogelijke allergische reactie op geneesmiddelen is binnen een jaar na de oorspronkelijke reactie het meest betrouwbaar.

voldoende weg zal nemen. Wanneer dit niet het geval is en er is een alternatief geneesmiddel beschikbaar, dan heeft een provocatietest minder zin.

Sensitiviteit in relatie tot het tijdsinterval sinds de oorspronkelijke reactie

Van alle onderzoeksmethoden is beschreven dat de sensitiviteit afneemt naarmate de oorspronkelijke reactie langer geleden is. Dit heeft waarschijnlijk te maken met het ontbreken van verdere stimulatie van het immuunsysteem omdat mensen die een allergische reactie gehad hebben het betreffende geneesmiddel zullen vermijden. Dit verschijnsel is het best uitgezocht voor de bètalactamantibiotica en binnen deze groep zijn er verschillen.^{6,21,22} De reactiviteit voor amoxicilline in serum en huid verdwijnt eerder dan die voor benzylpenicilloyl of 'minor determinant mixture'.⁶ Er is geen reden te veronderstellen dat dit verschijnsel bij andere geneesmiddelen niet optreedt. De consequentie voor de praktijk is dat de diagnostiek van geneesmiddelenallergie omvangrijker en langduriger moet zijn naarmate de oorspronkelijke reactie langer geleden is. In een recente publicatie bij patiënten met een mogelijke allergische reactie op een bètalactamantibioticum werden de huidtesten en, bij negatieve uitslag, ook de provocatietest herhaald bij patiënten bij wie het interval tussen diagnostiek en de oorspronkelijke reactie langer was dan één jaar. Bij 23 patiënten bleek de huidtest of de provocatietest in tweede instantie toch positief.²² Het totaal aantal patiënten bij wie huidtesten en provocatietest herhaald werden, is niet vermeld zodat geen negatief voorspellende waarde kan worden berekend.

Conclusie

De kennis over de waarde van de allergologische diagnostiek van mogelijke geneesmiddelallergische reacties is de afgelopen jaren toegenomen. Echter, ondanks een breder spectrum aan beschikbare technieken is de optimale strategie nog niet vastgesteld. Wel lijkt het duidelijk dat de sensitiviteit van bijna alle technieken afneemt naarmate de oorspronkelijke reactie langer geleden is. Of dit betekent dat huidtesten en provocatietesten herhaald zullen moeten worden bij alle mensen bij wie deze ondanks een gerede verdenking op geneesmiddelenallergie negatief waren, zal onderzocht moeten worden bij grote groepen patiënten.

Referenties

1. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin All Clin Immunol* 2005;5:309-16.
2. Demoly P, Kropf R, Bircher A, et al. Drug hypersensitivity questionnaire. *Allergy* 1999;54:999-1003.
3. Funck-Brentano E, Duong T, et al. Auto-immune thyroiditis and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) associated with HHV-6 viral reactivation. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:580-5.
4. Asano Y, Kagawa H, Kano Y, et al. Cytomegalovirus disease during severe 40 drug eruptions. Report of 2 cases and a retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 2009;145:1030-6.
5. Teraki Y, Murota H, Izaki S. Toxic epidermal necrolysis due to zonisamide associated with reactivation of Human Herpes Virus 6. *Arch Dermatol* 2008;144:232-5.
6. Blanca M, Torres MJ, García JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to betalactams. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:918-24.

7. Mayorga C, Sanz ML, Gamboa PM, et al; Clinical Immunology Committee of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology of the SEAIC. *In vitro* diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:103-9.
8. Romano A, Torres MJ, Castells M, et al. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S67-73.
9. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59:809-20.
10. Lochmatter P, Beeler A, Kawabata TT, et al. Drug-specific *in vitro* release of IL-2, IL-5, IL-13 and IFN-gamma in patients with delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy* 2009;64:1269-78.
11. Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-54.
12. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, et al. A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321-8.
13. Bommarito L, Mietta S, Nebiolo F, et al. Macrogol hypersensitivity in multiple drug allergy. *Ann Allergy Astma Immunol* 2011;107:542-3.
14. Venturini M, Lobera T, del Pozo MD, et al. A. Immediate hypersensitivity to corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:51-6.
15. Barbaud A. Approach to standardized skin test techniques. Oral presentation at the Drug Hypersensitivity Meeting, april 2012 München, Germany.
16. Brož P, Harr T, Hecking C, et al. Nonirritant intradermal skin test concentrations of ciprofloxacin, clarithromycin and rifampicin. *Allergy* 2012;67:647-52.
17. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
18. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-6.
19. Demoly P, Romano A, Botelho C, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 2010;65:327-32.
20. Defrance C, Bousquet P-J, Demoly P. Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66:1410-4.
21. Fernández RD, Torres MJ, Blanca-López N, et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy* 2009;64:242-8.
22. García Núñez I, Barasona Villarejo MJ, Algaba Mármol MA et al. Diagnosis of patients with immediate hypersensitivity to β -lactams using retest. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:41-7.

Ontvangen 1 mei 2012, geaccepteerd 4 september 2012.